



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0158725
(43) 공개일자 2022년12월01일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 9/16</i> (2006.01) <i>A61K 31/553</i> (2006.01)
 <i>A61K 9/14</i> (2006.01) <i>A61K 9/20</i> (2006.01)
 <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>A61P 35/02</i> (2006.01)
 <i>A61P 37/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 9/1635</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/553</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7033262</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2021년02월23일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년09월23일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2021/019181</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2021/173523
 국제공개일자 2021년09월02일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/980,700 2020년02월24일 미국(US)
 63/053,565 2020년07월17일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 광조우 루펑 파마슈티칼 컴퍼니 엘티디.
 중국 광둥 프로빈스 광조우 시티 후양푸 디스트릭트
 트 넘버 33 사이언스 애비뉴 시리안 사이언스 파크
 빌딩 비 례 322</p> <p>(72) 발명자
 첸, 이
 미국 94566 캘리포니아 플레산톤 그라비나 플레이스 3447</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 이상남</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 49 항

(54) 발명의 명칭 BCL2 억제제를 함유하는 핫 멜트 압출 고체 분산체

(57) 요약

세포자멸사 이후 고체 분산체는 본 명세서에 정의된 바와 같이 (a) 약제학적으로 허용되는 수용성 중합 운반체 및 (b) 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하는 고체 매트릭스에 분산된 Bcl-2 계열의 단백질 억제 화합물을 포함한다. 이러한 고체 분산체를 준비하는 과정은 압출성 반응용 혼합물을 제공하기 위해 화학식 A의 화합물, 수용성 중합 운반체 및 계면활성제에 고온을 가하고, 반응용 혼합물을 압출하며, 중합 운반체를 포함하는 고체 매트릭스와 계면활성제를 제공하기 위해 결과적으로 획득된 압출물을 냉각하고, 거기에 화합물을 비결정 형태로 분산시키는 과정을 포함한다. 따라서 고체 분산체는 예컨대 암이나 면역 또는 자가면역 질환과 같은 하나 이상의 항세포자멸사 단백질 Bcl-2 계열 단백질의 과발현에 의해 특성화되는 질환을 치료해야 하는 시험대상자에게 경구 투여용으로 적합하다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/146 (2013.01)
A61K 9/1617 (2013.01)
A61K 9/1694 (2013.01)
A61K 9/2013 (2013.01)
A61K 9/2027 (2013.01)
A61K 9/2095 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/02 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

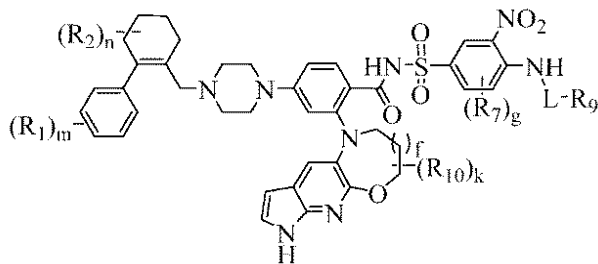
(a) 약제학적으로 허용되는 하나 이상의 수용성 중합 운반체,

(b) 약제학적으로 허용되는 하나 이상의 계면활성제, 및

선택적으로 (c) 약제학적으로 허용되는 하나 이상의 항산화제

를 포함하는 고체 매트릭스에 분산된, 하기 화학식 A의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 고체 분산체:

<화학식 A>



상기 식에서,

각각의 R_1 , R_2 , R_7 , R_9 및 R_{10} 은 독립적으로 H, D, 알킬, 스피로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 스피로헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 니트로, 옥소, 시아노, OR_a , SR_a , 알킬- R_a , $NH(CH_2)_pR_a$, $C(O)R_a$, $S(O)R_a$, SO_2R_a , $C(O)OR_a$, $OC(O)R_a$, NR_bR_c , $C(O)N(R_b)R_c$, $N(R_b)C(O)R_c$, $-P(O)R_bR_c$, $-알킬-P(O)R_bR_c$, $-S(O)(=N(R_b))R_c$, $-N=S(O)R_bR_c$, $=NR_b$, $SO_2N(R_b)R_c$ 또는 $N(R_b)SO_2R_c$ 이며, 여기서 상기 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴은 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환되고,

R_a , R_b , R_c , R_{bb} , R_{cc} , R_d 는 독립적으로 H, D, 알킬, 스피로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 스피로헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 또는 헤테로아릴이며, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴은 하나 이상의 R_e 로 선택적으로 치환되고,

R_e 는 독립적으로 H, D, 알킬, 스피로알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 시아노, 아민, 니트로, 히드록시, $=O$, $C(O)NHOH$, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 알킬아미노, 옥소, 할로-알킬아미노, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 스피로헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

Z_1 은 결합, $(CH_2)_p$, $N(H)$, O, S, $C(O)$, $S(O_2)$, $OC(O)$, $C(O)O$, OSO_2 , $S(O_2)O$, $C(O)S$, $SC(O)$, $C(O)C(O)$, $C(O)N(H)$, $N(H)C(O)$, $S(O_2)N(H)$, $N(H)S(O_2)$, $OC(O)O$, $OC(O)S$, $OC(O)N(H)$, $N(H)C(O)O$, $N(H)C(O)S$, $N(H)C(O)N(H)$, $(CH_2)_pN(H)(CH_2)_q$, $(CH_2)_pN(H)C(O)(CH_2)_q$, $(CH_2)_pC(O)N(H)(CH_2)_q$, $OC(O)N(H)(CH_2)_{p+1}N(H)(CH_2)_q$, 2가 알케닐기 또는 2가 알키닐기이고,

L 는 $-L_1-L_2-$ 이고,

L_1 은 결합, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환되고,

L_2 는 결합이거나, 또는 임의의 2개의 인접한 탄소 원자 사이에 하나 이상의 $-L_i-$ 가 선택적으로 삽입된 알킬이고, $-L_i-$ 은 $-N(R_a)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O_2)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-OSO_2-$, $-S(O_2)O-$, $-C(O)S-$, $-SC(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)N(R_a)-$, $-N(R_a)C(O)-$, $-S(O_2)N(R_a)-$, $-N(R_a)S(O_2)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)S-$, $-OC(O)N(R_a)-$, $-N(R_a)C(O)O-$, $-N(R_a)C(O)S-$, $-N(R_a)C(O)N(R_a)-$, 2가 알케닐기, 2가 알키닐기, 2가 시클로알킬기, 2가 헤테로시클로알킬기, 2가 아릴기, 2가 헤테로아릴기이고,

R_1 기 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있으며, 여기서 R_1 의 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환되고,

R_2 기 중 2개는 부착되는 원자(들)과 함께 선택적으로 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 의 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환되고,

R_7 기 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있으며, 여기서 R_7 의 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환되고,

R_{10} 기 중 2개는 부착되는 원자(들)과 함께 선택적으로 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있으며, 여기서 R_{10} 의 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환되고,

R_7 과 L 기는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있으며, 여기서 R_7 과 L 의 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R_e 로 선택적으로 치환되고,

R_b 과 R_c 기는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있으며, 여기서 R_b 과 R_c 의 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R_e 로 선택적으로 치환되고,

R_d 기 중 2개는 부착되는 원자(들)과 함께 선택적으로 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있으며, 여기서 R_d 의 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R_e 로 선택적으로 치환되고,

R_e 기 중 2개는 부착되는 원자(들)과 함께 선택적으로 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있으며, 여기서 R_e 의 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 H, D, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 시아노, 아민, 니트로, 히드록시, $C(O)NHOH$, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 알킬아미노, 옥소, 할로-알킬아미노, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고,

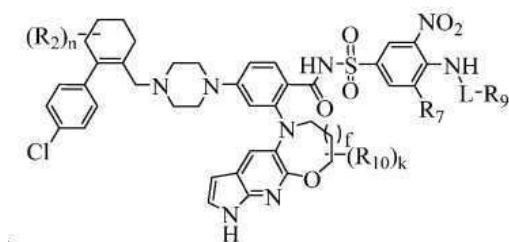
각각의 k , g , m , n , p 및 q 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고,

f 는 0 또는 1이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 A-1로 표시되는 것인 고체 분산체:

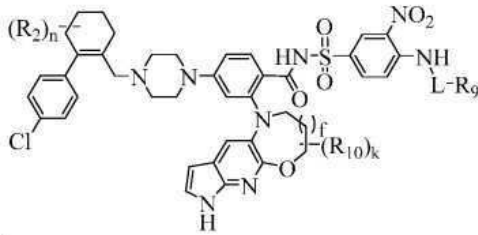
<화학식 A-1>



청구항 3

제2항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 A-2로 표시되는 것인 고체 분산체:

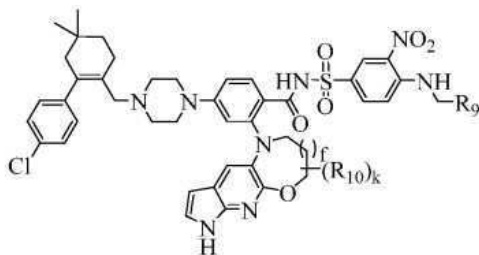
<화학식 A-2>



청구항 4

제3항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 A-3로 표시되는 것인 고체 분산체:

<화학식 A-3>



청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기로 구성된 그룹에서 선택되는 것인 고체 분산체:

(S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

(R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

(S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

(R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로

-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)벤즈아미드,

(S)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

(R)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

(R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

(S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드, 및

N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 또는 염이 약 5 중량% 내지 약 40 중량%의 모화합물 등가량으로 존재하는 것인 고체 분산체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 중합 운반체가 N-비닐 락탐의 단독중합체 및 공중합체, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 에테르, 고분자량 폴리알킬렌 산화물, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 비닐아세테이트 중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 카프로락탐 및 폴리비닐 아세테이트의 그래프트 공중합체, 올리고당 및 다당류 및/또는 이들의 혼합물을 포함하는 것인 고체 분산체.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 중합 운반체가 포비돈, 코포비돈 (예를 들면, KOLLIDON[®] VA64형 코포비돈), HPMC, 폴리에틸렌 글리콜/폴리비닐 카프로락탐/폴리비닐 아세테이트 그래프트 공중합체, 및/또는 이들의 혼합물을 포함하며,

선택적으로, 상기 하나 이상의 중합 운반체가 KOLLIDON[®] VA64형 코포비돈을 포함하거나 본질적으로 이것으로 구성되거나 이것으로 구성되는 것인 고체 분산체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 계면활성제가 비이온 계면활성제를 포함하는 것인 고체 분산체.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 계면활성제가 비이온 계면활성제인 고체 분산체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 계면활성제가 폴리옥시에틸렌 글리세리드, 소르비탄의 지방산 모노에스테르, 폴리소르베이트 (예를 들면, TWEEN[®] 80 브랜드 Polysorbate 80 또는 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레이트), α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 숙신산염(TPGS) 및/또는 이들의 혼합물을 포함하는 것인 고체 분산체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 항산화제를 포함하고,

상기 하나 이상의 항산화제가 아스코르브산, 아스코르브산염, 중아황산염, 메타중황산염, 아황산염, 커큐민, 커큐민 유도체, 우르솔산, 레스베라트롤, 레스베라트롤 유도체, 알파-리포산, 티오글리세롤, 폴리페놀, 카타신, 포도씨 추출물, 녹차 추출물, 구연산, 메티오닌, 시스테인, 글루타티온, 토코페롤, 프로필 갈레이트, 메르캅토아세트산 나트륨, 나트륨 포름알데히드 술폰실레이트, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 레시틴, 비타민 E, 요산, 및/또는 이들의 혼합물을 포함하는 것인 고체 분산체.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 하나 이상의 항산화제가 아스코르브산 또는 아스코르브산염을 포함하거나 본질적으로 이것으로 구성되거나 이것으로 구성되는 것인 고체 분산체.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 하나 이상의 항산화제가 아스코르브산 또는 아스코르브산염인 고체 분산체.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 유동화제를 추가적으로 포함하는 고체 분산체.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 하나 이상의 유동화제가 교질 이산화규소를 포함하는 것인 고체 분산체.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물 또는 염이 약 5 중량% 내지 약 40 중량%의 모화합물 등가량으로 존재하고,

상기 하나 이상의 중합 운반체가 약 40 중량% 내지 약 85 중량%의 양으로 존재하며,

상기 하나 이상의 계면활성제가 약 2.5 중량% 내지 약 20 중량%의 양으로 존재하고,

상기 하나 이상의 항산화제가 약 0.25 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재하는 것인 고체 분산체.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 화합물 또는 염이 약 5 중량% 내지 약 25 중량% (예를 들면, 약 12-20 중량%, 약 15-20 중량% 또는 약 18 중량%)의 모화합물 등가량으로 존재하고,

상기 하나 이상의 중합 운반체가 약 50 중량% 내지 약 80 중량% (예를 들면, 약 60-80 중량% 또는 약 70-80 중량%)의 양으로 존재하고,

상기 하나 이상의 계면활성제가 약 2.5 중량% 내지 약 15 중량% (예를 들면, 약 5-10 중량% 또는 약 7-9 중량%)의 양으로 존재하고,

상기 하나 이상의 항산화제가 약 0.5 중량% 내지 약 2.5 중량% (예를 들면, 약 0.5-2 중량% 또는 약 0.5-1 중량%)의 양으로 존재하고,

%)의 양으로 존재하는 것인 고체 분산체.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,
 하나 이상의 봉해제 (예를 들면, 10-30 wt% 크로스카멜로스 나트륨),
 하나 이상의 윤활제 (예를 들면, 0.2-1.0 wt% 스테아릴 푸마르산 나트륨), 및/또는
 하나 이상의 코팅제 (예를 들면, 2-5 wt% Opadry[®] II 85F92209-CN 옐로우)
 를 추가로 포함하는 고체 분산체.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 화합물이

(S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

(R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

(S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

(R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

N-((4-((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

N-((4-((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)벤즈아미드,

(S)-N-((4-((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

(R)-N-((4-((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

(R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

(S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드, 또는

N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드

인 고체 분산체.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 하나 이상의 중합 운반체가 코포비돈 또는 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체 (예를 들면, KOLLIDON[®] VA64형 코포비돈)인 고체 분산체.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 하나 이상의 계면활성제가 폴리소르베이트 (예를 들면, 폴리소르베이트 80형 계면활성제)인 고체 분산체.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 항산화제가 아스코르브산 또는 아스코르브산 나트륨인 고체 분산체.

청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 유동화제

를 추가적으로 포함하는 고체 분산체.

청구항 25

제24항에 있어서, 하나 이상의 유동화제가 교질 이산화규소를 포함하는 것인 고체 분산체.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

고온 용융 압출(HME)을 사용하여 제조되거나, 또는

고온 용융 압출(HME) 제제인 고체 분산체.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

실시에 7-24 및 26-29의 제제 중 어느 하나를 포함하며,

API는 제5항의 화합물 중 어느 하나인 고체 분산체.

청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 100 mg의 경구 용량으로 5-10 kg 비글 견(Beagle dog)에게 위관 영양으로 투여하는 경우에 약 25,000-150,000 h*ng/ml 이상, 약 30,000-100,000 h*ng/ml 이상, 약 40,000-80,000 h*ng/ml 이상, 또는 약 50,000-60,000 h*ng/ml 이상의 AUC_(0-t) 값을 나타내는 고체 분산체.

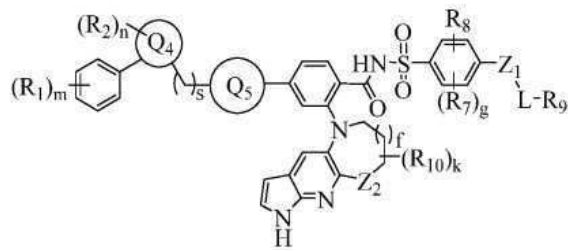
청구항 29

하기 단계를 포함하는, 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 고체 분산체를 제조하는 방법:

- (a) (i) 하기 화학식 A 또는 제약적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 제약 활성 성분(API),
(ii) 제약적으로 허용되는 수용성 중합 운반체,
(iii) 제약적으로 허용되는 계면활성제, 및
(iv) 선택적으로, 제약적으로 허용되는 항산화제

에 고온을 가하여 반응용 혼합물을 생성하는 단계:

<화학식 A>



(상기 식에서,

Q₄는 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 스피로 헤테로 시클릭이고,

Q5는 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 스피로 헤테로 시클릭이고,

각각의 R₁, R₂, R₇, R₈, R₉, R₁₀은 독립적으로 H, D, 알킬, 스피로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 스피로헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 니트로, 옥소, 시아노, OR_a, SR_a, 알킬-R_a, NH(CH₂)_pR_a, C(O)R_a, S(O)R_a, SO₂R_a, C(O)OR_a, OC(O)R_a, NR_bR_c, C(O)N(R_b)R_c, N(R_b)C(O)R_c, -P(O)R_bR_c, -알킬-P(O)R_bR_c, -S(O)(=N(R_b))R_c, -N=S(O)R_bR_c, =NR_b, SO₂N(R_b)R_c 또는 N(R_b)SO₂R_c이며, 여기서 상기 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴은 하나 이상의 R_d로 선택적으로 치환되고,

$R_a, R_b, R_c, R_{bb}, R_{cc}, R_d$ 는 독립적으로 H, D, 알킬, 스피로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 스피로헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 또는 헤테로아릴이며, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴은 하나 이상의 R_c 로 선택적으로 치환되고,

R_e는 독립적으로 H, D, 알킬, 스피로알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 시아노, 아민, 니트로, 히드록시, =O, C(O)NHOH, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 알킬아미노, 옥소, 할로-알킬아미노, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 스피로헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

Z₁은 결합, (CH₂)_p, N(H), O, S, C(O), S(O₂), OC(O), C(O)O, OSO₂, S(O₂)O, C(O)S, SC(O), C(O)C(O), C(O)N(H), N(H)C(O), S(O₂)N(H), N(H)S(O₂), OC(O)O, OC(O)S, OC(O)N(H), N(H)C(O)O, N(H)C(O)S, N(H)C(O)N(H), (CH₂)_pN(H)(CH₂)_q, (CH₂)_pN(H)C(O)(CH₂)_q, (CH₂)_pC(O)N(H)(CH₂)_q, OC(O)N(H)(CH₂)_{p+1}N(H)(CH₂)_q, 2가 알케닐기 또는 2가 알킬닐기이고,

L 는 $-L_1-L_2$ -이고,

L_1 은 결합, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환되고,

L_2 는 결합이거나, 또는 임의의 2개의 인접한 탄소 원자 사이에 하나 이상의 $-L_i-$ 가 선택적으로 삽입된 알킬이고, $-L_i-$ 은 $-N(R_a)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O_2)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-OSO_2-$, $-S(O_2)O-$, $-C(O)S-$, $-SC(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)N(R_a)-$, $-N(R_a)C(O)-$, $-S(O_2)N(R_a)-$, $-N(R_a)S(O_2)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)S-$, $-OC(O)N(R_a)-$, $-N(R_a)C(O)O-$, $-N(R_a)C(O)S-$, $-N(R_a)C(O)N(R_a)-$, 2가 알케닐기, 2가 알킬닐기, 2가 시클로알킬기, 2가 헤테로시클로알킬기, 2가 아릴기, 2가 헤테로아릴기이고,

R_1 기 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있으며, 여기서 R_1 의 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환되고,

R_2 기 중 2개는 부착되는 원자(들)과 함께 선택적으로 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 의 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환되고,

R_7 기 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있으며, 여기서 R_7 의 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환되고,

R_{10} 기 중 2개는 부착되는 원자(들)과 함께 선택적으로 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있으며, 여기서 R_{10} 의 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환되고,

R_7 과 L 기는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있으며, 여기서 R_7 과 L 의 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R_e 로 선택적으로 치환되고,

R_b 과 R_c 기는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있으며, 여기서 R_b 과 R_c 의 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R_e 로 선택적으로 치환되고,

R_d 기 중 2개는 부착되는 원자(들)과 함께 선택적으로 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있으며, 여기서 R_d 의 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R_e 로 선택적으로 치환되고,

R_e 기 중 2개는 부착되는 원자(들)과 함께 선택적으로 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있으며, 여기서 R_e 의 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 H, D, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로, 시아노, 아민, 니트로, 히드록시, $C(O)NHOH$, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 알킬아미노, 옥소, 할로-알킬아미노, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고,

각각의 k , g , m , n , p , 및 q 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고,

s 는 0 또는 1이고,

f 는 0 또는 1임),

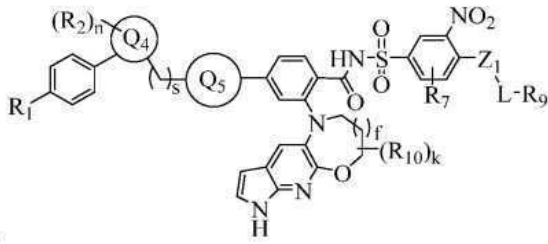
(b) 상기 반응용 혼합물을 압출하는 단계, 및

(c) 상기 수득된 압출물을 냉각시켜 중합 운반체 및 계면활성제를 포함하고 상기 화합물 또는 그의 염이 본질적으로 비결정 형태로 내부에 분산된 고체 매트릭스를 수득하는 단계.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 A-1로 표시되는 것인 방법:

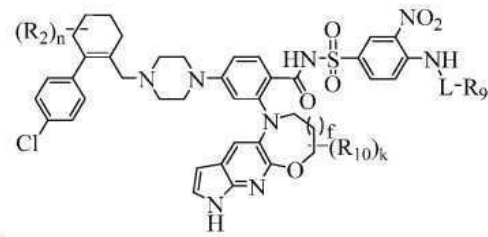
<화학식 A-1>



청구항 31

제30항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 A-2로 표시되는 것인 방법:

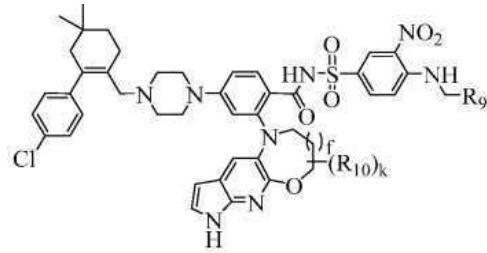
<화학식 A-2>



청구항 32

제31항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 A-3로 표시되는 것인 방법:

<화학식 A-3>



청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, API, 중합 운반체, 계면활성제 및 향산화제가 상기 고온을 가하는 단계 이전에 함께 혼합되는 것인 방법.

청구항 34

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, API, 중합 운반체, 계면활성제 및 향산화제가 상기 고온을 가하는 단계 동안 함께 혼합되는 것인 방법.

청구항 35

제29항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고온이 약 100℃ 내지 약 200℃인 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 고온이 약 125℃ 내지 약 175℃, 또는 140-160℃인 방법.

청구항 37

제29항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

냉각 이전 또는 냉각 도중에 상기 압출물을 캘린더링하는 단계

를 추가로 포함하는 방법.

청구항 38

제29항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 중합 운반체가 KOLLIDON® VA64형 코포비돈과 같은 코포비돈을 포함하는 것인 방법.

청구항 39

제29항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 계면활성제가 TWEEN 80형 폴리소르베이트 80과 같은 폴리소르베이트를 포함하는 것인 방법.

청구항 40

제29항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 항산화제가 아스코르브산 또는 아스코르브산 나트륨을 포함하는 것인 방법.

청구항 41

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 고체 분산체를 포함하는 경구 전달가능한 제약 투여 형태.

청구항 42

신생물, 면역 또는 자가면역 질환을 치료하기 위한 방법이며, 상기 질환을 갖는 대상자에게 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 고체 분산체의 치료 유효량을 경구 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 질환이 신생물 질환인 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 신생물 질환이 암, 중피종, 방광암, 췌장암, 피부암, 두/경부암, 피부 또는 구내 흑색종, 난소암, 유방암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경관 암종, 질 암종, 음문 암종, 골암, 결장암, 직장암, 항문부암, 위암, 위장관 (위, 결장직장 및/또는 십이지장)암, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 식도암, 소장암, 대분비계 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 고환암, 간세포 (간 및/또는 담관)암, 원발성 또는 속발성 중추신경계 종양, 원발성 또는 속발성 뇌종양, 호지킨병, 만성 또는 급성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 림프구성 백혈병, 림프아구성 백혈병, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 여포성 림프종, T 세포 또는 B 세포 기원의 림프성 악성종양, 흑색종, 다발성 골수종, 구강암, 비소세포 폐암, 전립선암, 소세포 폐암, 신장암 및/또는 요관(ureter)암, 신세포 암종, 신우 암종, 중추신경계 신생물, 원발성 중추신경계 림프종, 척수 축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 부신피질암, 담낭암, 비장암, 담관암종, 섬유육종, 신경모세포종, 망막모세포종 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택되는 것인 방법.

청구항 45

제43항에 있어서, 상기 신생물 질환이 만성 림프구성 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병인 방법.

청구항 46

제43항에 있어서, 상기 신생물 질환이 비 호지킨 림프종 또는 호지킨 림프종인 방법.

청구항 47

제42항에 있어서, 상기 질환이 면역 또는 자가면역 질환인 방법.

청구항 48

제42항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 분산체가 약 6시간 내지 약 7일의 평균 처치 간격을 두고 1 일 당 화학식 A의 화합물 또는 그의 염 약 10 내지 약 1,000 mg의 모화합물 등가 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 49

제42항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기로 구성된 그룹에서 선택되는 것인 방법:

(S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

(R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

(S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

(R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)벤즈아미드,

(S)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

(R)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

(R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

(S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드, 및

N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드.

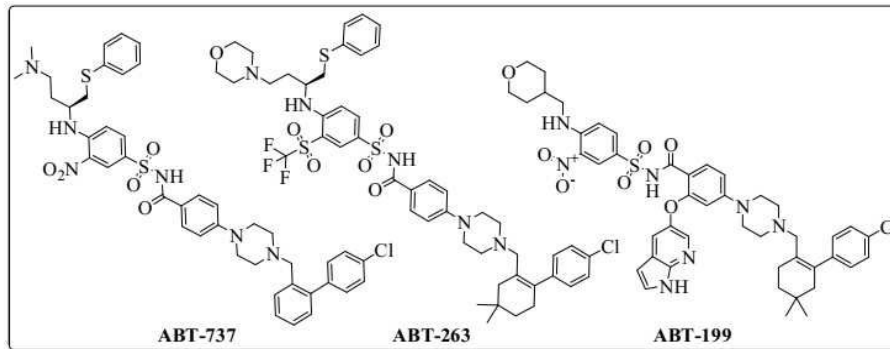
발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 참조
- [0002] 본 출원은 2020년 2월 24일 출원된 미국 공개특허 공보 제62/980,700호 및 2020년 7월 17일 출원된 제 63/053,565호의 출원일의 이익을 주장하며 상기 출원의 전체 내용은 참조로 명세서에 통합된다.
- [0003] 발명기술 분야
- [0004] 본 발명은 아포토시스 유도제를 포함하는 고체 분산체와 해당 분산체를 포함하는 의약품 제형, 해당 분산체와 제형을 제조하는 공정, 그리고 항아포토시스 Bcl-2 계열 단백질의 과발현을 특징으로 하는 질병 치료에 이것을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 발명의 배경이 되는 기술
- [0006] 아포토시스 또는 프로그램된 세포 사멸은 노화되고 손상된 불필요한 세포를 제거하기 위한 주요 메커니즘인 보존과 조절 과정이다. 아포토시스 신호를 차단하는 능력은 암의 주요 특징이며, 종양 형성과 종양 유지 및 화학적 내성에 있어서 아주 중요하다[Hanahan, D. & Weinberg, R.A. 암의 특징. 세포 100, 57-70 (2000)]. BCL-2 계열에서 프로사멸(예: BCL-2 관련 X 단백질(BAX), BCL-2 길항제/킬러 1(BAK), BCL-2 관련 세포 사멸 작용제(BAD), BCL-2 유사 11(BIM), NOXA 및 BCL-2 결합 성분 3(PUMA))과 프로생존(BCL-2, BCL-XL, BCL-2 유사 2(BCL-W), 골수성 세포 백혈병 배열 1(MCL-1) 및 BCL-2 관련 단백질 A1(BFL-1)) 단백질 간의 동적 결합 상호 작용은 프로그램된 세포 사멸에 대한 약속을 제어한다. 이 대립되는 세력 간의 균형이 바뀌면 암세포가 정상적인 세포 사멸을 약화시키고 생존 이득을 얻는 하나의 방법이 제공된다[Youle, R.J. & Strasser, A. BCL-2 단백질 계열: 세포 사멸을 조정하는 대립 활동. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 9, 47-59 (2008)].
- [0007] 최초로 확인된 세포 사멸 조절제인 BCL-2는 기존 인간 B세포 림프종에 존재하는 t(14;18) 전위의 중단점에서 복제되었다[Tsujimoto, Y., 외. 과학 228, 1440-1443 (1985); Cleary, M.L. 외. 세포 47, 19-28 (1986); Boise, L.H. 외. 세포 74, 597-608 (1993)]. 이 단백질은 이후 다발성 림프 악성 종양의 생존에서 지배적인 역할을 하는 것으로 나타났다[Vaux, D.L., et al pre-B cells. 자연 335, 440-442 (1988)]. BCL-2 단백질의 과발현은 다양한 암 및 면역계 장애에서 화학요법에 대한 내성이나 임상 결과, 질병 진행, 전반적인 예후 또는 이들의 조합과 관련이 있다. 방광암, 뇌암, 유방암, 골수암, 자궁경부암, 만성 림프구성 백혈병, 결장직장암, 식도암, 간세포암, 만성림프성 백혈병, 여포성 림프종, T 세포 또는 B 세포 근원의 림프성 악성종양, 흑색종, 골수성 백혈병, 골수종, 구강암, 난소암, 비소세포폐암, 전립선암, 소세포폐암, 비장암 등에서 BCL-2 단백질의 관련은 WO 2005/049593으로 공개된 PCT/US2004/36770 및 WO/2005/049594로 공개된 PCT/US2004/37911에 기재되어 있다. 면역 및 자가면역 질환에 대한 BCL-2 단백질의 관련은 현재 알레르기 및 천식 보고서(Current Allergy and Asthma Reports) 2003, 3, 378-384와 영국 혈액학 저널(British Journal of Hematology) 2000, 110(3), 584-90, 혈액(Blood) 2000, 95(4), 1283-92, 뉴잉글랜드 저널 오브 메디신(New England Journal of Medicine) 2004, 351(14), 1409-1418에 기재되어 있다. 관절염에 대한 BCL-2 단백질의 관련은 WO 2009/064938에 공개되어 있다. 골수 이식 거부 반응에서 BCL-2 단백질의 관련은 US 2008-0182845 A1에 공개되어 있다. 모두 참조로 명세서에 통합된다.
- [0008] 지난 10년 동안 아래와 같이 ABT-737, ABT-263, ABT-199와 같은 여러 BCL-2 억제제가 확인되어 암 치료를 위한 인간 임상 시험에 들어갔다.



[0009]

[0010]

ABT-737은 핵 자기 공명(NMR) 기반 스크리닝, 병렬 합성 및 구조 기반 단편 약물 설계에 의해 발견되었다 [Tillman Oltersdorf, 외, 자연, Vol 435, 2005, p 677]. ABT-737은 항아포토시스 단백질 BCL-2, BCL-XL 및 BCL-w의 소분자 억제제이며 이전에 보고된 화합물보다 친화력이 2~3배 더 강력하다. 구조적인 연구에 따르면 ABT-737은 세포 사멸 과정을 직접 시작하지 않지만 사멸 신호의 효과를 향상시켜 화학 요법 및 방사선 치료와 함께 상조적 세포사멸을 나타낸다. ABT-737은 림프종 및 소세포폐암종 세포뿐만 아니라 1차 환자 파생 세포에 대한 단일 작용 메커니즘 기반 사멸을 나타내며, 동물 모델에서 ABT-737은 생존을 개선하고 확립된 종양의 퇴행을 일으켜 마우스에서 높은 비율의 치료 작용이 나타났다. 유감스럽게도 ABT-737은 경구 복용이 불가능하며 낮은 수용성으로 인해 정맥내 전달을 위한 제제가 제한된다.

[0011]

광범위한 MedChem의 노력 끝에, 경구 복용이 가능한 BCL-2 억제제 ABT-263(나비토클락스)이 개발되었다 [Cheol-Min Park, et al J. Med. Chem. 2008, 51, 6902-6915]. ABT-263은 K_i 가 각각 0.5nM이하, 1nM이하, 1nM이하인 Bcl-xL과 BCL-2, Bcl-w의 강력한 억제제이다. ABT-263은 SCLC H146 셀 라인에 대해 110 nM의 IC_{50} 을 가지고 있다. ABT-263을 H345 이종 이식 모델에서 100mg/kg/일로 투여할 경우 TGI 80%와 치료된 종양 20%로 관찰되었으며 종양 부피가 적어도 50% 이상 감소하였다. ABT-263의 경구 투여만으로도 소세포 폐암 및 급성 림프성 백혈병의 이종이식 모델에서 완전한 종양 퇴행이 일어났다[Tse C, 외, Cancer Res. 2008, 68(9), 3421-3428]. 그러나 임상 시험에서 ABT-263(나비토클락스)에 의한 BCL-XL의 억제는 순환 혈소판의 수를 농도 의존적으로 빠르게 감소시킨다. 이 메커니즘 기반의 혈소판 감소증은 환자에게서 단일제제 나비토클락스 치료의 용량 제한 독성이며 약물 농도를 매우 효과적인 범위로 유도하는 능력을 제한한다.

[0012]

따라서 BCL-2 선택성(BCL-XL 스페어링) 억제제는 림프종 악성종양에 대한 효능을 유지하면서 실질적으로 혈소판 감소증을 절정에 이르게 할 수 있다. BCL-2 의존성 종양 유형에서 약물 투여(치료) 범위의 결과적인 증가는 BCL-2 억제와 임상적 효과를 높일 수 있어야 한다. 광범위한 MedChem 이후, ABT-199(GDC-0199)가 성공적으로 개발되었다[Andrew J Souers, 외, 자연 의학, Volume 19, 22, p202, 2013]. ABT-199는 BCL-2 선택성 억제제이며 K_i 가 0.01nM 이하이고 Bcl-xL과 Bcl-w에 비해 4,800배 이상 더 선택적이며 Mcl-1에 대한 활성이 없다. ABT-199는 8nM의 EC_{50} 으로 RS4;11 세포를 강하게 억제한다. 또한, ABT-199는 사이토크롬 c 방출, 카스파아제 활성화, 그리고 sub-G0/G1 DNA의 축적을 통해 RS4;11 세포에서 세포 사멸이 신속하게 진행되도록 한다. 정량적 면역 차단은 ABT-199에 대한 민감도가 NHL, DLBCL, MCL, AML 및 ALL 셀 라인을 포함하여 BCL-2의 발현과 강한 상관관계가 있음을 보여준다. ABT-199는 또한 평균 EC_{50} 이 3.0nM인 CLL에서 세포 사멸을 유도한다. ABT-199의 단일 용량 100mg/kg은 RS4;11 이종 이식물의 경우 최대 95%의 종양 성장 억제와 152%의 종양 성장 지연을 유발한다. ABT-199는 또한 단일 약제로서 또는 벤다무스틴과 기타 약제와 함께 이종 이식물의 성장(DoHH2, Granta-519)을 억제한다. 인체 임상 1단계 및 2단계 데이터에 따르면 ABT-199는 17p의 결손이 있는 CLL에 매우 효과적인 것으로 나타났으며, 2016년 FDA의 승인을 받았다.

[0013]

WO/2017/132474, WO/2019/040550, WO/2019/040573, PCT/US2019/047404, PCT/US2019/047403에서는 새로운 BCL-2 억제제를 공개하였다. Bcl-2 결합 화합물의 수용성이 매우 낮은 경우, 포몰레이터는 허용 가능한 경구 생체 이용성을 보장하는 데 있어 중요한 문제에 직면해 있으며 이는 위장관의 수성 매질의 용해성에 크게 좌우된다. 이는 결합 친화성이 매우 높은 경우에도 마찬가지이다. 치료 유효 용량이 아주 적은 제형 제품으로 투여될 수 있도록 하는 제제에서 적절한 약물 주입을 제공해야 할 때에 문제는 훨씬 더 중요하다.

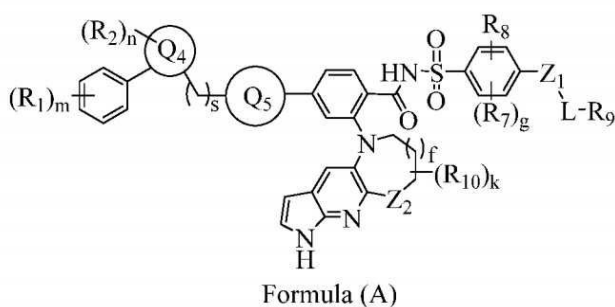
[0014]

액체 제형(캡슐화된 액체를 포함)는 용해성이나 저장 안정성 문제를 제기하지 않고 충분한 약물 주입을 제공하면서 약학적으로 허용되는 적절한 용매 시스템(일반적으로 지질 기반)이 있으면 수용성이 낮은 일부 약물에 유용할 수 있다. 이러한 약물에 대해 제안된 다른 접근 방식에는 자체적인 문제가 있는 고체 분산체가 있다.

- [0015] 환자의 준수 상태와 미각 차폐와 같은 다양한 이유로 인해 일반적으로 액체 제형보다 고체 제형이 선호된다. 그러나 대부분의 경우 경구 고체 제형 약물은 경구용 용액보다 생체 이용률이 낮다.
- [0016] 약물의 고체 분산체, 특히 고용체를 형성함으로써 고체 제형에 의해 제공되는 생체 이용률을 개선하려는 시도가 있었다. 고체 분산체나 용액은 위액과 같은 액체 매질과 접촉할 때 쉽게 액체 용액을 형성하기 때문에 선호되는 물리적 시스템이다. 쉽게 용해되는 성질은 적어도 부분적으로 고체 분산체나 고용체로부터의 성분 용해에 필요한 에너지가 결정질이나 미세 결정질 고체상으로부터 성분들의 용해에 필요한 에너지보다 작다는 사실에 기인한다. 그러나, 고체 분산체나 고용체로부터 방출된 약물을 위장관의 수용액에서 수용성 상태로 유지하는 것이 중요하다. 그렇지 않으면 약물이 위장관에 침전되어 생체 이용률이 떨어지게 된다.
- [0017] 국제 특허 공보 WO 01/00175는 보조제 매트릭스에서 활성 성분의 고용체인 기계적으로 안정한 약제학적 제형에 관한 것이다. 매트릭스는 N-비닐피롤리돈의 단독중합체 또는 공중합체와 액체 또는 반고체 계면활성제를 포함한다.
- [0018] 국제 특허 공보 WO 00/57854는 경구 투여를 위한 기계적으로 안정한 약제학적 제형에 관한 것으로, 하나 이상의 활성 화합물, 하나 이상의 열가소성 성형 가능한 매트릭스 형성 보조제와 친수성-친유성 균형(HLB) 값이 2와 18 사이이고 20℃에서 액체이거나 20℃와 50℃ 사이에 떨어짐 점이 있는 표면 활성 물질을 중량 상 10%이상에서 최대 40%까지 포함한다.
- [0019] 미국 공개특허 공보 제2005/0208082호는 TPGS(α-토코필 폴리에틸렌 글리콜 석신산 또는 비타민E 폴리에틸렌 글리콜 석신산) 및 리놀레산의 혼합물을 포함하는 가용화 조성물에 관한 것이다. 가용화 조성물은 친유제를 수성 상에 분산시키는 데 사용된다.
- [0020] 수용성이 낮은 약물 화합물의 생체이용률을 향상시키기 위해 많이 사용할 수 있는 기술인 핫 멜트 압출은 용제가 없는 비순응적 공정으로 견고성과 다양성 측면에서 기존의 고체 제형보다 많은 이점을 제공하는 것으로 알려져 있다(Crowley 외.(2007) 의약품 개발 및 제제 공학 33:908-926).
- [0021] 핫 멜트 압출 기술은 대체 제형에 비해 특정 약물의 약동학적 특성을 크게 향상시키는 것으로 나타났다. 예를 들어 다음을 참조한다. Klein 외. (2007) J. Acquir.면역 결핍증. 신드르44:401-410.
- [0022] Bcl-2 및 Bcl-X_x와 같은 Bcl-2 계열 단백질을 표적으로 하는 세포 사멸 유도 약물은 치료학적 유효 범위에서 농도를 유지하기 위해 예를 들어 매일 혈장 농도를 지속적으로 보충하는 요법에 따라 투여하는 것이 좋다. 이것은 매일 비경구, 예를 들어정맥내(i.v.) 또는 복강내(i.p.) 투여를 통해 달성될 수 있다. 그러나 매일 비경구 투여를 하는 것은 특히 외래 환자의 경우에 임상 환경에서 실용적이지 못된다. 세포 사멸 유도제의 임상적 유용성을 높이기 위해, 예를 들어 암 환자의 화학요법으로서 허용되는 경구 생체이용률의 고체 제형이 매우 바람직하다. 그러한 제형 및 경구 투여 요법은 NHL과 CLL, ALL을 비롯한 많은 유형의 암 치료에서 중요한 발전을 나타낼 것이며 다른 화학 요법과의 복합 치료를 좀 더 쉽게 할 수 있다.

발명의 내용

- [0023] 발명의 내용
- [0024] 명세서에 기재된 본 발명의 일 측면은 화학식(A)의 화합물을 포함하는 고체 분산체(핫 멜트 압출 등)를 실질적으로 비결정성(예를 들어, 무정형) 형태로 제공한다.



- [0025]
- [0026] 여기서

- [0027] Q₄는 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기 또는 스피로 헤테로시클릭이다.
- [0028] Q₅는 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기 또는 스피로 헤테로시클릭이다.
- [0029] R₁, R₂, R₇, R₈, R₉, R₁₀은 각각 독립적으로 H, D, 알킬기, 스피로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 스피로헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기, 할로, 니트로기, 옥소, 시아노기, OR_a, SR_a, 알킬-R_a, NH(CH₂)_pR_a, C(O)R_a, S(O)R_a, SO₂R_a, C(O)OR_a, OC(O)R_a, NR_bR_c, C(O)N(R_b)R_c, N(R_b)C(O)R_c, -P(O)R_bR_c, -알킬-P(O)R_bR_c, -S(O)(=N(R_b))R_c, -N=S(O)R_bR_c, =NR_b, SO₂N(R_b)R_c 또는 N(R_b)SO₂R_c이며 여기서 상기 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기는 하나 이상의 R_d로 치환된다.
- [0030] R_a, R_b, R_c, R_{bb}, R_{cc}, R_d는 독립적으로 H, D, 알킬기, 스피로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 알콕시기, 알콕시알킬기, 할로알킬기, 히드록시알킬기, 아미노알킬기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 스피로헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이며, 여기서 상기 알킬기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기는 하나 이상의 R_e로 치환된다.
- [0031] R_e는 독립적으로 H, D, 알킬기, 스피로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 할로, 시아노기, 아민, 니트로기, 히드록시, =O, C(O)NHOH, 알콕시기, 알콕시알킬기, 할로알킬기, 히드록시알킬기, 아미노알킬기, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 알킬아미노, 옥소, 할로-알킬아미노, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 스피로헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기 또는 헤테로아릴기이다.
- [0032] Z₁은 결합, (CH₂)_p, N(H), O, S, C(O), S(O₂), OC(O), C(O)O, OSO₂, S(O₂)O, C(O)S, SC(O), C(O)C(O), C(O)N(H), N(H)C(O), S(O₂)N(H), N(H)S(O₂), OC(O)O, OC(O)S, OC(O)N(H), N(H)C(O)O, N(H)C(O)S, N(H)C(O)N(H), (CH₂)_pN(H)(CH₂)_q, (CH₂)_pN(H)C(O)(CH₂)_q, (CH₂)_pC(O)N(H)(CH₂)_q, OC(O)N(H)(CH₂)_{p+1}N(H)(CH₂)_q, 2가 알케닐기 또는 2가 알키닐기이다.
- [0033] L 는 -L₁-L₂-이다.
- [0034] L₁은 결합, 알케닐기, 알키닐기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기 또는 헤테로아릴기이고, 여기서 상기 알케닐기, 알키닐기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기 또는 헤테로아릴기는 하나 이상의 R_d로 선택적으로 치환된다.
- [0035] L₂는 임의의 2개의 인접한 탄소 원자 사이에 하나 이상의 -Li-가 선택적으로 삽입된 결합, 또는 알킬기이다.
- [0036] -L_i-은 -N(R_a)-, -O-, -S-, -C(O)-, -S(O₂)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -OSO₂-, -S(O₂)O-, -C(O)S-, -SC(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)N(R_a)-, -N(R_a)C(O)-, -S(O₂)N(R_a)-, -N(R_a)S(O₂)-, -OC(O)O-, -OC(O)S-, -OC(O)N(R_a)-, -N(R_a)C(O)O-, -N(R_a)C(O)S-, -N(R_a)C(O)N(R_a)-, 2가 알케닐기, 2가 알키닐기, 2가 시클로알킬기, 2가 헤테로시클로알킬기, 2가 아릴기, 2가 헤테로아릴기이다.
- [0037] R₁ 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R₁의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_d로 선택적으로 치환된다.
- [0038] R₂ 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R₂의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_d로 선택적으로 치환된다.
- [0039] R₇ 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R₇의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_d로 선택적으로 치환된다.

[0040] R_{10} 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_{10} 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환된다.

[0041] R_7 과 L 는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_7 과 L 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_e 로 선택적으로 치환된다.

[0042] R_b 과 R_c 는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_b 과 R_c 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_e 로 선택적으로 치환된다.

[0043] R_d 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_d 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_e 로 선택적으로 치환된다.

[0044] R_e 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_e 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 H, D, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 할로, 시아노기, 아민, 니트로기, 히드록시, $C(O)NHOH$, 알콕시기, 알콕시알킬기, 할로알킬기, 히드록시알킬기, 아미노알킬기, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 알킬아미노, 옥소, 할로-알킬아미노, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기 또는 헤테로아릴기로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다.

[0045] k, g, m, n, p, q 는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5이다.

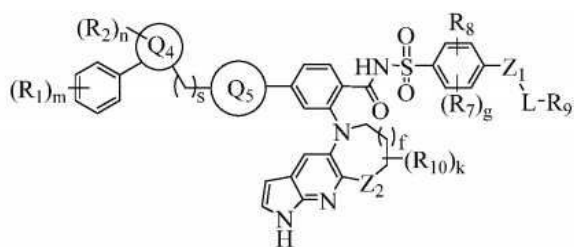
[0046] s 는 0 또는 1이다.

[0047] f 는 0 또는 1이거나

[0048] 약학적으로 허용되는 염이며 (a) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 수용성 고분자 운반체, (b) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 계면활성제, 그리고 선택적으로 (c) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 항산화제를 포함하는 고체 매트릭스에 분산된다.

[0049] 명세서에 기재된 본 발명의 또 다른 측면은 선택적으로 하나 이상의 추가 부형제와 함께 이러한 고체 분산체를 포함하는 고체 경구 제형을 제공한다.

[0050] 명세서에 기재된 본 발명의 또 다른 측면은 앞서 언급한 바와 같은 고체 분산체의 제조 방법을 제공한다. 제조 방법은 다음과 같이 구성된다. (a) 압출 가능한 반고체 혼합물을 제공하기 위해 (i) 화학식(A)의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 활성 약제 성분(API)과 (ii) 약학적으로 허용되는 수용성 고분자 운반체, (iii) 약학적으로 허용되는 계면활성제, 그리고 선택적으로 (iv) 약학적으로 허용되는 항산화제를 고온으로 가열한다.



Formula (A)

[0051]

[0052] 여기서

[0053] Q_4 는 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기 또는 스피로 헤테로시클릭이다.

[0054] Q_5 는 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기 또는 스피로 헤테로시클릭이다.

[0055] $R_1, R_2, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ 는 각각 독립적으로 H, D, 알킬, 스피로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬,

시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 스피로헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 니트로, 옥소이고, OR_a , SR_a , 알킬- R_a , $NH(CH_2)_pR_a$, $C(O)R_a$, $S(O)R_a$, SO_2R_a , $C(O)OR_a$, $OC(O)R_a$, NR_bR_c , $C(O)N(R_b)R_c$, $N(R_b)C(O)R_c$, $-P(O)R_bR_c$, $-알킬-P(O)R_bR_c$, $-S(O)(=N(R_b))R_c$, $-N=S(O)R_bR_c$, $=NR_b$, $SO_2N(R_b)R_c$ 또는 $N(R_b)SO_2R_c$ 이며 여기서 상기 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴은 하나 이상의 R_d 로 치환된다.

[0056] R_a , R_b , R_c , R_{bb} , R_{cc} , R_d 는 독립적으로 H, D, 알킬기, 스피로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 알콕시기, 알콕시알킬기, 할로알킬기, 히드록시알킬기, 아미노알킬기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 스피로헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이며, 여기서 상기 알킬기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기는 하나 이상의 R_e 로 치환된다.

[0057] R_e 는 독립적으로 H, D, 알킬기, 스피로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 할로, 시아노기, 아민, 니트로기, 히드록시, $=O$, $C(O)NHOH$, 알콕시기, 알콕시알킬기, 할로알킬기, 히드록시알킬기, 아미노알킬기, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 알킬아미노, 옥소, 할로-알킬아미노, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 스피로헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기 또는 헤테로아릴기이다.

[0058] Z_1 은 결합, $(CH_2)_p$, $N(H)$, O, S, $C(O)$, $S(O_2)$, $OC(O)$, $C(O)O$, OSO_2 , $S(O_2)O$, $C(O)S$, $SC(O)$, $C(O)C(O)$, $C(O)N(H)$, $N(H)C(O)$, $S(O_2)N(H)$, $N(H)S(O_2)$, $OC(O)O$, $OC(O)S$, $OC(O)N(H)$, $N(H)C(O)O$, $N(H)C(O)S$, $N(H)C(O)N(H)$, $(CH_2)_pN(H)(CH_2)_q$, $(CH_2)_pN(H)C(O)(CH_2)_q$, $(CH_2)_pC(O)N(H)(CH_2)_q$, $OC(O)N(H)(CH_2)_{p+1}N(H)(CH_2)_q$, 2가 알케닐기 또는 2가 알키닐기이다.

[0059] L 는 $-L_1-L_2-$ 이다.

[0060] L_1 은 결합, 알케닐기, 알키닐기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기 또는 헤테로아릴기이고, 여기서 상기 알케닐기, 알키닐기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기 또는 헤테로아릴기는 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환된다.

[0061] L_2 는 임의의 2개의 인접한 탄소 원자 사이에 하나 이상의 $-Li-$ 가 선택적으로 삽입된 결합, 또는 알킬기이다.

[0062] $-Li-$ 은 $-N(R_a)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O_2)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-OSO_2-$, $-S(O_2)O-$, $-C(O)S-$, $-SC(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)N(R_a)-$, $-N(R_a)C(O)-$, $-S(O_2)N(R_a)-$, $-N(R_a)S(O_2)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)S-$, $-OC(O)N(R_a)-$, $-N(R_a)C(O)O-$, $-N(R_a)C(O)S-$, $-N(R_a)C(O)N(R_a)-$, 2가 알케닐기, 2가 알키닐기, 2가 시클로알킬기, 2가 헤테로시클로알킬기, 2가 아릴기, 2가 헤테로아릴기이다.

[0063] R_1 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_1 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환된다.

[0064] R_2 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_2 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환된다.

[0065] R_7 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_7 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환된다.

[0066] R_{10} 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_{10} 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환된다.

[0067] R_7 과 L는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_7 과 L의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_e 로 선택적으로 치환된다.

[0068] R_b 과 R_c 는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서

상기 R_b 과 R_c 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_e 로 선택적으로 치환된다.

- [0069] R_d 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_d 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_e 로 선택적으로 치환된다.
- [0070] R_e 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_e 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 H, D, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 할로, 시아노기, 아민, 니트로기, 히드록시, $C(O)NHOH$, 알콕시기, 알콕시알킬기, 할로알킬기, 히드록시알킬기, 아미노알킬기, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 알킬아미노, 옥소, 할로-알킬아미노, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기 또는 헤테로아릴기로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다.
- [0071] k, g, m, n, p, q 는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5이다.
- [0072] s 는 0 또는 1이다.
- [0073] f 는 0 또는 1이다.
- [0074] (b) 반고체 혼합물을 압출하다. 그리고
- [0075] (c) 생성된 압출물을 냉각시켜 고분자 운반체, 계면활성제(및 선택적으로 항산화제)를 포함하고 내부에 실질적으로 비결정질 형태로 분산된 화합물 또는 그의 염을 갖는 고체 매트릭스를 제공한다.
- [0076] 여기에 사용된 "용융물(멜트)"은 제2 성분을 포함하는 매트릭스에서 제1 성분이 균일하게 분포될 수 있는 고온에 의해 유도된 액체 또는 반고체(예를 들어, 고무질) 상태이다. 전형적으로, 제2(매트릭스) 성분, 예를 들어 고분자 운반체가 이러한 상태이며 그 밖의 성분, 예를 들어 화학식(A)의 화합물이나 그 염을 포함하는 성분들은 멜트에 용해되어 용액을 형성한다.
- [0077] 여기에 사용된 "고온"은 존재하는 경우 가소제나 계면활성제와 같은 다른 성분들에 의해 영향을 받는 고분자 운반체의 연화점 이상의 온도를 의미한다. 특정 실시예에서 고온은 약 100°C 에서 약 200°C , 약 125°C 에서 약 175°C , 또는 약 $140\sim 160^{\circ}\text{C}$ 이다.
- [0078] 용해 준비를 다양한 방법으로 할 수 있다. 성분들은 용융물의 형성 전이나 형성 중에, 또는 형성 후에 혼합할 수 있다. 예를 들어, 성분들을 먼저 혼합한 후 고온에서 용융물을 형성할 수 있으며, 또는 혼합과 용융이 동시에 이루어질 수 있다. 일 실시예에서, 고분자 운반체는 먼저, 선택적으로 계면활성제 성분과 함께 용해되고, 다음 API가 결과 용해에 추가된다. 일반적으로는 API의 균일한 분산을 보장하기 위해 고온에서 용융물을 완전히 혼합한다.
- [0079] 본 발명의 이와 관련된 측면은 상기 기재된 방법으로 제조된 고체 분산체를 제공한다.
- [0080] 본 발명의 이와 관련된 또 다른 측면은 본 발명의 고체 분산체를 포함하는 경구 제형을 제공한다.
- [0081] 본 발명의 또 다른 측면은 이 질병이 있는 대상자에게 본 발명의 고체 분산체의 치료 유효량 또는 이러한 분산체를 포함하는 하나 이상의 고체 제형을 경구 투여하는 것을 포함하여 종양, 면역 또는 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0082] 종양성 질환의 예로 암을 들 수 있다. 본 방법에 따라 치료될 수 있는 암의 특정한 실시예적 유형은 비호지킨 림프종(NHL)이다. 본 방법에 따라 치료될 수 있는 또 다른 암의 특정한 실시예적 유형은 림프성 백혈병(CLL)이다. 또한 본 방법에 따라 치료될 수 있는 또 다른 암의 구체적인 실시예적 유형은 예를 들어 소아 환자의 급성 림프성 백혈병(ALL)이다.
- [0083] 상기에서 제공한 내용들의 보다 구체적인 측면을 포함하여 본 발명의 추가적인 실시예들을 이하에서 제공한다. 본 발명의 한 측면에서만 또는 실시예에서만 설명된 것을 포함하는 본 발명의 모든 실시예는 명시적으로 거부되거나 부적절하지 않은 한, 본 발명의 다른 실시예와 결합될 수 있다는 것을 이해해야 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

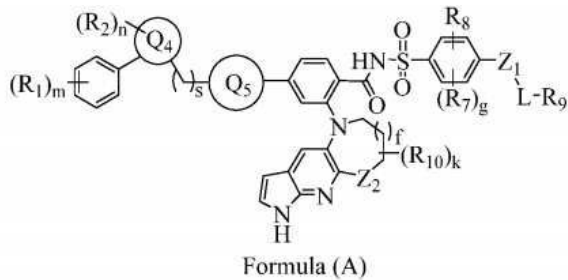
- [0084] 명세서에 기재된 본 발명은 실질적으로 비결정성 또는 무정형 형태의 활성 성분을 포함하는 고체 분산체를 제공하며, 이는 일반적으로 결정질 형태보다 용해도가 높다.

[0085] 명세서에서 "고체 분산체"라는 용어는 한 상의 작은 고체 입자(예를 들어, 실질적으로 비결정성 또는 무정형 입자)가 다른 고체 상태로 분산된 시스템을 포함한다. 보다 구체적으로, 본 발명의 고체 분산체는 고체 상태의 불활성 운반체 또는 매트릭스에 분산된 하나 이상의 활성 성분의 입자를 포함하며 용해(예를 들어, 핫 멜트 압출 또는 HME) 또는 용제(예를 들어, 분무-건조) 방법으로 또는 용해와 용제 방법의 조합으로 제조될 수 있다. 본 발명에 따르면, 명세서에 기재된 바와 같은 용융 압출 방법이 바람직한 방법이다.

[0086] 여기에서 "무정형 형태"는 일정한 구조가 없는 입자, 즉 결정 구조가 없는 입자를 의미한다.

[0087] 여기에서 "실질적으로 비결정성"이라는 용어는 X선 회절 분석에 의해 약 5% 이하, 예를 들어 약 2% 이하 또는 약 1% 이하로 결정성이 관찰되는 것을 의미한다. 특정 실시예에서는 X선 회절 분석이나 편광 현미경 검사 중 하나 또는 둘 다에서 검출할 수 있는 결정도를 관찰할 수 없다. 검출 가능한 결정성이 관찰되지 않는 경우, 명세서에서의 고체 분산체는 추가적으로 또는 대안적으로 고용체로 기재될 수 있다.

[0088] 따라서, 한 측면에서 본 발명은 화학식 (A)의 화합물을 포함하는 고체 분산체를 제공한다.



[0089] 여기서

[0090] 여기서

[0091] Q₄는 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기 또는 스피로 헤테로시클릭이다.

[0092] Q₅는 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기 또는 스피로 헤테로시클릭이다.

[0093] R₁, R₂, R₇, R₈, R₉, R₁₀은 각각 독립적으로 H, D, 알킬기, 스피로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 스피로헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기, 할로, 니트로기, 옥소, 시아노기, OR_a, SR_a, 알킬-R_a, NH(CH₂)_pR_a, C(O)R_a, S(O)R_a, SO₂R_a, C(O)OR_a, OC(O)R_a, NR_bR_c, C(O)N(R_b)R_c, N(R_b)C(O)R_c, -P(O)R_bR_c, -알킬-P(O)R_bR_c, -S(O)(=N(R_b))R_c, -N=S(O)R_bR_c, =NR_b, SO₂N(R_b)R_c 또는 N(R_b)SO₂R_c이며 여기서 상기 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기는 하나 이상의 R_d로 치환된다.

[0094] R_a, R_b, R_c, R_{bb}, R_{cc}, R_d는 독립적으로 H, D, 알킬기, 스피로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 알콕시기, 알콕시알킬기, 할로알킬기, 히드록시알킬기, 아미노알킬기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 스피로헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이며, 여기서 상기 알킬기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기는 하나 이상의 R_e로 치환된다.

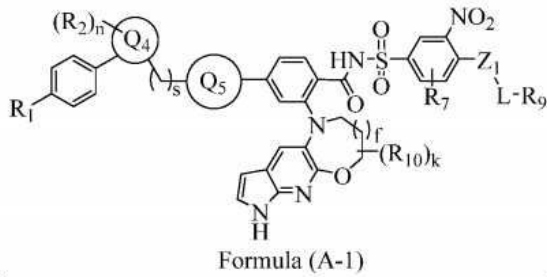
[0095] R_e는 독립적으로 H, D, 알킬기, 스피로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 할로, 시아노기, 아민, 니트로기, 히드록시, =O, C(O)NHOH, 알콕시기, 알콕시알킬기, 할로알킬기, 히드록시알킬기, 아미노알킬기, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 알킬아미노, 옥소, 할로-알킬아미노, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 스피로헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기 또는 헤테로아릴기이다.

[0096] Z₁은 결합, (CH₂)_p, N(H), O, S, C(O), S(O₂), OC(O), C(O)O, OSO₂, S(O₂)O, C(O)S, SC(O), C(O)C(O), C(O)N(H), N(H)C(O), S(O₂)N(H), N(H)S(O₂), OC(O)O, OC(O)S, OC(O)N(H), N(H)C(O)O, N(H)C(O)S, N(H)C(O)N(H), (CH₂)_pN(H)(CH₂)_q, (CH₂)_pN(H)C(O)(CH₂)_q, (CH₂)_pC(O)N(H)(CH₂)_q, OC(O)N(H)(CH₂)_{p+1}N(H)(CH₂)_q, 2가

알케닐기 또는 2가 알킬닐기이다.

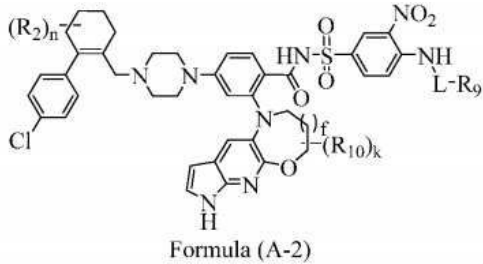
- [0097] L 는 $-L_1-L_2-$ 이다.
- [0098] L_1 은 결합, 알케닐기, 알킬닐기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기 또는 헤테로아릴기이고, 여기서 상기 알케닐기, 알킬닐기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기 또는 헤테로아릴기는 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환된다.
- [0099] L_2 는 임의의 2개의 인접한 탄소 원자 사이에 하나 이상의 $-Li-$ 가 선택적으로 삽입된 결합, 또는 알킬기이다.
- [0100] $-Li-$ 은 $-N(R_a)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O_2)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-OSO_2-$, $-S(O_2)O-$, $-C(O)S-$, $-SC(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)N(R_a)-$, $-N(R_a)C(O)-$, $-S(O_2)N(R_a)-$, $-N(R_a)S(O_2)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)S-$, $-OC(O)N(R_a)-$, $-N(R_a)C(O)O-$, $-N(R_a)C(O)S-$, $-N(R_a)C(O)N(R_a)-$, 2가 알케닐기, 2가 알킬닐기, 2가 시클로알킬기, 2가 헤테로시클로알킬기, 2가 아릴기, 2가 헤테로아릴기이다.
- [0101] R_1 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_1 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환된다.
- [0102] R_2 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_2 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환된다.
- [0103] R_7 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_7 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환된다.
- [0104] R_{10} 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_{10} 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환된다.
- [0105] R_7 과 L는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_7 과 L의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_e 로 선택적으로 치환된다.
- [0106] R_b 과 R_c 는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_b 과 R_c 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_e 로 선택적으로 치환된다.
- [0107] R_d 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_d 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_e 로 선택적으로 치환된다.
- [0108] R_e 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_e 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 H, D, 알킬기, 알케닐기, 알킬닐기, 할로, 시아노기, 아민, 니트로기, 히드록시, $C(O)NHOH$, 알콕시기, 알콕시알킬기, 할로알킬기, 히드록시알킬기, 아미노알킬기, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 알킬아미노, 옥소, 할로-알킬아미노, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기 또는 헤테로아릴기로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다.
- [0109] k, g, m, n, p, q는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5이다.
- [0110] s는 0 또는 1이다.
- [0111] f는 0 또는 1이거나
- [0112] 약학적으로 허용되는 염이며 (a) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 수용성 고분자 운반체, (b) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 계면활성제, 및 선택적으로 (c) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 항산화제를 포함하는 고체 매트릭스에 분산된다.

[0113] 특정 실시예에서, 화합물은 화학식 (A-1)로 표시된다.



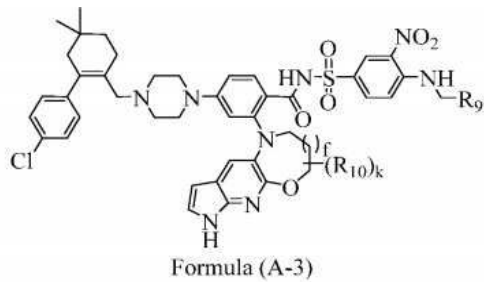
[0114]

[0115] 특정 실시예에서, 화합물은 화학식 (A-2)로 표시된다.



[0116]

[0117] 특정 실시예에서, 화합물은 화학식 (A-3)으로 표시된다.



[0118]

[0119] 특정 실시예에서, 화합물은 다음과 같이 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0120] (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-(((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

[0121] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-(((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

[0122] (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

[0123] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

[0124] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

[0125] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

- [0126] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((5aS,8aR)-5a,6,8, 8a-테트라히드로푸로[3,4-b]피롤로[3',2':5,6]피리도[3,2-e][1,4]옥사진-5(1H)-일)벤즈아미드,
- [0127] (R)-4-(4-((4'-클로로-2'-플루오로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,
- [0128] 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,
- [0129] 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)벤즈아미드,
- [0130] (S)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0131] (R)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0132] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,
- [0133] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0134] N-((4-(((R)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-4-메틸-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0135] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-4-메틸-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0136] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-4-메틸-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0137] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0138] (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0139] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0140] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',

2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

[0141] (S)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-4,4)-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

[0142] (S)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-3,4),5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

[0143] 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-(((S)-5-니트로-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐) 벤즈아미드,

[0144] 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-(((R)-5-니트로-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐) 벤즈아미드,

[0145] N-(((R)-3-((S)-1,4-디옥산-2-일)-5-니트로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

[0146] N-(((S)-3-((S)-1,4-디옥산-2-일)-5-니트로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

[0147] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((5-니트로-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)벤즈아미드,

[0148] (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((5-니트로-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)벤즈아미드,

[0149] N-(((R)-3-((S)-1,4-디옥산-2-일)-5-니트로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일) 벤즈아미드,

[0150] N-(((S)-3-((S)-1,4-디옥산-2-일)-5-니트로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드.

[0151] 특정 실시예에서, 화합물 또는 염은 모화합물 등가량으로 중량 상 약 5%에서 약 40%까지 고체 분산체에 존재한다.

[0152] 여기에서 "모화합물 등가량"은 모화합물의 양을 몰로 동일시킨 모화합물의 약학적으로 허용되는 염의 양을 포함한다.

[0153] 특정 실시예에서, 하나 이상의 고분자 운반체는 N-비닐 락탐, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 에테르, 고분자량 폴리알킬렌 옥사이드, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 비닐 아세테이트 중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 카프로락탐 및 폴리비닐 아세테이트의 그래프트 공중합체, 올리고당류 및 다당류, 및/또는 이들의 혼합물의 호모폴리머 또는 공중합체를 포함한다.

[0154] 특정 실시예에서, 하나 이상의 고분자 운반체는 포비돈, 코포비돈(예: KOLLIDON[®] VA64 유형 코포비돈), HPMC, 폴리에틸렌 글리콜/폴리비닐 카프로락탐/폴리비닐 아세테이트 그래프트 공중합체, 및/또는 이들의 혼합물을 포함한다. 선택적으로, 하나 이상의 고분자 운반체는 KOLLIDON[®] VA64 유형 코포비돈을 포함하거나 기본적으로 이 코포비돈으로 구성되어 있다.

- [0155] 특정 실시예에서, 하나 이상의 계면활성제는 비이온성 계면활성제를 포함한다.
- [0156] 특정 실시예에서, 하나 이상의 계면활성제는 비이온성 계면활성제이다.
- [0157] 특정 실시예에서, 하나 이상의 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 글리세리드, 소르비탄의 지방산 모노에스테르, 폴리스อร์베이트(예: TWEEN® 80 브랜드 폴리스อร์베이트 80 또는 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레이트), α-토코페닐 폴리메틸렌 글리콜 숙시네이트(TPGS) 및/또는 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0158] 특정 실시예에서, 하나 이상의 항산화제는 아스코르브산, 아스코르브산염, 중아황산염, 메타중황산염, 아황산염, 커큐민, 커큐민 유도체, 우르솔산, 레스베라트롤, 레스베라트롤 유도체, 알파 리포산, 티오글리세롤, 폴리페놀, 카타킨, 포도씨 추출물, 녹차 추출물, 구연산, 메티오닌, 시스테인, 글루타티온, 토코페롤, 프로필 갈레이트, 나트륨 메르캅토아세테이트, 나트륨 포름알데히드 술폰실레이트, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 레시틴, 비타민 E, 요산, 및/또는 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0159] 특정 실시예에서, 하나 이상의 항산화제는 아스코르브산 또는 아스코르베이트를 포함한다.
- [0160] 특정 실시예에서, 하나 이상의 항산화제는 아스코르브산 또는 아스코르베이트이다.
- [0161] 특정 실시예에서, 고체 분산체는 추가로 하나 이상의 글리던트를 포함한다.
- [0162] 특정 실시예에서, 하나 이상의 글리던트는 콜로이드성 이산화규소를 포함한다.
- [0163] 특정 실시예에서, 화합물 또는 염은 모화합물 등가량으로 중량 상 약 5%에서 약 40%까지 존재하고, 하나 이상의 고분자 운반체는 약 40%에서 약 85%까지 존재하며, 하나 이상의 계면활성제는 약 2.5%에서 약 20%까지 존재하며, 하나 이상의 항산화제는 약 0.25%에서 약 5%까지 존재한다.
- [0164] 특정 실시예에서, 화합물 또는 염은 모화합물 등가량으로 중량 상 약 5%에서 약 25%까지 존재하며(예를 들어, 약 12-20%, 약 15-20%, 또는 약 18%), 하나 이상의 고분자 운반체는 약 50%에서 약 80%까지 존재하며(예를 들어, 약 60-80%, 또는 70-80%), 하나 이상의 계면활성제는 약 2.5%에서 약 15%까지 존재하며(예를 들어, 약 5-10%, 또는 약 7-9%), 하나 이상의 항산화제는 약 0.5%에서 약 2.5%까지 존재한다(예를 들어, 약 0.5-2%, 또는 약 0.5-1%).
- [0165] 특정 실시예에서, 고체 분산체는 하나 이상의 봉해제(예를 들어, 10-30 중량% 크로스카멜로스 나트륨), 하나 이상의 윤활제(예를 들어, 0.2-1.0 중량% 소듐 스테아릴 푸마레이트), 및/또는 하나 이상의 코팅제(예를 들어, 2-5 중량% Opadry® II 85F92209-CN 옐로우)를 추가로 포함한다.
- [0166] 특정 실시예에서, 화합물은
- [0167] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술폰일)벤즈아미드,
- [0168] (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술폰일)벤즈아미드,
- [0169] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술폰일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,
- [0170] (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술폰일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,
- [0171] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술폰일)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,
- [0172] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술폰일)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-

-b)[1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

[0173] 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b])[1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

[0174] 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b])[1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)벤즈아미드,

[0175] (S)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b])[1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

[0176] (R)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b])[1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

[0177] (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b])[1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

[0178] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b])[1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

[0179] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b])[1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

[0180] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b])[1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드이다.

[0181] 특정 실시예에서, 하나 이상의 고분자 운반체는 코포비돈 또는 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체(예: KOLLIDON[®] VA64 브랜드/타입 코포비돈)이다. 여기에서 "KOLLIDON[®] VA64"는 본 발명의 제조에 사용된 특정 브랜드의 코포비돈(즉, KOLLIDON[®] 브랜드)과 실질적으로 동일한 물리적, 화학적 및/또는 생물학적 특성을 갖는 KOLLIDON[®] VA64 유형 코포비돈을 의미한다. 단순화를 위해 이 용어는 본 발명의 제조에 사용된 특정 브랜드의 코포비돈(즉, KOLLIDON[®] 브랜드)를 포함하지만 이에 국한되지는 않는다. TWEEN[®] 80 브랜드와 기타 KOLLIDON[®] 브랜드 제품과 같은 다른 브랜드 이름이나 상표 제품에도 동일하게 적용된다.

[0182] 특정 실시예에서, 하나 이상의 계면활성제는 폴리소르베이트(예를 들어, 폴리소르베이트 80 유형 계면활성제)이다.

[0183] 특정 실시예에서, 하나 이상의 항산화제는 아스코르브산 또는 나트륨 아스코르브산이다.

[0184] 특정 실시예에서, 고체 분산체는 추가로 하나 이상의 글리던트를 포함한다.

[0185] 특정 실시예에서, 하나 이상의 글리던트는 콜로이드성 이산화규소를 포함한다.

[0186] 특정 실시예에서, 고체 분산체는 핫 멜트 압출(HME)을 사용하여 제조되거나, 또는 여기서 고체 분산체는 핫-멜트-압출(HME) 제형이다.

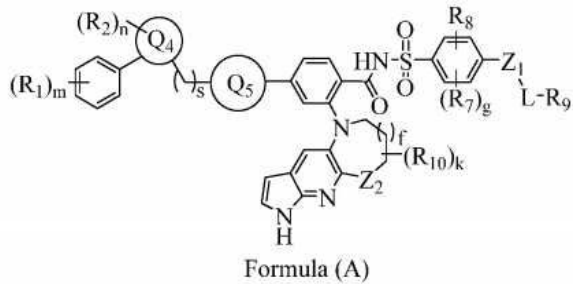
[0187] 특정 실시예에서, 고체 분산체는 실시예 7-24 및 26-29의 제제 중 하나를 포함하며, API는 명세서에 인용되는 화합물 중 하나이며, 다음 화합물 중 하나를 포함한다.

[0188] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b])[1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-

4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

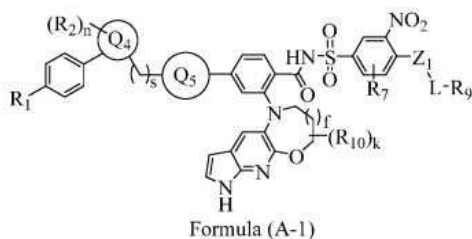
- [0189] (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,
- [0190] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,
- [0191] (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,
- [0192] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,
- [0193] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,
- [0194] 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,
- [0195] 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)벤즈아미드,
- [0196] (S)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0197] (R)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0198] (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0199] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0200] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0201] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드이다.
- [0202] 특정 실시예에서, 상기 고체 분산체의 경구 투여량 100mg을 5-10kg 비글 견에게 위관 영양법으로 투여할 때 고체 분산체는 적어도 약 25,000-150,000h*ng/ml, 적어도 약 30,000-100,000h*ng/ml, 적어도 약 40,000-80,000h*ng/ml, 또는 적어도 약 50,000-60,000 h*ng/ml의 AUC_(0-t) 값을 나타낸다.
- [0203] 본 발명의 또 다른 측면은 고체 분산체의 제조 공정을 제공하며 다음과 같이 구성된다. (a) 압출 가능한 반고체

혼합물을 제공하기 위해 (i) 화학식(A)의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 활성 약제 성분(API)과 (ii) 약학적으로 허용되는 수용성 고분자 운반체, (iii) 약학적으로 허용되는 계면활성제, 그리고 선택적으로 (iv) 약학적으로 허용되는 항산화제를 고온으로 가열한다.



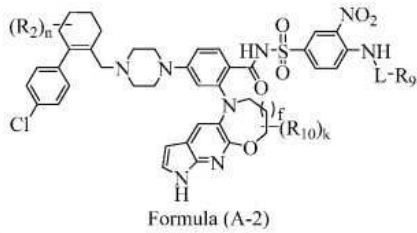
- [0204]
- [0205] 여기서
- [0206] Q₄는 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기 또는 스피로 헤테로시클릭이다.
- [0207] Q₅는 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기 또는 스피로 헤테로시클릭이다.
- [0208] R₁, R₂, R₇, R₈, R₉, R₁₀는 각각 독립적으로 H, D, 알킬, 스피로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 스피로헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 니트로, 옥소이코, 시아노, OR_a, SR_a, 알킬-R_a, NH(CH₂)_pR_a, C(O)R_a, S(O)R_a, SO₂R_a, C(O)OR_a, OC(O)R_a, NR_bR_c, C(O)N(R_b)R_c, N(R_b)C(O)R_c, -P(O)R_bR_c, -알킬-P(O)R_bR_c, -S(O)(=N(R_b))R_c, -N=S(O)R_bR_c, =NR_b, SO₂N(R_b)R_c 또는 N(R_b)SO₂R_c이며 여기서 상기 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴은 하나 이상의 R_d로 치환된다.
- [0209] R_a, R_b, R_c, R_{bb}, R_{cc}, R_d는 독립적으로 H, D, 알킬기, 스피로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 알콕시기, 알콕시알킬기, 할로알킬기, 히드록시알킬기, 아미노알킬기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 스피로헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이며, 여기서 상기 알킬기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기는 하나 이상의 R_e로 치환된다.
- [0210] R_e는 독립적으로 H, D, 알킬기, 스피로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 할로, 시아노기, 아민, 니트로기, 히드록시, =O, C(O)NHOH, 알콕시기, 알콕시알킬기, 할로알킬기, 히드록시알킬기, 아미노알킬기, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 알킬아미노, 옥소, 할로-알킬아미노, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 스피로헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기 또는 헤테로아릴기이다.
- [0211] Z₁은 결합, (CH₂)_p, N(H), O, S, C(O), S(O₂), OC(O), C(O)O, OSO₂, S(O₂)O, C(O)S, SC(O), C(O)C(O), C(O)N(H), N(H)C(O), S(O₂)N(H), N(H)S(O₂), OC(O)O, OC(O)S, OC(O)N(H), N(H)C(O)O, N(H)C(O)S, N(H)C(O)N(H), (CH₂)_pN(H)(CH₂)_q, (CH₂)_pN(H)C(O)(CH₂)_q, (CH₂)_pC(O)N(H)(CH₂)_q, OC(O)N(H)(CH₂)_{p+1}N(H)(CH₂)_q, 2가 알케닐기 또는 2가 알키닐기이다.
- [0212] L 는 -L₁-L₂-이다.
- [0213] L₁은 결합, 알케닐기, 알키닐기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기 또는 헤테로아릴기이고, 여기서 상기 알케닐기, 알키닐기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기 또는 헤테로아릴기는 하나 이상의 R_d로 선택적으로 치환된다.
- [0214] L₂는 임의의 2개의 인접한 탄소 원자 사이에 하나 이상의 -Li-가 선택적으로 삽입된 결합, 또는 알킬기이다.

- [0215] $-L_i-$ 은 $-N(R_a)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O_2)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-OSO_2-$, $-S(O_2)O-$, $-C(O)S-$, $-SC(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)N(R_a)-$, $-N(R_a)C(O)-$, $-S(O_2)N(R_a)-$, $-N(R_a)S(O_2)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)S-$, $-OC(O)N(R_a)-$, $-N(R_a)C(O)O-$, $-N(R_a)C(O)S-$, $-N(R_a)C(O)N(R_a)-$, 2가 알케닐기, 2가 알킬닐기, 2가 시클로알킬기, 2가 헤테로시클로알킬기, 2가 아릴기, 2가 헤테로아릴기이다.
- [0216] R_1 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_1 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환된다.
- [0217] R_2 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_2 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환된다.
- [0218] R_7 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_7 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환된다.
- [0219] R_{10} 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_{10} 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_d 로 선택적으로 치환된다.
- [0220] R_7 과 L 는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_7 과 L 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_e 로 선택적으로 치환된다.
- [0221] R_b 과 R_c 는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_b 과 R_c 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_e 로 선택적으로 치환된다.
- [0222] R_d 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_d 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 하나 이상의 R_e 로 선택적으로 치환된다.
- [0223] R_e 중 2개는 부착되는 원자와 함께 선택적으로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있으며 여기서 상기 R_e 의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기는 H, D, 알킬기, 알케닐기, 알킬닐기, 할로, 시아노기, 아민, 니트로기, 히드록시, $C(O)NHOH$, 알콕시기, 알콕시알킬기, 할로알킬기, 히드록시알킬기, 아미노알킬기, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 알킬아미노, 옥소, 할로-알킬아미노, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 헤테로시클로알킬기, 헤테로시클로알케닐기, 아릴기 또는 헤테로아릴기로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다.
- [0224] k, g, m, n, p, q 는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5이다.
- [0225] s 는 0 또는 1이다.
- [0226] f 는 0 또는 1이다.
- [0227] (b) 반고체 혼합물을 압출하다. 그리고
- [0228] (c) 생성된 압출물을 냉각시켜 고분자 운반체, 계면활성제(및 선택적으로 항산화제)를 포함하고 내부에 실질적으로 비결정질 형태로 분산된 화합물 또는 그의 염을 갖는 고체 매트릭스를 제공한다.
- [0229] 특정 실시예에서, 화합물은 화학식 (A-1)로 표시된다.



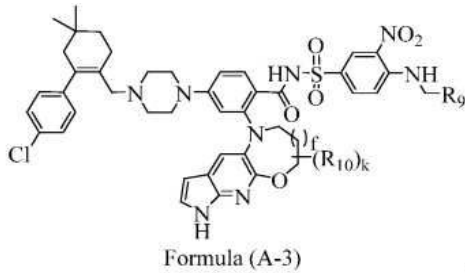
[0230]

[0231] 특정 실시예에서, 화합물은 화학식 (A-2)로 표시된다.



[0232]

[0233] 특정 실시예에서, 화합물은 화학식 (A-3)으로 표시된다.



[0234]

[0235] 특정 실시예에서, API, 고분자 운반체, 계면활성제 및 항산화제는 상기의 고온으로 가열하기 전에 함께 혼합된다.

[0236] 특정 실시예에서, API, 고분자 운반체, 계면활성제 및 항산화제는 상기의 고온으로 가열하면서 함께 혼합된다.

[0237] 특정 실시예에서, 고온은 약 100℃에서 약 200℃이다.

[0238] 특정 실시예에서, 고온은 약 125℃에서 약 175℃, 또는 약 140-160℃이다.

[0239] 특정 실시예에서, 공정은 냉각 전이나 냉각 중에 압출물을 캘린더링하는 단계를 더 포함한다.

[0240] 특정 실시예에서, 고분자 운반체는 KOLLIDON® VA64 유형 코포비돈과 같은 코포비돈을 포함한다.

[0241] 특정 실시예에서, 계면활성제는 TWEEN 80 유형 폴리소르베이트 80과 같은 폴리소르베이트를 포함한다.

[0242] 특정 실시예에서, 항산화제는 아스코르브산 또는 아스코르브산나트륨을 포함한다.

[0243] 본 발명의 또 다른 측면은 여기에 기재된 본 발명의 고체 분산체를 포함하는 경구 약물 제형을 제공한다.

[0244] 본 발명의 또 다른 측면은 이 질병이 있는 대상자에게 본 발명의 고체 분산체의 치료 유효량을 경구 투여하는 것을 포함하여 종양, 면역 또는 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0245] 특정 실시예에서, 질환은 암, 중피종, 방광암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 흑색종, 난소암, 유방암, 자궁암, 나팔관 암종, 자궁내막암, 자궁경부암, 질암, 외음암, 뼈암, 결장암, 직장암, 항문암, 위암, 위장관(위, 결장직장 및/또는 십이지장) 암, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 식도암, 소장암, 내분비계 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 고환암, 간세포(간 및/또는 담도) 암, 1차 또는 2차 중추신경계 종양, 1차 또는 2차 뇌종양, 호지킨병, 만성 또는 급성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 림프구성 림프종, 림프모구성 백혈병, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 여포성 림프종, T 세포 또는 B 세포 기원의 림프성 악성종양, 흑색종, 다발성 골수종, 구강암, 비소세포폐암, 전립선암, 소세포폐암, 신장암 및/또는 요관암, 신세포암종, 신우암종, 중추신경계 신생물, 원발성 중추신경계 림프종, 척수축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 부신피질암, 담낭암, 비장암, 담관암종, 섬유육종, 신경모세포종, 망막모세포종 및 이들의 조합과 같은 종양 질환이다.

[0246] 특정 실시예에서, 종양 질환은 만성 림프구성 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병이다.

[0247] 특정 실시예에서, 비호지킨 림프종 또는 호지킨 림프종이다.

[0248] 특정 실시예에서, 질병은 면역 또는 자가면역 질환이다.

[0249] 특정 실시예에서, 고체 분산체는 화학식 A의 화합물 또는 그 염의 모화합물 등가 용량으로 1일 약 10에서 약

1,000mg을 약 6시간에서 약 7일의 평균 치료 간격으로 투여한다.

[0250] 특정 실시예에서, 화합물은 다음과 같이 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0251] (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

[0252] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

[0253] (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

[0254] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

[0255] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

[0256] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

[0257] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((5aS,8aR)-5a,6,8, 8a-테트라히드로푸로[3,4-b]피롤로[3',2':5,6]피리도[3,2-e][1,4]옥사진-5(1H)-일)벤즈아미드,

[0258] (R)-4-(4-((4'-클로로-2'-플루오로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

[0259] 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

[0260] 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((4-(((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)벤즈아미드,

[0261] (S)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

[0262] (R)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

[0263] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

[0264] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,

- [0265] N-((4-(((R)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-4-메틸-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0266] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-4-메틸-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0267] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-4-메틸-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0268] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0269] (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0270] (S)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-4,4)-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0271] (S)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-3,4),5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0272] 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((S)-5-니트로-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐) 벤즈아미드,
- [0273] 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((R)-5-니트로-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐) 벤즈아미드,
- [0274] N-((R)-3-((S)-1,4-디옥산-2-일)-5-니트로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,
- [0275] N-((S)-3-((S)-1,4-디옥산-2-일)-5-니트로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,
- [0276] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((5-니트로-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)벤즈아미드,
- [0277] (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((5-니트로-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)벤즈아미드,
- [0278] N-((R)-3-((S)-1,4-디옥산-2-일)-5-니트로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일) 벤즈아미드,
- [0279] N-((S)-3-((S)-1,4-디옥산-2-일)-5-니트로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로

[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드.

[0280] 본 발명의 일반적인 측면에 대해 설명하였으므로, 이하에서는 본 발명의 다양한 측면에 대해 보다 구체적인 설명을 제공한다.

[0281] 파트 A: 화학 합성

[0282] 한 실시예에서일 실시예에서, 고체 분산체에 존재하는 활성 약제 성분(또는 API)은 화학식(A)의 화합물이다.

[0283] 대안적인 실시예에서, 본 발명의 고체 분산체의 API는 WO/2017/132474, WO/2019/040550, WO/2019/040573, PCT/US2019/047404 및 PCT/US2019/047403에서 구체적으로 확인된 화합물 중에서 선택된 하나이며, 이 화합물들이 본 화학식 A에 개별적으로 포함되는지 여부와는 무관하게 해당 화합물의 약학적으로 허용되는 염이다. 이하, 이 실시예들의 화합물과 그것들의 합성을 위한 실시예적인 절차를 설명한다.

[0284] 추가 실시예에서, 고체 분산체에 존재하는 API는 화합물과 이의 약학적으로 허용되는 염 중에서 선택되지만 해당 실시예들이 본 화학식 A에 개별적으로 포함되는 범위까지만 선택된다. WO/2017/132474, WO/2019/040550, WO/2019/040573, PCT/US2019/047404 및 PCT/US2019/047403의 전체적인 공개는 참조로 이 문서에 명시적으로 통합된다.

[0285] 대표적인 화합물의 합성에 대한 설명은 다음과 같다. 화학식 A의 다른 화합물은 당업자에게 분명한 바와 같이 실질적으로 유사한 방법으로 제조될 수 있다. NMR 데이터가 제시되는 경우 XL400 (400 MHz)에서 ^1H 스펙트럼을 얻었으며, 양성자 수와 다중도, 괄호 안에 표시된 헤르츠 단위의 커플링 상수로 Me_4Si 에서 ppm 다운필드로 보고하다. HPLC 데이터가 제시되는 경우 Agilent 1100 시스템을 사용하여 분석을 수행했다. LC/MS 데이터가 제시되는 경우 Applied Biosystems API-100 질량 분석기와 Shimadzu SCL-10A LC 컬럼을 사용하여 분석을 수행했다.

[0286] **INT-1:** 1-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진의 제조

[0287] 2-브로모-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔카르보알데히드 2의 합성: 무수 클로로포름(57mL)과 무수 N, N-디메틸포름아미드(9mL)의 용액을 질소 하에서 $\sim 3^\circ\text{C}$ (내부 온도)까지 냉각한 후 삼브롬화인(10mL, 0.1mol)을 반응이 $\sim 3^\circ\text{C}$ 에서 유지되도록 방울로 첨가하였다. 첨가를 완료된 후 반응은 $\sim 10^\circ\text{C}$ 까지 천천히 가열한 후 온도를 70°C 로 올려 30분 동안 유지하였다. 반응을 실온으로 냉각하고 3,3-디메틸시클로헥사논 1(5g, 0.04mol)을 20분 동안 천천히 첨가하였다. 첨가를 완료한 후 반응은 70°C 까지 가열하고 1.5시간 동안 교반하였다. 다음 혼합물을 0°C 로 냉각하고 4M 초산나트륨(53mL) 용액을 천천히 첨가하였다. 생성된 용액의 pH는 5M NaOH 용액으로 pH7로 조절한 후 헵탄(100mLx3)으로 혼합물을 추출하였다. 결합된 유기물 분획을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축하여 2-브로모-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔 카르보알데히드 2(4g, 49%)를 황색 오일로 수득하였다.

[0288] 2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔카르보알데하이드 3의 합성: 1,4-디옥산(50mL) 중 2-브로모-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔카르보알데히드 2(5g, 0.023mol) 및 4-클로로페닐 보론산(3.6g, 0.023mol)의 탈기 용액에 실온에서 2M Na_2CO_3 (20.4mL) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 통해 질소를 2분 동안 버블링한 다음, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.5g)를 첨가하였다. 반응 플라스크를 120°C 로 가열하여 3시간 동안 유지하였다. 이 시간이 지난 후 현탁액을 실온으로 냉각시키고 셀라이트를 통해 여과하였다. 수집된 고체를 추가의 디클로로메탄으로 세척하고 합쳐진 여과액과 세척액을 감압하에 농축하였다. PE:EA=20:1인 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔카르보알데히드 3 (3 g, 53%)을 백색 고체로 수득하였다. MS: $249[\text{M}+\text{H}]^+$

[0289] (2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메탄올 4의 합성: MeOH(100mL) 중 2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔카르보알데하이드 3(20g, 80.6mmol)의 용액을 0°C 로 냉각시키고, NaBH_4 (3.1g, 80.6mmol)를 $0\sim 5^\circ\text{C}$ 에서 반응이 유지되도록 반응물에 조금씩 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 0°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물을 천천히 첨가하고 EA (200mL x3)로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하여 (2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메탄올 4(15g, 75%)를 백색 고체로 수득하였다. MS: $233[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

[0290] 1-(2-(브로모메틸)-5,5-디메틸시클로헥스-1-에닐)-4-클로로벤젠 5의 합성: Et_2O (300 mL) 중 (2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메탄올 4(15g, 0.060mol)의 용액을 0°C 로 냉각한 후, 삼브롬화인(7.5mL)을 혼

합물에 방울로 첨가하고, 첨가 후 혼합물을 90분 동안 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. EA로 추출하기 전에 반응 혼합물에 H₂O를 첨가하였다. 유기층을 포화 NaHCO₃용액과 염수로 세척하고 Na₂SO₄으로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하여 1-(2-(브로모메틸)-5,5-디메틸시클로헥스-1-에닐)-4-클로로벤젠 5(18 g, 96%)를 무색 오일로 수득하였다.

[0291] tert-부틸 4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 합성 -디클로로메탄(200ml) 중 1-브로모-2-(브로모메틸)-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔 5 (21 g, 0.067 mol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (12.4 g, 0.067 mol)의 용액에 실온에서 TEA(12.2g, 0.12mol)를 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조 생성물을 얻었다. PE:EA=20:1인 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 6(21g, 75%)를 제공하였다.

[0292] 1-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진 염화수소의 합성: MeOH(20 ml) 중 tert-부틸 4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 6(30g, 0.072mol)의 용액에 농축 HCl(50mL)를 첨가했다. 반응물을 24시간 동안 교반하고 감압 하에 농축하였다. Na₂CO₃ 포화 용액을 첨가하여 pH를 ~8-9로 조절하고 디클로로메탄(x2)으로 혼합물을 추출하였다. 합쳐진 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 감압하에 농축하였다.오일 생성물을 MeOH/HCl(g)(3M, 500mL)로 처리하고 1시간 동안 교반한 다음 감압 하에 농축하여 생성물 1-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진 염화수소 IM-14-1(23g, 83%)을 얻었다. MS: 319[M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.51 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.43 (s, 8H), 2.84 (s, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 0.96 (s, 6H).

[0293] INT-2: 3-니트로-4-(((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)벤젠술폰아미드의 제조

[0294] 기계식 교반기가 장착된 500mL 3구 RB 플라스크에 4-클로로-3-니트로벤젠선폰아미드(23.7g, 100mmol), DIPEA(12.9g, 100mmol), (테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄아민(11.5g, 100mmol) 및 아세트니트릴(200mL)를 채운다. 반응 혼합물의 내부 온도를 80℃로 조정하고 12시간 이상 교반하였다. 생성물 용액을 40℃로 냉각시키고 침전물이 관찰될 때까지 1시간 이상 교반하였다. 생성물 슬러리를 20℃로 더 냉각시켰다. 물(80mL)을 1시간 이상 천천히 채우고 혼합물을 10℃로 냉각시키고 2시간 이상 교반한 후 여과하여 수집하였다. 습윤 케이크를 아세트니트릴:물(40mL)의 1:1 혼합물로 세척했다. 습윤 케이크를 40℃에서 1시간 이상 물(80mL)로 씻고 여과하여 수집했다. 습윤 케이크를 물(20 mL)로 씻고 75℃의 진공하에서 건조시켜 3-니트로-4-(((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)벤젠선폰아미드(24.5 g, 78%)를 주황색 고체로 수득했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.18 (m, 3H), 3.86 (dd, J = 11.3, 3.2 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.27 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 1.92 (ddd, J = 11.2, 7.4, 3.9 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.27 (qd, J = 12.3, 4.4 Hz, 2H).

[0295] INT-3: 4-[[4-(4-플루오로옥산-4-일)메틸]아미노]-3-니트로벤젠-1-선폰아미드의 제조

[0296] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, (4-플루오로옥산-4-일)메탄아민 히드로클로라이드 (500mg, 2.95mmol, 1.00당량), 4-플루오로-3-니트로벤젠-1-선폰아미드 (650mg, 2.95mmol, 1.00당량), 테트라히드로푸란 (15 mL), Cs₂CO₃(2.8g, 8.59mmol, 3.00당량)을 넣었다. 생성된 용액을 유조에서 50℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (4:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 결과 650mg(66%)의 4-[[4-(4-플루오로옥산-4-일)메틸]아미노]-3-니트로벤젠-1-선폰아미드를 황색 고체로 생성하였다. LCMS (ES, m/z): M+1: 334.H-NMR: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8.58 (t, J=6.3 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 7.90- 7.80 (m, 1 H), 7.44 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 7.34 (s, 2 H), 3.87 - 3.70 (m, 4 H), 3.61 - 3.50 (m, 2 H), 1.95 -1.70 (m, 4 H).

[0297] INT-4: (S)-4-((1,4-디옥산-2-일)메틸아미노)-3-니트로벤젠선폰아미드의 제조

[0298] BF₃ · Et₂O(38.0g, 27mmol, 0.05당량)의 교반 용액에 45℃에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 45℃에서 3시간 동안 유조에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 디에틸 에테르(100mL)를 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 물(2x300mL)로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켜 밝은 갈색 액체 (R)-1-클로로-3-(2-클로로에톡시)프로판-2-올(800.0g, 정량적)을 수득하였다. H-NMR: (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ : 3.85-

3.47 (m, 9H).

[0299] (R)-2-((2-클로로에톡시)메틸)옥시란의 합성. (R)-1-클로로-3-(2-클로로에톡시)프로판-2-올(800.0g, 4.7mol, 1.0당량)을 빙조 상에서 물(500mL) 중 NaOH(465.0g, 11.6mol, 2.5당량)의 교반된 용액에 방울로 첨가하였다. 빙조는 (R)-1-클로로-3-(2-클로로에톡시)프로판-2-올을 첨가한 후 즉시 제거하였다. 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 디에틸 에테르(1.5L)와 물(500mL)을 첨가하였다. 유기층을 물(1x50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 밝은 갈색 액체 (R)-2-((2-클로로에톡시)메틸)옥시란(400.0g)을 수득하였다. H-NMR: (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 3.82-3.52 (m, 5H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.11-3.09 (m, 1H), 2.75-2.73.

[0300] (S)-(1,4-디옥산-2-일)메탄올의 합성. (R)-2-((2-클로로에톡시)메틸)옥시란(400.0g, 2.94mol, 1.0당량)을 실온에서 물(2900mL) 중 NaOH(294.0g, 7.35mol, 2.5당량)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 유조에서 가열하였다. 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고 HCl(6M)으로 pH 값을 5로 조절하였다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 진공 펌프 하에 증류(90-95℃, 0.1kPa)하여 무색 오일 (S)-(1,4-디옥산-2-일)메탄올(110g, 31.7%)을 수득하였다. H-NMR: (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 3.85-3.42 (m, 9H), 2.15 (bs, 1H).

[0301] (R)-(1,4-디옥산-2-일)메틸 메탄설포네이트의 합성. 빙조에서 (S)-(1,4-디옥산-2-일)메탄올(50.0g, 0.42mol, 1.0당량), TEA(63.6g, 0.63mol, 1.5당량) 및 DCM(500mL)의 혼합물에 MsCl(48.1g, 0.42mol, 1.0당량)을 방울로 첨가하였다. 다음 빙조를 제거하고 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(2x50mL)로 세척하고 유기상을 황산나트륨으로 건조하고 농축하여 밝은 갈색 오일 (R)-(1,4-디옥산-2-일)메틸 메탄설포네이트(71.0 g, 83%)를 수득하였다. H-NMR: (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 4.23-4.20 (m, 2H), 3.82-3.56 (m, 6H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.02 (m, 3H).

[0302] (S)-(1,4-디옥산-2-일)메탄아민의 합성: 1000mL 오토클레이브에서 NH₃.MeOH(7M, 500mL) 중 (R)-(1,4-디옥산-2-일)메틸 메탄설포네이트(70.0g, 0.36mol, 1.0당량)의 용액을 80℃에서 12시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축하여 밝은 갈색 오일 (S)-(1,4-디옥산-2-일)메탄아민 (30.0 g, 73%)을 수득하였다. NMR: (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ: 8.27 (bs, 2H), 3.82-3.42 (m, 6H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.98-2.62 (m, 2H).

[0303] (S)-4-((1,4-디옥산-2-일)메틸아미노)-3-니트로벤젠설포나미드의 합성: THF(700mL) 중 (S)-(1,4-디옥산-2-일)메탄아민(25.0g, 0.21mol, 1.0당량), 4-플루오로-3-니트로벤젠설포나미드(46.0g, 0.21mol, 1.0당량) 및 Cs₂CO₃(137.3g, 0.42mol, 2.0당량)의 혼합물을 50℃에서 6시간 동안 교반하고, LCMS는 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(3500mL)를 부었다. 혼합물을 여과하고 여과물 케이크를 수집하고 오븐에서 건조시켜 황색 고체 (S)-4-((1,4-디옥산-2-일)메틸아미노)-3-니트로벤젠설포나미드(60.0g, 89.5%)를 수득했다. H-NMR: (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ: 8.52-8.47 (m, 2H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.28-7.00 (m, 3H), 3.82-3.29 (m, 9H).

[0304] INT-5: 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트의 제조:

[0305] 250mL 둥근 바닥 플라스크에 실시예 1-1의 용액, 즉, DMA(150mL) 중 1-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진(15.09g, 47.32mmol, 1.00당량), DIEA(12.9g, 99.81mmol, 2.00당량), 메틸 2-브로모-4-플루오로벤조에이트(11.6g, 49.78mmol, 1.00당량)의 용액을 넣는다. 생성된 용액을 100도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 다음 50mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 생성된 용액을 3x100mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x100mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유에테르(0:1-1:5)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 결과적으로 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 7g(조질)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=533, 531.

[0306] INT-6: 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)-N-(3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸아미노)페닐설포닐)벤즈아미드의 제조

[0307] 메틸 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트의 합성: 20000mL 둥근 바닥 플라스크에, 1-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진 디히드로클

로라이드 (600 g, 1.53 mol, 1 당량), 메틸 2-브로모-4-플루오로벤조에이트(357g, 1.53mol, 1당량), DBU(319g, 6.12mol, 4당량) 및 DMSO(8000mL)를 넣는다. 생성된 용액을 70℃에서 20시간 동안 교반하였다. LCMS는 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(32L)을 부었다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 수집하고, 필터 케이크를 물(3000mL x 3)로 세척하고 오븐에서 건조시켜 생성물 740g(Y: 91%) 메틸 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트를 백색 고체로 수득했다. H-NMR-PH-PHNW-4-55-400: (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 7.73 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 3H), 6.97-6.94 (m, 1H), 4.00-3.84 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.51-3.33 (m, 4H), 2.79-2.60 (m, 2H), 2.32-2.30 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.47-1.45 (m, 2H), 0.96 (s, 6H).

[0308] 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조산의 합성: 20000mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(730g, 1.37mol, 1당량), LiOH(131.5g, 5.48mol, 4당량) 및 MeOH/THF/물(4500mL/3000mL/1000mL)을 넣었다. 생성된 용액을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 잔류물을 물(5000mL)로 희석하고 HCl(6M)로 혼합물의 pH를 3-5로 조정하여 다음 여과하고, 필터 케이크를 수집하고, 오븐에서 건조하여 생성물 650g(Y: 93%) 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조산을 백색 고체로서 수득하였다. H-NMR-PH-PHNW-4-55-400: (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 10.60 (bs, 1H), 7.73 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 3H), 6.95-6.92 (m, 1H), 4.00-3.84 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.51-3.33 (m, 4H), 2.79-2.60 (m, 2H), 2.32-2.30 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.47-1.45 (m, 2H), 0.97 (s, 6H).

[0309] 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)-N-(3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드의 합성: 20000mL 둥근 바닥 플라스크에 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조산(583g, 1.13mol, 1당량), DCM(10L), 3-니트로-4-[[[(옥산-4-일)메틸]아미노]벤젠-1-일]설폰아미드(338g, 1.07mol, 0.95 당량), EDCI(326g, 1.7mol, 1.5당량), DMAP(551g, 4.52mol, 4당량)를 넣는다. 생성된 용액을 25℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물에 묽은 염산(1.0M)(1000mLx3), 포화 중탄산나트륨(1000mLx3) 및 염수(1000mLx1)를 첨가한 다음, 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 생성물 857g(Y: 93%) 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)-N-(3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드를 갈색 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=814/816/818, R,T=2.01분. H-NMR-PH-PHNW-4-55-400: (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 8.63-8.61 (m, 2H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 3H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 3H), 6.86-6.83 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.37-3.23 (m, 8H), 2.92 (s, 2H), 2.50-2.38 (m, 4H), 2.22-2.20 (m, 2H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.48-1.46 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 2H), 0.97 (s, 6H).

[0310] **화합물 2-1:** 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드

[0311] 250mL 둥근 바닥 플라스크에 DMA(150mL) 중 1-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진(15.09g, 47.32mmol, 1.00당량), DIEA(12.9g, 99.81mmol, 2.00당량), 메틸 2-브로모-4-플루오로벤조에이트(11.6g, 49.78mmol, 1.00당량)의 용액을 넣는다. 생성된 용액을 100도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 다음 50mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 생성된 용액을 3x100mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x100mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:5)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 결과적으로 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 7g(조질)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS (ES, *m/z*): M+1=533, 531.

[0312] 40-mL 둥근 바닥 플라스크에 디옥산(10mL) 중 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리테카-1,3(7),5,8-테트라엔(175 mg, 0.57mmol, 1.00당량), Cs₂CO₃(560mg, 1.72mmol, 3.00당량), XantPhos Pd G2(CAS: 1375325-77-1)(53mg, 0.06mmol, 0.10당량), 메틸 2-브로모-4-(4-[2-(4-클로

로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸피페라진-1-일)벤조에이트 (334.7 mg, 0.63mmol, 1.10당량)의 용액을 넣는다. 생성된 용액을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:3)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이로써 200 mg(46%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔-10-일)벤조에이트를 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=756, R,T= 1.252분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 선형 구배.

[0313] 50mL 둥근 바닥 플라스크에 테트라히드로푸란(20 mL) 중 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔-10-일)벤조에이트(200mg, 0.26mmol, 1.00당량), TBAF(3mg, 0.01mmol), 에탄-1,2-디아민(3mL)의 용액을 넣는다. 생성된 용액을 60도에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 다음 30mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 그리고 생성된 용액을 2x30mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 2x30mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:2)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이로써 90mg(54%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔-10-일)벤조에이트를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=626, R,T= 1.052분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 선형 구배.

[0314] 8mL 둥근 바닥 플라스크에 테트라히드로푸란/MeOH/H₂O(2/2/2mL) 중 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔-10-일)벤조에이트(90 mg, 0.14mmol, 1.00 당량), 수산화나트륨(23mg, 0.57mmol, 4.00당량)의 용액을 넣는다. 생성된 용액을 60도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 다음 5mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 염화수소(1mol/L)로 용액의 pH 값을 6으로 조정하였다. 생성된 용액을 2x10mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x10mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이로써 70mg(80%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔-10-일)벤조산을 황색 고체로 수득하였다.

[0315] LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=612, R,T= 1.005분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 선형 구배.

[0316] 8mL 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄(5 mL) 중 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔-10-일]벤조산(35mg, 0.06mmol, 1.00당량), 4-디메틸아미노피리딘(27.8mg, 0.23mmol, 4.00당량), 3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠-1-설폰아미드(21.7mg, 0.07mmol, 1.20당량), EDCI(22mg), 0.11mmol, 2.00당량)의 용액을 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 하기의 조건(Waters-2767)에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, X-bridge RP18, 5um, 19*100mm; 이동상, 물 중 0.03% 암모니아(0.03% NH₄HCO₃ & NH₄OH) 및 CH₃CN(6분에 32% CH₃CN에서 최대 52%); 검출기, UV 254nm. 그 결과 28.3mg(54%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-([3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠]술포닐)-2-[13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔-10-일)벤즈아미드를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=909, R,T= 1.52분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 선형 구배. ¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8.70 (s, 1H), 8.46 (m, 2 H), 8.10-8.06 (m, 1 H), 7.89-7.60 (m, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.94-6.71 (m, 5 H), 6.49 (s, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 4.70-4.65 (m, 2 H), 4.00-4.10 (m, 2 H), 3.67-3.19(m, 7 H), 3.20-3.00(m, 4 H), 2.78(s, 1 H), 2.58-2.52(m, 2 H), 2.27-2.17(m, 3 H), 2.05-1.98(m, 4 H), 1.74-1.70 (m, 3 H), 1.55-1.40 (m, 3H), 0.98 (s, 6H). NMR 스펙트럼 측정은 BBOF 프로브 헤드에 있는 BrukerAvanceIII HD 300MHz로 수행되었

다.

[0317] **화합물 2-2:** 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)벤즈아미드의 제조

[0318] 8mL 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄(5 mL) 중 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔-10-일]벤조산(35mg, 0.06mmol, 1.00당량), 4-디메틸아미노피리딘(27.8mg, 0.23mmol, 4.00당량), EDCI(22mg, 0.11mmol, 2.00당량), 4-[(4-플루오로옥산-4-일)메틸]아미노-3-니트로벤젠-1-설포아미드(22.7mg, 0.07mmol, 1.20당량)의 용액을 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 하기의 조건(Waters-2767)에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, X-bridge RP18, 5um, 19*100mm; 이동상, 물 중 0.03% 암모니아(0.03% NH₄HCO₃ & NH₄OH) 및 CH₃CN(6분에 32% CH₃CN에서 최대 52%); 검출기, UV 254nm. 그 결과 26.2mg(50%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(4-[(4-플루오로옥산-4-일)메틸]아미노)-3-니트로벤젠]술포닐]-2-[13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔-10-일]벤즈아미드를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=927, R.T= 1.27분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05 % TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 3.5분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40 °C; 유량:1.5mL/분. H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz) δ: 12.38 (bs, 1H), 8.69 (d, *J*= 2.1 Hz, 1 H), 8.58 (t, *J*= 6.3 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1H), 8.07 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.94(m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.80-6.77 (m, 2 H), 6.49 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.74-4.67 (m, 2H), 3.91-3.80 (m, 2H), 3.80-3.44 (m, 6H), 3.17 (m, 4H), 2.77(s, 1H), 2.22-2.10 (m, 6H), 2.00 (s, 2H), 1.98-1.75 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 2H), 0.94 (s, 6H).NMR 스펙트럼 측정은 BBOF 프로브 헤드에 있는 BrukerAvanceIII HD 300MHz로 수행되었다.

[0319] **화합물 2-3:** 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-2,2,3,3-d₄-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)벤즈아미드의 제조

[0320] 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸](12,12-2H₂)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9), 2,5,7-테트라엔-11-원의 합성: 8mL 바이알에 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-11-원(90mg, 0.28mmol, 1당량), D₂O(1mL), MeOD(1mL), Na₂CO₃(89.6mg, 0.85mmol, 3.00당량)을 넣는다. 생성된 용액을 유조에서 60°C에서 48시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 3x3mL의 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 진공하에서 농축했다. 그 결과 60mg(66%)의 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸](12,12-2H₂)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트라이데카-1(9),2,5,7-테트라엔-11-원을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-34-1: (ES, *m/z*): M+1=322. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05 % TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 3.5분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40 °C; 유량:1.5mL/분. H-NMR-PH-PHNW-4-34-2: (d-DMSO, 300 ppm): 7.44-7.41 (m, 2H), 6.43-6.42(d, *J*=6Hz, 1H), 5.46-5.41 (m, 2H), 3.51-3.46(m, 2H), 1.24(s, 1H), 0.86-0.79(m, 4H), -0.04--0.05(m, 9H).

[0321] 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸](11,11,12,12-2H₄)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1 (9),2,5,7-테트라엔의 합성: 8mL 바이알에 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸](12,12-2H₂)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-11-원(60mg, 0.19mmol, 1당량), THF(3mL)를 넣는다. 이어서 LiAlD₄(31.3mg, 0.75mmol, 3.99당량)를 0°C에서 조금씩 첨가하고 그 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음 1mL의 D₂O를 첨가하여 반응을 중지시키고 생성된 용액을 3x5mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 진공하에서 농축했다. 그 결과 25mg(43.28 %)의 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸](11,11,12,12-2H₄)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 노란색 고체로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-34-2: (ES, *m/z*): M+1=931.H-NMR-PH-PHNW-4-34-2: (CDCl₃, 300 ppm): 7.35(s, 1H), 7.17-7.15(d, *J*=6Hz, 1H), 6.35-6.34(d, *J*=3Hz, 1H), 5.56-5.53 (m, 2H), 3.58-3.52(m, 2H), 2.08(s, 1H), 1.28(s, 1H), 0.93-0.88(m, 3H),

-0.04--0.05(m, 9H).

[0322]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸](11,11,12,12-2H4)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5, 7-테트라엔-10-일)벤조에이트의 합성: 8mL 바이알에 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸](11,11,12,12-2H4)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(25mg, 0.08mmol, 1당량), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트(55.9mg, 0.11mmol, 1.3당량), 디옥산(5mL), Cs₂CO₃(52.6mg, 0.16mmol, 2당량), 클로로[9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐][2-아미노-1,1-비페닐-2-일]팔라듐(II)(5mg)를 넣는다. 생성된 용액을 100℃에서 유조에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 상기 조액을 농축하고 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 20mg(32.56%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸](11,11,12,12-2H4)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5, 7-테트라엔-10-일)벤조에이트를 황색 고체로 수득하였다. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키넵스 2.6u XB-C18, 2.6μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 3.5분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40 ℃; 유량: 1.5mL/분.

[0323]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11,11,12,12-2H4)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성. 8mL 바이알에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸](11,11,12,12-2H4)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9), (20 mg, 0.03mmol, 1당량), THF(2mL), TBAF(100mg, 0.38mmol, 14.54당량), 에탄-1,2-디아민(1mL, 0.02mmol, 0.63당량)을 넣는다. 다음 생성된 용액을 70℃에서 밤새 교반한 후 그 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 12mg(72.40%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11,11,12,12-2H4)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-34-4: (ES, m/z): M+1=630. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키넵스 2.6u XB-C18, 2.6μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 3.5분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40 ℃; 유량: 1.5mL/분.

[0324]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11,11,12,12-2H4)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산의 합성: 8mL 바이알에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11,11,12,12-2H4)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트 (12 mg, 0.02mmol, 1당량), MeOH(1mL), H₂O(1mL), THF(1mL), NaOH(3.0mg, 0.08mmol, 3.94당량)를 넣는다. 생성된 용액을 유조에서 60℃에서 밤새 교반하였고, 용액의 pH 값을 HCl(1mol/L)로 pH 5으로 조정한다. 다음, 반응 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용시키고 PE/EA(1:0-2:3)를 사용하여 용리시켰다. 그 결과 9mg(76.71%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11,11,12,12-2H4)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산을 회백색 고체로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-34-5: (ES, m/z): M+1=616. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키넵스 2.6u XB-C18, 2.6μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 3.5분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40 ℃; 유량: 1.5mL/분.

[0325]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[4-플루오로옥산-4-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠술포닐)-2-[(11,11,12,12-2H4)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조아미드의 합성: 8mL 바이알에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11,11,12,12-2H4)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔-10-일]벤조산(9 mg, 0.01mmol, 1당량), 4-[[4-플루오로옥산-4-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠-1-술포아미드(6.3mg, 0.02mmol, 1.3당량), DCM(2mL), DMAP (7.1 mg, 0.06 mmol, 3.98 당량), EDCI (5.6 mg, 0.03 mmol, 2 당량)를 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다.

그 결과 6mg(44.10%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(4-플루오로옥산-4-일)메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]-2-[(11,11,12,12-2H4)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-34-0: (ES, *m/z*): M+1=931. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 3.5분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40 °C; 유량: 1.5mL/분. H-NMR-PH-PHNW-4-34-0: (d-DMSO, 300 ppm): 8.57(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.58-7.55(m, 1H), 7.37-7.35 (m, 3H), 7.08-7.05(m, 3H), 6.87-6.76(m, 3H), 3.76-3.73(m, 6H), 3.57-3.53(m, 6H), 3.33(m, 3H), 2.76-2.73(m, 2H), 2.26-2.20(m, 6H), 1.98(m, 2H), 1.81-1.76(m, 5H), 1.41-1.39(m, 5H), 1.39(m, 4H), 0.91-0.88(m, 6H).

[0326] **화합물 2-4:** 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(2-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드의 제조

[0327] tert-부틸 1-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로판-2-일카르바메이트의 합성. 250mL 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 1-히드록시프로판-2-일카르바메이트(2.28g, 13.05mmol, 1.50당량), DMF(30mL), NaH(0.87g, 21.75mmol, 2.50당량)을 넣고, 0°C에서 10분 동안 5-브로모-6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(3.0g, 8.70mmol, 1.00당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 생성된 용액을 200mL의 H₂O로 희석하였고, 생성된 용액을 3x300mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1X200 mL의 H₂O 및 1X200 mL의 염화나트륨(수성)으로 세척하고, 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(5:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 2.2g(50%)의 tert-부틸 1-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로판-2-일카르바메이트를 황색 오일로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-35-1(ES, *m/z*): LC-MS (M+1): 502; RT=1.50분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 2.0분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40 °C; 유량: 1.5mL/분.

[0328] tert-부틸 2-메틸-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-카르복실레이트의 합성. 100mL 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 1-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로판-2-일카르바메이트(2.2 g, 4.39 mmol, 1.00당량), 디옥산(25mL), Cs₂CO₃(4.30g, 13.17mmol, 3.00당량), X-phosPd 3G(1.04g, 1.317mmol, 0.30당량)를 넣는다. 다음 생성된 용액을 100°C에서 N₂하에서 밤새도록 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(3:1)로 실리카겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 1.26g(68%)의 tert-부틸 2-메틸-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-카르복실레이트를 황색 오일로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-35-2(ES, *m/z*): LC-MS (M+1): 420; RT=1.84분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-ODS, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 2.6분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40 °C; 유량: 1.0mL/분.

[0329] 2-메틸-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,2,3,6-테트라히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진의 합성: 250mL 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 2-메틸-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-카르복실레이트(1.26g, 3.00mmol, 1.00당량), DCM(15mL), ZnBr₂(10.0g, 30mmol, 10.0당량)를 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 그 생성된 용액을 50mL의 NaHCO₃로 희석하였다. 생성된 용액을 3x50mL의 DCM으로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1 X 50mL의 H₂O 및 1 X 50mL의 염화나트륨(수성)으로 세척하고, 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(1:1)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 800mg(83%)의 2-메틸-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,2,3,6-테트라히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-35-3(ES, *m/z*): LC-MS (M+1): 320; RT=1.54분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-ODS, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 2.6분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40 °C; 유량: 1.0mL/분.

[0330] 메틸 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2-메틸-

6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디히드로피콜로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤조에이트의 합성: 100mL 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 1-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로판-2-일카르바메이트 (300mg, 0.94mmol, 1.00당량), 디옥산(15mL), Cs₂CO₃(920mg, 2.82mmol, 3.00당량), XantphosPd 2G(83mg, 0.094mmol, 0.10당량), 메틸 2-브로모-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(1.0g, 1.88mmol, 2.00당량)을 넣는다. 다음 생성된 용액을 110℃에서 N₂하에서 밤새도록 교반하고, 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(5:1)로 실리카겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 360mg(50%)의 메틸 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2-메틸-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디히드로피콜로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤조에이트를 황색 오일로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-35-4(ES, *m/z*): LC-MS (M+1): 770; RT=1.56분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-ODS, 2.6μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 2.6분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40℃; 유량: 1.0mL/분.

[0331]

메틸 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2-메틸-2,3-디히드로피콜로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤조에이트의 합성: 100mL 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 메틸 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2-메틸-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디히드로피콜로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤조에이트(300mg, 0.39mmol, 1.00당량), THF(10mL), TBAF(3.0g), 에탄-1,2-디아민(5mL)을 넣는다. 다음 생성된 용액을 60℃에서 밤새 교반한 후 그 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 2N HCl을 사용하여 혼합물을 pH<7로 조정하였다. 생성된 용액을 3x200mL의 EA로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1X 10mL의 H₂O 및 1X 10mL의 염화나트륨(수성)으로 세척하고, 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 그 결과 120mg(48%)의 메틸 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2-메틸-2,3-디히드로피콜로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤조에이트를 황색 오일로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-35-5(ES, *m/z*): LC-MS (M+1): 640; RT=2.82분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u HPH-C18, 2.6μm; 용리액 A: 물(0.05% NH₄HCO₃); 용리액 B: 메탄올; 3.5분에 10% 아세토니트릴에서 98% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40℃; 유량: 0.8mL/분.

[0332]

4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2-메틸-2,3-디히드로피콜로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤조산의 합성. 50mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2-메틸-2,3-디히드로피콜로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤조에이트(70mg, 0.11mmol, 1.00당량), MeOH/H₂O(5/5mL), NaOH(44mg, 1.10mmol, 10당량)을 넣고 생성된 용액을 3시간 동안 60℃에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 50mg(73%)의 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2-메틸-2,3-디히드로피콜로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤조산을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-35-6(ES, *m/z*): LC-MS (M+1): 626; RT=2.45분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u HPH-C18, 2.6μm; 용리액 A: 물(0.05% NH₄HCO₃); 용리액 B: 메탄올; 3.5분에 10% 아세토니트릴에서 98% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40℃; 유량: 0.8mL/분.

[0333]

4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(2-메틸-2,3-디히드로피콜로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤조아미드의 합성: 50mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2-메틸-2,3-디히드로피콜로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤조산(40mg, 0.064mmol, 1.00당량), DCM(4mL), EDCI(49mg, 0.256mmol, 4.00당량), DMAP(16mg, 0.128mmol, 2.00당량), 4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로벤젠술포아미드(28mg, 0.0832mmol, 1.30당량)을 넣는다. 다음 생성된 용액을 40℃에서 밤새 교반하고 그 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 그 결과 2.9mg(70%)의 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(2-메틸-2,3-디히드로피콜로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-

1(6H)-일)벤즈아미드를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-35-0A(ES, m/z): LC-MS (M+1):941; RT=5.02 분. 머무름의 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u Ascentis Express C18, 2.6 μ m; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 메탄올; 7.0분에 5% 아세트니트릴에서 95% 아세트니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40 °C; 유량: 1.0mL/분.

[0334] **화합물 2-5:** (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드 및 (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로테트라히드로)-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드의 제조

[0335] 12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-11-원의 합성: 100mL 둥근 바닥 플라스크에 5-아미노-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-올(1.5g, 5.37mmol, 1당량), DMF(50mL), K₂CO₃(2.2g, 16.11mmol, 3당량)을 넣는다. 이어서 0°C에서 교반하면서 2-클로로프로파노일 클로라이드(1.4g, 10.74mmol, 2당량)를 방울로 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음 50mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 그런 다음 생성된 용액을 2x50mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 생성된 혼합물은 2x50mL 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과한 다음 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:3)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 500mg(27.93%)의 12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-11-원을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-37-1: (ES, m/z): M+1=334, R_T= 1.123분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μ m; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세트니트릴; 3.5분에 5% 아세트니트릴에서 100% 아세트니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40 °C; 유량: 1.5mL/분. H-NMR-PH-PHNW-4-37-1: (CDCl₃, 300 ppm): 8.34 (s, 1H), 7.63 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 1H), 6.46(d, J = 3 Hz, 1H), 5.68(s, 2H), 4.92-4.85(m, 1H), 3.63-3.53(m, 2H), 1.85-1.81(d, J = 12 Hz, 3H), 0.94-0.89(m, 2H), -0.154(s, 9H).NMR 스펙트럼 측정은 BBOF 프로브 헤드가 있는 BrukerAvanceIII HD 300MHz로 수행되었다.

[0336] 12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔 및 (12R 또는 S)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정) 및 (12S 또는 R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성(추정): 100mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-11-원(500mg, 1.50mmol, 1당량), THF(20mL)를 넣는다. 이어서 LiAlH₄(113.8mg, 3.00mmol, 2당량)를 0°C에서 조금씩 첨가하고 그 생성된 용액을 실온에서 밤새 동안 교반하였다. 다음 20mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 고체를 여과하였다. 그 생성된 용액을 2x20mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 생성된 혼합물은 2x20mL 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과한 다음 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:3)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 450mg(93%)의 12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 황색 고체로 수득하였다.

[0337] 조 12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(450mg)를 하기 조건에서 Chiral-Prep-HPLC로 정제하였다. (SHIMADZU LC-20AT): 컬럼, CHIRALPAK IC; 이동 상 A:n-헥산, 상 B:에탄올; 검출기, 220nm. 그 결과 200mg(44%)의 (12R 또는 S)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 황색 고체로 수득하였다(추정).

[0338] 그 결과 200mg(44%)의 (12S 또는 R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 황색 고체로 수득하였다(추정).

[0339] LC-MS-PH-PHNW-4-37-2: (ES, m/z): M+1=320, R_T= 1.107분.

[0340] 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μ m; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세트니트릴; 3.5분에 5% 아세트니트릴에서 100% 아세트니트릴로의 선형 구

배; 오븐 온도 40℃; 유량: 1.5mL/분.

[0341] H-NMR-PH-PHNW-4-37-2: (CDCl₃, 300 ppm): 7.63 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.36-6.35(d, *J* = 3 Hz, 1H), 5.57-5.52(m, 2H), 4.59-4.55(m, 1H), 3.62-3.46(m, 3H), 3.18-3.14(m, 1H), 1.62-1.44(m, 3H), 0.93-0.88(m, 2H), -0.17(s, 9H).

[0342] 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R 또는 S)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성(추정): 8mL 바이알에 (12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(200mg, 0.63mmol, 1당량), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트(399.6mg, 0.75mmol, 1.2당량), Cs₂CO₃(611.9mg, 1.88mmol, 3당량), 디옥산(5mL), 클로로[9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐][2-아미노-1,1-비페닐-2-일]팔라듐(II)(120mg)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:10)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 250mg(51.83%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R 또는 S)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트를 황색 고체로 수득하였다(추정).

[0343] 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R 또는 S)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성(추정): 100mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R 또는 S)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2 (250 mg, 0.32mmol, 1당량), TBAF(3g, 11.47mmol, 35.36당량), THF(30mL), 에탄-1,2-디아민(2g, 33.28mmol, 102.56당량)을 넣는다. 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 다음 50mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 그런 다음 생성된 용액을 2x50mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 그 생성된 혼합물을 3x50mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과한 다음 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:3)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 90mg(43%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R 또는 S)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트를 황색 고체로 수득하였다(추정). H-NMR-PH-PHNW-4-37-50: (CDCl₃, 300 ppm): 8.24(s, 1H), 7.89-7.86(d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 6H), 7.14-7.01 (m, 1H), 6.97-6.94(m, 2H), 6.73-6.65(m, 2H), 6.18(s, 1H), 3.67-3.53(m, 3H), 3.32-3.18(m, 3H), 2.98-2.80(m, 1H), 2.30-2.04(m, 6H), 1.99(s, 2H), 1.56-1.50(m, 5H), 0.91-0.88(m, 6H).

[0344] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R 또는 S)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산의 합성(추정). 8mL 바이알에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R 또는 S)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(90mg, 0.14mmol, 1당량), MeOH(1mL), H₂O(1mL), THF(1mL), NaOH(22.5mg, 0.56mmol, 4당량)을 넣는다. 생성된 용액을 유조에서 60℃에서 밤새 교반하였고, 용액의 pH 값을 HCl(1mol/L)로 pH 5으로 조정한다. 다음, 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(1:0-10:1)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 80mg(90%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R 또는 S)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산을 황색 고체로 수득하였다(추정). LC-MS-PH-PHNW-4-37-60: (ES, *m/z*): M+1=626, R,T= 1.035 분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키넥스 2.6u XB-C18, 2.6μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 3.5분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40℃; 유량: 1.5mL/분.

[0345] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[(4-플루오로옥산-4-일)메틸]아미노)-3-니트로벤젠술포닐)-2-[(12R 또는 S)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로

[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 합성(추정): 8mL 바이알에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R 또는 S)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산(90mg, 0.14mmol, 1당량), 4-[[4-(플루오로옥산-4-일)메틸]아미노]-3-니트로벤젠-1-술폰아미드(57.5 mg, 0.17mmol, 1.2당량), DCM(5mL), DMAP(70.2mg, 0.57mmol, 4당량), EDCI(55.1mg, 0.29mmol, 2.00당량)을 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 조 생성물을 하기 조건(IntelFlash-1)에서 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 컬럼, C18 실리카 겔; 이동 상, 물(0.1%FA) 및 ACN(7분에 48.0% ACN에서 최대 53.0%, 1분에 95.0% 유지, 1분에 48.0%까지 감소, 1분에 48.0% 유지) 5분 이내; 검출기, UV 254 nm. 그 결과 28mg(20%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[4-(플루오로옥산-4-일)메틸]아미노]-3-니트로벤젠술폰)-2-[(12R 또는 S)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드를 황색 고체로 수득하였다(추정). 19.8mg 생성품이 제출되었다(추정). LC-MS-PH-PHNW-4-37-0: (ES, *m/z*): M+1=941, R, T= 3.04분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세트오닐트릴; 3.5분에 5% 아세트오닐트릴에서 100% 아세트오닐트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40℃; 유량: 1.5mL/분. H-NMR-PH-PHNW-4-37-0: (d-DMSO, 300 ppm): 8.59(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.55-7.53(m, 1H), 7.36-7.29 (d, J=6Hz, 3H), 7.12-7.06 (m, 3H), 6.80-6.72(m, 3H), 5.95(m, 1H), 4.53-4.51(m, 1H), 3.78-3.43(m, 7H), 3.21-3.00(m, 5H), 2.22-2.17(m, 5H), 1.96-1.75(m, 6H), 1.58-1.56(m, 5H), 0.93-0.88(m, 6H).

[0346]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12S 또는 R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성(추정): 8mL 바이알에 (12S 또는 R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(200mg, 0.63mmol, 1당량), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트(399.6mg, 0.75mmol, 1.2당량), Cs₂CO₃(611.9mg, 1.88mmol, 3당량), 디옥산(5mL), 클로로[9,9-디메틸]-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐][2-아미노-1,1-비페닐-2-일]팔라듐(II)(120mg)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:10)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 250mg(51%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12S 또는 R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트를 황색 고체로 수득하였다(추정).

[0347]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12S 또는 R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성(추정): 100mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12S 또는 R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2 (250 mg, 0.32mmol, 1당량), TBAF(3g, 11.47mmol, 35.36당량), THF(30mL), 에탄-1,2-디아민(2g, 33.28mmol, 102.56당량)을 넣는다. 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 다음 50mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 그런 다음 생성된 용액을 2x50mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 그 생성된 혼합물을 3x50mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과한 다음 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:3)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 90mg(43%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12S 또는 R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트를 황색 고체로 수득하였다(추정).

[0348]

LC-MS-PH-PHNW-4-38-50: (ES, *m/z*): M+1=640, R, T= 1.424분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세트오닐트릴; 3.5분에 5% 아세트오닐트릴에서 100% 아세트오닐트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40℃; 유량: 1.5mL/분. H-NMR-PH-PHNW-4-38-50: (CDCl₃, 300 ppm): 8.24(s, 1H), 7.89-7.86(d, J= 9 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 6H), 7.14-7.01 (m, 1H), 6.97-6.94(m, 2H), 6.73-6.65(m, 2H), 6.18(s, 1H), 3.67-3.53(m, 3H), 3.32-3.18(m, 3H), 2.98-2.80(m, 1H), 2.30-2.04(m, 6H), 1.99(s, 2H), 1.56-1.50(m, 5H), 0.91-0.88(m, 6H).

[0349]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12S 또는 R)-12-메틸-

13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산의 합성(추정): 8mL 바이알에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12S 또는 R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(90mg, 0.14mmol, 1당량), MeOH(1mL), H₂O(1mL), THF(1mL), NaOH(22.5mg, 0.56mmol, 4.00당량)을 넣는다. 생성된 용액을 유조에서 60℃에서 밤새 교반하였고, 용액의 pH 값을 HCl(1mol/L)로 pH5으로 조정 한 다음, 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 클로로포름/메탄올(1:0-10:1)로 실리카 겔 컬럼에 적용했다. 그 결과 80mg(90%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12S 또는 R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산을 고체로 수득하였다(추정). LC-MS-PH-PHNW-4-38-60: (ES, *m/z*): M+1=626, R,T= 1.039분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 3.5분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40℃; 유량: 1.5mL/분.

[0350]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[4-플루오로옥산-4-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠술포닐)-2-[(12S 또는 R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 합성(추정): 8mL 바이알에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12S 또는 R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산(90mg, 0.14mmol, 1당량), 4-[[4-플루오로옥산-4-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠-1-술포아미드(57.5mg, 0.17mmol, 1.2당량), DCM(5mL), DMAP(70.2mg, 0.57mmol, 4당량), EDCI(55.1mg, 0.29mmol, 2당량)을 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 조 생성물을 하기 조건(IntelFlash-1)에서 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 컬럼, C18 실리카 겔; 이동 상, 물(0.1%FA) 및 ACN(7분에 48.0% ACN에서 최대 53.0%, 1분에 95.0% 유지, 1분에 48.0%로 감소, 1분에 48.0% 유지) 5분 이내; 검출기, UV 254 nm. 그 결과 26mg(19%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[4-플루오로옥산-4-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠술포닐)-2-[(12S 또는 R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드를 황색 고체로 수득하였다. 19.6mg 생성품이 추출되었다(추정). LC-MS-PH-PHNW-4-38-0: (ES, *m/z*): M+1=941, R,T= 3.036분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 3.5분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40℃; 유량: 1.5mL/분. H-NMR-PH-PHNW-4-38-0: (d-DMSO, 300 ppm): 8.56(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.62-7.54(m, 1H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.14-7.04(m, 3H), 6.98-6.92(m, 3H), 5.94(m, 1H), 4.53(m, 1H), 3.79-3.71(m, 4H), 3.65-3.54(m, 3H), 3.44(m, 4H), 2.78-2.73(m, 2H), 2.23-2.18(m, 6H), 1.97-1.91(m, 2H), 1.87-1.81(m, 4H), 1.50-1.20(m, 5H), 0.91-0.88(m, 6H).

[0351]

화합물 2-6: 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,3-디메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((4-(((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)벤즈아미드의 제조

[0352]

12,12-디메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔-11-원의 합성: 100mL 둥근 바닥 플라스크에 5-아미노-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-올(1g, 3.58mmol, 1당량), CH₃CN(20mL), 메틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트(647.9mg, 3.58mmol, 1.0당량), Cs₂CO₃(1.7g, 5.37mmol, 1.5당량)을 넣는다. 생성된 용액을 유조에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 270mg(21%)의 12,12-디메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔-11-원을 밝은 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-40-2: (ES, *m/z*): M+1=348, R,T= 1.164분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 3.5분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40℃; 유량: 1.5mL/분.

[0353]

12,12-디메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔의 합성: 8mL 바이알에 12,12-디메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔-11-원(250mg, 0.72mmol, 1당량),

THF(3mL)을 넣는다. 이어서 LiAlH_4 (54.6mg, 1.44mmol, 2당량)를 0℃에서 조금씩 첨가하고, 그 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음 5mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 고체를 여과하였다. 그 생성된 용액을 2x10mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 진공하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:5)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 140mg(58%)의 12,12-디메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔을 황색 고체로 수득하였다.

[0354]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(12,12-디메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7), 5,8-테트라엔-10-일)벤조에이트의 합성: 8mL 바이알에 12,12-디메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔(140mg, 0.42mmol, 1당량), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트(267.9mg, 0.50mmol, 1.2당량), Cs_2CO_3 (410.3mg, 1.26mmol, 3당량), 디옥산(2mL), 클로로[9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐][2-아미노-1,1-비페닐-2-일]팔라듐(II)(80mg)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:3)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 130mg(39%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(12,12-디메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7), 5,8-테트라엔-10-일)벤조에이트를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-40-4: (ES, m/z): $M+1=784$, R,T= 1.331분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm ; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 3.5분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40 ℃; 유량: 1.5mL/분.

[0355]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12,12-디메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성: 40mL 바이알에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(12,12-디메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7)(130mg, 0.17mmol, 1당량), TBAF(3g), THF(10mL), 에탄-1,2-디아민(2g)을 넣는다. 생성된 용액을 유조에서 60℃에서 밤새 교반하였고, 그 다음 10mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 그 생성된 용액을 2x10mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 생성된 혼합물을 3x10mL의 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과한 다음 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:3)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과로 110mg(조)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12,12-디메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔-10-일]벤조에이트를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-40-5: (ES, m/z): $M+1=654$, R,T= 1.107분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm ; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 3.5분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40 ℃; 유량: 1.5mL/분.

[0356]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12,12-디메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔-10-일]벤조산의 합성: 8mL 바이알에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12,12-디메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔-10-일]벤조에이트(80mg, 0.12mmol, 1당량), MeOH(1mL), THF(1mL), H_2O (1mL), NaOH(19.6mg, 0.49mmol, 4당량)을 넣는다. 생성된 용액을 유조에서 60℃에서 밤새 교반하였고, 용액의 pH 값을 HCl(1mol/L)로 pH5으로 조정 한 다음, 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(1:0-10:1)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과로 60mg(76.64%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12,12-디메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔-10-일]벤조산을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-40-6: (ES, m/z): $M+1=640$, R,T= 1.359분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm ; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 3.5분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40 ℃; 유량: 1.5mL/분.

[0357]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12,12-디메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-(4-[[4-플루오로옥산)-

4-일)메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)벤즈아미드의 합성: 8mL 바이알에 4-[[[(4-플루오로옥산-4-일)메틸]아미노]-3-니트로벤젠-1-설폰아미드(37.5mg, 0.11mmol, 1.2당량), DCM(5mL), 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12,12-디메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔-10-일]벤조산(60mg, 0.09mmol, 1당량), EDCI(35.9mg, 0.19mmol, 2당량), DMAP(45.8mg, 0.37mmol, 4당량)를 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 조 생성물을 하기 조건(IntelFlash-1)에서 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 컬럼, C18 실리카 겔; 이동 상, 물(0.1%FA) 및 ACN(7분에 48.0% ACN에서 최대 53.0%, 1분에 95.0% 유지, 1분에 48.0%로 감소, 5분 이내; 검출기, UV 254 nm. 그 결과 25mg(27%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12,12-디메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-(4-[[[(4-플루오로옥산-4-일)메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)벤즈아미드를 황색 고체로 수득하였다. 20.6mg 생성품이 제출되었다. LC-MS-PH-PHNW-4-40-0: (ES, *m/z*): *M*+1=955, *R*,*T*= 2.655분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키넵스 2.6u XB-C18, 2.6μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 3.5분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40℃; 유량: 1.5mL/분. H-NMR-PH-PHNW-4-40-0: (d-DMSO, 300 ppm): 8.56(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.56-7.49(m, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.06-7.00(m, 3H), 6.93-6.90(m, 1H), 6.88-6.74(M, 2H), 5.99(m, 1H), 3.78-3.74(m, 4H), 3.67-3.50(m, 2H), 3.23(m, 4H), 2.76-2.72(m, 2H), 2.22-2.16(m, 6H), 1.96-1.75(m, 6H), 1.41-1.39(m, 8H), 0.91-0.88(m, 6H).

[0358] **화합물 2-7:** 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-3-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드의 제조

[0359] 3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-3-일)메틸)아미노)벤젠술폰아미드의 합성: 50mL 둥근 바닥 플라스크에 (테트라히드로-2H-피란-3-일)메탄아민(200mg, 1.74mmol, 1.00당량), THF(5mL), 4-플루오로-3-니트로벤젠-1-설폰아미드(383mg, 1.74mmol, 1.00당량), Cs₂CO₃(1.134g, 3.48mmol, 2.00당량)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 50℃에서 3시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유에테르(1/1)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 270mg(49.3%)의 3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-3-일)메틸)아미노)벤젠술폰아미드를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-41-1: (ES, *m/z*): *M*+1=316, *R*,*T*= 1.25분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키넵스 2.6u XB-ODS, 2.6μm; 용리액 A: 물(0.5% FA); 용리액 B: 아세토니트릴(0.05 % TFA); 2.6분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40℃; 유량: 1.0mL/분.

[0360] 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-3-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드의 합성: 100mL 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄(5 mL) 중 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔-10-일]벤조산(50mg, 0.082mmol, 1.00당량), EDCI(63 mg, 0.328mmol, 4.00당량), 4-디메틸아미노피리딘(20mg, 0.164mmol, 2.00당량), 3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)벤젠술폰아미드(26mg, 0.082mmol, 1.00당량)를 넣는다. 다음 생성된 용액을 40℃에서 밤새 교반한 후 그 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 하기의 조건(Waters-2767)에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, X-bridge RP18, 5μm, 19*100mm; 이동상, 물 중 0.03% 암모니아(0.03% NH₄HCO₃ & NH₄OH) 및 CH₃CN(6분에 32% CH₃CN에서 최대 52%); 검출기, UV 254nm. 그 결과 12.8mg(17%)의 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-41-0: (ES, *m/z*): *M*+1=909, *R*,*T*= 1.60분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키넵스 2.6u XB-C18, 2.6μm; 용리액 A: 물(0.05 % TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 3.0분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40℃; 유량: 1.5mL/분. 1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 12.40 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.93- 7.82 (m, 1H), 7.25 (s, 4H), 7.13 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.00- 6.68 (m, 6H), 6.52 (s, 1H), 6.17 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 23.6, 10.7 Hz, 2H), 3.99 - 3.79 (m, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.57 (dd, *J* = 18.5, 10.9 Hz, 3H), 3.46 - 3.17 (m, 7H), 2.80 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 2H), 2.03 (d, *J* = 12.3 Hz, 5H), 1.75 -1.60 (m, 4H), 1.44 (d, *J* = 8.7 Hz,

3H), 1.28 (s, 1H), 0.97 (s, 6H), 0.87 (s, 1H). NMR 스펙트럼 측정은 BBOF 프로브 헤드에 있는 BrukerAvanceIII HD 300MHz로 수행되었다.

[0361] **화합물 2-8:** (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드의 제조

[0362] 6-(tert-부톡시)-N-(디페닐메틸리덴)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-아민의 합성: 250mL 둥근 바닥 플라스크에 디옥산(300 mL) 중 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(20.7g, 60mmol, 1.00당량), t-BuOK(20.5g, 180mmol, 3.00당량), 크산트포스(6.9g, 12mmol, 0.20당량), Pd2(dba)3·CHCl3(5.7g, 0.10당량), 디페닐메탄이민(14.04g, .78mmol, 1.20당량)의 용액을 넣는다. 다음 생성된 용액을 100℃에서 밤새 교반한 후 그 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:20)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 15g(조)의 6-(tert-부톡시)-N-(디페닐메틸리덴)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-아민을 백색 오일로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-7-9: (ES, m/z): M+1= 500.

[0363] 5-아미노-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-올 염화수소염의 합성: 500mL 둥근 바닥 플라스크에 디옥산(120mL) 중 6-(tert-부톡시)-N-(디페닐메틸리덴)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-아민(15g, 30.02mmol, 1.00당량), HCl/디옥산(4M, 30mL)을 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 그 생성된 용액을 500mL의 에테르로 희석시켰다. 여과하여 고체를 수집하였다. 그 결과 5g(조)의 5-아미노-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-올 염화수소염을 적색 고체로 수득하였으며 Q-NMR는 3 염화수소염으로 전환될 수 있음을 보여준다. LC-MS-PH-PHNW-4-10-1: (ES, m/z): M+1=280, R,T= 0.811분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키넨텍스 2.6u XB-C18, 2.6μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 선형 구배.

[0364] 12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-11-원의 합성: 100mL 둥근 바닥 플라스크에 5-아미노-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-올(1.5g, 5.37mmol, 1당량), DMF(50mL), K2CO3(2.2g, 16.11mmol, 3당량)을 넣는다. 이어서 0℃에서 교반하면서 2-클로로프로파노일 클로라이드(1.4g, 10.74mmol, 2당량)를 방울로 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음 50mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 그런 다음 생성된 용액을 2x50mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 생성된 혼합물은 2x50mL 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과한 다음 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:3)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 500mg(27.93%)의 12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-11-원을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-37-1: (ES, m/z): M+1=334, R,T= 1.123분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키넨텍스 2.6u XB-C18, 2.6μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 3.5분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40℃; 유량: 1.5mL/분. H-NMR-PH-PHNW-4-37-1: (CDC13, 300 ppm): 8.34 (s, 1H), 7.63 (d, J= 3 Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 1H), 6.46(d, J= 3 Hz, 1H), 5.68(s, 2H), 4.92-4.85(m, 1H), 3.63-3.53(m, 2H), 1.85-1.81(d, J= 12 Hz, 3H), 0.94-0.89(m, 2H), -0.154(s, 9H).

[0365] 12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔 및 (12S)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔 및 (12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 100mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-11-원(500mg, 1.50mmol, 1당량), THF(20mL)을 넣는다. 이어서 LiAlH4(113.8mg, 3.00mmol, 2당량)를 0℃에서 조금씩 첨가하고 그 생성된 용액을 실온에서 밤새 동안 교반하였다. 다음 20mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 고체를 여과하였다. 그 생성된 용액을 2x20mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 생성된 혼합물은 2x20mL 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과한 다음 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:3)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 450mg(93%)의 12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 황색 고체로 수득하였다.

- [0366] 조 12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(450mg)를 하기 조건에서 Chiral-Prep-HPLC로 정제하였다. (SHIMADZU LC-20AT): 컬럼, CHIRALPAK IC; 이동 상 A:n-헥산, 상 B:에탄올; 검출기, 220nm. 그 결과 200mg(44%)의 (12S)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 황색 고체로 수득하였다.
- [0367] 그 결과 200mg(44%)의 (12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-37-2: (ES, *m/z*): *M*+1=320, *R*_T= 1.107분.
- [0368] 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 3.5분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40℃; 유량: 1.5mL/분. H-NMR-PH-PHNW-4-37-2: (CDC13, 300 ppm): 7.63 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.36-6.35(d, *J*= 3 Hz, 1H), 5.57-5.52(m, 2H), 4.59-4.55(m, 1H), 3.62-3.46(m, 3H), 3.18-3.14(m, 1H), 1.62-1.44(m, 3H), 0.93-0.88(m, 2H), -0.17(s, 9H).
- [0369] 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12S)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]트리데카-1(9),2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성: 8mL 바이알에 (12S)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(200 mg, 0.63mmol, 1당량), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트(399.6mg, 0.75mmol, 1.2당량), Cs₂CO₃(611.9mg, 1.88mmol, 3당량), 디옥산(5mL), 클로로[9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐][2-아미노-1,1-비페닐-2-일]팔라듐(II)(120mg)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:10)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 250mg(51.83%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12S)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]트리데카-1(9),2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트를 황색 고체로 수득하였다.
- [0370] 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12S)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성. 100mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12S)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]트리데카-1(9),2 (250mg, 0.32mmol, 1당량), TBAF(3g, 11.47mmol, 35.36당량), THF(30mL), 에탄-1,2-디아민(2g, 33.28mmol, 102.56당량)을 넣는다. 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 다음 50mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 그런 다음 생성된 용액을 2x50mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 그 생성된 혼합물을 3x50mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과한 다음 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:3)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 90mg(43%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12S)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트를 황색 고체로 수득하였다. H-NMR-PH-PHNW-4-37-50: (CDC13, 300 ppm): 8.24(s, 1H), 7.89-7.86(d, *J*= 9 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 6H), 7.14-7.01 (m, 1H), 6.97-6.94(m, 2H), 6.73-6.65(m, 2H), 6.18(s, 1H), 3.67-3.53(m, 3H), 3.32-3.18(m, 3H), 2.98-2.80(m, 1H), 2.30-2.04(m, 6H), 1.99(s, 2H), 1.56-1.50(m, 5H), 0.91-0.88(m, 6H).
- [0371] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12S)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산의 합성. 8mL 바이알에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12S)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(90mg, 0.14mmol, 1당량), MeOH(1mL), H₂O(1mL), THF(1mL), NaOH(22.5mg, 0.56mmol, 4당량)을 넣는다. 생성된 용액을 유조에서 60℃에서 밤새 교반하였고, 용액의 pH 값을 HCl(1mol/L)로 pH5으로 조정한 다음, 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(1:0-10:1)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과

80mg(90%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12S)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=626, R,T= 1.035분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세트오닐리; 3.5분에 5% 아세트오닐리에서 100% 아세트오닐리로의 선형 구배; 오븐 온도 40 °C; 유량: 1.5mL/분.

[0372]

(S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드의 합성. 8mL 바이알에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R 또는 S)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산(90mg, 0.14mmol, 1당량), 4-[(4-플루오로옥산-4-일)메틸]아미노-3-니트로벤젠-1-술포아미드(57.5mg, 0.17mmol, 1.2당량), DCM(5 mL), DMAP(70.2mg, 0.57mmol, 4당량), EDCI(55.1mg, 0.29mmol, 2.00당량)를 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고,조 생성물을 하기 조건(IntelFlash-1)에서 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 컬럼, C18 실리카 겔; 이동 상, 물(0.1%FA) 및 ACN(7분에 48.0% ACN에서 최대 53.0%, 1분에 95.0% 유지, 1분에 48.0%까지 감소, 1분에 48.0% 유지) 5분 이내; 검출기, UV 254 nm. 그 결과 22mg(20%)의 (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드를 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=923, R,T= 2.653분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세트오닐리; 3.5분에 5% 아세트오닐리에서 100% 아세트오닐리로의 선형 구배; 오븐 온도 40°C; 유량: 1.5mL/분. H-NMR: (d-CDC1₃, 300 ppm): 8.62(s, 1H), 8.44-8.42(m, 2H), 8.09-8.06(m, 1H), 7.85-7.70(m, 1H), 7.28-7.22(m, 2H), 6.94-6.80(m, 3H), 6.72-6.62(m, 2H), 6.10(s, 1H), 4.05-4.00(m, 2H), 3.50-3.17(m, 10H), 2.95-2.35(m, 2H), 2.27-2.19(m, 4H), 1.98-1.70(m, 5H), 1.60-1.26(m, 11H), 0.95(s, 6H).

[0373]

화합물 2-9: (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드의 제조

[0374]

N-[(2R)-2-히드록시프로필]-4-메틸벤젠-1-술포아미드의 합성: 250mL 둥근 바닥 플라스크에 (2R)-1-아미노프로판-2-올(5g, 1당량), DCM(70mL), TsCl(12.67g, 1당량)을 넣는다. 이어서 0°C에서 TEA(7.41g, 1.1당량)를 첨가하고, 생성된 용액을 0°C에서 3시간 동안 교반한 다음 생성된 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/1)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 8g의 N-(2R)-2-히드록시프로필]-4-메틸벤젠-1-술포아미드를 백색 고체로 수득하였다. 1H NMR ((300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7.74-7.63 (m, 2H), 7.52-7.34 (m, 3H), 4.66 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.58 (qd, *J* = 6.3, 4.8 Hz, 1H), 2.73-2.50 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[0375]

메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트의 합성: 250mL의 둥근 바닥 플라스크에 DMA(150mL) 중 1-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진(15.09g, 47.32mmol, 1.00당량), DIEA(12.9g, 99.81mmol, 2.00당량), 메틸 2-브로모-4-플루오로벤조에이트(11.6g, 49.78mmol, 1.00당량)의 용액을 넣는다. 생성된 용액을 100도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 다음 50mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 생성된 용액을 3x100mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x100mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:5)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 결과적으로 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 7g(조질)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=533, 531.

[0376]

N-[(2R)-2-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로필]-4-메틸벤젠-1-술포아미드의 합성: 100mL 둥근 바닥 플라스크에 N-[(2R)-2-히드록시프로필]-4-메틸벤젠-1-술포아미드(1g, 1.5당량), DMF(3mL)을 넣는다. 이어서 0°C에서 10분 내에 NaH(0.35g, 3당량)를 첨가하고, 여기에 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(1 g, 1 당량)을 0°C에서 첨가한 후 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 다음 20mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을

3x50mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 400mg의 N-[(2R)-2-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로필]-4-메틸벤젠-1-설폰아미드를 황색 고체로 수득하였다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.18 (s, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.41 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.50 (q, J = 10.8 Hz, 2H), 5.16 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.53-3.38 (m, 2H), 3.13 (dd, J = 13.4, 6.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 13.4, 5.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.80 (ddt, J = 16.1, 14.1, 7.1 Hz, 2H), 0.13 (s, 9H).

[0377] (12R)-12-메틸-10-(4-메틸벤젠술포닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로 [7.4.0.0⁰[3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 질소 불활성 분위기로 퍼지하여 유지한 100mL 둥근 바닥 플라스크에

N-[(2R)-2-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로필]-4-메틸 벤젠-1-설폰아미드(3.9g, 1당량), 디옥산(50mL), t-BuXPhos 3G(560mg, 0.1당량), Cs₂O₃(6.9g, 3당량)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 90℃에서 4시간 동안 교반하고 생성된 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/ 석유 에테르(1/3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 3.3g의 (12R)-12-메틸-10-(4-메틸벤젠술포닐)-4- [[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로 [7.4.0.0⁰[3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테 트라엔을 무색 오일로 수득하였다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.28 (s, 1H), 7.56-7.39 (m, 3H), 7.39-7.30 (m, 2H), 6.52 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.28 (dd, J = 14.6, 2.6 Hz, 1H), 3.61-3.41 (m, 3H), 3.26-3.11 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.32-1.11 (m, 3H), 0.89-0.74 (m, 2H), 0.11 (s, 9H).

[0378] (12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로 [7.4.0.0⁰[3,7]]트리데카 -1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 100mL 3구 둥근바닥 플라스크에 Na(1.3 g, 9.4당량), 나프탈렌(0.76g, 6당량) 을 넣는다. 이어서 실온에서 30분 동안 DME(15 mL)를 첨가했다. 여기에 -78℃에서 THF(15 mL) 중 (12R)-12-메 틸-10-(4-메틸벤젠술포닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로 [7.4.0.0⁰[3, 7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(2.8g, 1당량)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. NH₄Cl 30mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을 3x100mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합 한 후 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 1.4g 의 (12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로 [7.4.0.0⁰[3,7]]트리 데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 무색 오일로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 320 [M+1]⁺; RT = 1.61분.

[0379] 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12S)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로 [7.4.0.0⁰[3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔 -10-일]벤조에이트의 합성: 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 250mL 둥근 바닥 플라스크에 (12R)-12-메틸- 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로 [7.4.0.0⁰[3,7]]트리데카-1(9),2,5,7- 테트라엔(1.178g, 1당량), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페 라진-1-일)벤조에이트(2.35g, 1.2당량), 디옥산(15mg, 15당량), Cs₂CO₃(3.62g, 3당량), XantPhos(328mg, 0.1당 량)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 110℃에서 2시간 동안 교반하고 생성된 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에 틸 아세테이트/석유 에테르(1/3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 3.2g의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12S)-12-메틸-4-[[2-(트 리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로 [7.4.0.0⁰[3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔 -10-일]벤조에이트를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 770 [M+1]⁺; RT = 1.33분.

[0380] 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥 사-2,4,10-트리아자트리시클로 [7.4.0.0⁰[3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성: 250mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2- [(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로 [7.4.0.0⁰[3,7]]트리데 카-1(9),2,5,7-테트라엔 -10-일]벤조에이트(3.2g, 1당량), THF(50mL), TBAF(20g), 에탄-1,2-디아민(33g)을 넣 는다. 생성된 용액을 70℃에서 5시간 동안 교반하고, 50mL의 물을 첨가하여 반응을 중지하였다. 생성된 용액을 3x100mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합한 후 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 실리카 겔 컬럼에 적용했다. 그 결과 2.2g의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메 틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로 [7.4.0.0⁰[3,7]]트리데카-

1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-(ES, m/z): 640 $[M+1]^+$; RT = 2.51분.

[0381] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산의 합성: 250mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트 (2.2g, 1당량), MeOH/H₂O/THF(10mL/10mL/10mL)를 넣는다. 그리고 생성된 용액을 60℃에서 5시간 동안 교반하고 생성된 혼합물을 농축하였다. 생성된 용액을 3x100mL의 디클로로메탄으로 추출하고 유기층을 합한 후 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 실리카 겔 컬럼에 적용했다. 그 결과 1.6g의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 626 $[M+1]^+$; RT = 2.47분.

[0382] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-(3-니트로-4-[[[(옥산-4-일)메틸]아미노]벤젠설포닐]벤즈아미드)의 합성: 250mL 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산(1.6g, 1당량), DCM(20mL), 3-니트로-4-[[[(옥산-4-일)메틸]아미노]벤젠-1-설포아미드(890mg, 1.2당량), DMAP(1.25g, 4당량), EDCI(980 mg, 2당량)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 EA/DCM (1/10)로 실리카 겔 컬럼에 적용했다. 그 결과 0.82g의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-(3-니트로-4-[[[(옥산-4-일)메틸]아미노]벤젠설포닐]벤즈아미드)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 923 $[M+1]^+$; RT = 3.50분. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 12.48 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.54-8.38 (m, 1H), 8.16-7.95 (m, 1H), 7.81-7.71 (m, 1H), 7.32-7.12 (m, 6H), 7.07 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 6.97-6.77 (m, 3H), 6.76-6.60 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 11.8, 4.2 Hz, 2H), 3.55-3.34 (m, 4H), 3.32-3.14 (m, 5H), 3.08 (s, 1H), 2.77 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 1.99 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 1.72 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.45 (ddd, J = 24.5, 12.3, 5.8 Hz, 6H), 0.94 (d, J = 2.1 Hz, 6H).

[0383] **화합물 2-10:** 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐]-2-[13-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드)의 제조

[0384] 250mL 둥근 바닥 플라스크에 시스테아민 염산염(5.00g, 44.014mmol, 1.00당량), DCM(100.00mL), TEA(13.36g, 0.132mmol, 3당량), 아세트산 무수물(4.94g, 0.048mmol, 1.1당량)을 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음 물 100mL를 첨가하여 반응을 중단하고, 생성된 용액을 3x50mL의 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 생성된 용액을 진공하에서 농축하였다. 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(7:1)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 7.2g(조)의 2-아세트아미도에탄티올을 밝은 황색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 (s, 1H), 3.20-3.214 (m, 2H), 2.54 -2.47 (m, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.81 (s, 3H).

[0385] 100mL 둥근 바닥 플라스크에 2-아세트아미도에탄티올(1.19g, 9.985mmol, 1.00당량), DMF(30.00mL), 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘(3.45g, 0.010mmol, 1당량), Cs₂CO₃(9.76g, 0.030mmol, 3당량)을 넣는다. 생성된 용액을 80℃로 유조에서 5시간 동안 교반하고, 그 반응 혼합물을 수조/빙조를 사용하여 실온으로 냉각시켰다. 다음 50mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 생성된 용액을 3x50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 그 후 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 용리시켰다. 그 수집된 분획을 합하고 농축하였다. 그 결과 2g(45.07%)의 N-[2-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)술폰]에틸]아세트아미드를 황색 오일로 수득하였다. LCMS-PH-PHNW-4-121-2 (ES, m/z): M+1: 444/446.

[0386] 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 50mL 둥근 바닥 플라스크에 N-[2-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피콜로[2,3-b]피리딘-6-일)술폰닐]에틸]아세트아미드(2.00g, 0.004mmol, 1.00당량), DMF(30mL), Cs₂CO₃(4.40g, 0.013mmol, 3당량), BrettPhos Pd G3 전촉매(0.61mg, 0.001mmol, 0.15당량)을 넣는다. 그 생성된 용액을 유조에서 100℃에서 밤새 교반하고, 반응물을 실온으로 냉각시키고 30mL의 물을 첨가하여 중지시켰다. 생성된 용액을 3x50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(5:2)를 사용해서 용리시켰다. 그 수집된 분획을 합하고 농축하였다. 그 결과 670mg(40.96%)의 1-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5, 7-테트라엔-10-일)에타논을 황색 오일로 수득하였다. LCMS-PH-PHNW-4-121-3 (ES, *m/z*): M+1: 364.

[0387] 40mL 바이알에 1-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5, 7-테트라엔-10-일)에타논(600.00mg, 1.650mmol, 1.00당량), MeOH(10.00mL), NaOH(4M)(10.00mL)를 넣는다. 그 생성된 용액을 유조에서 80℃에서 밤새 교반하고, 생성된 혼합물을 농축하고, 생성된 용액을 3x30L의 에틸 아세테이트로 추출하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(3:1)를 사용해서 용리시켰다. 그 수집된 분획을 합하고 농축하였다. 그 결과 410mg(77.27%)의 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-121-4: (ES, *m/z*): M+1:322.

[0388] 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 100mL 둥근 바닥 플라스크에 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(200.00mg, 0.622mmol, 1.00당량), 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술폰닐]벤즈아미드(1016.69mg, 1.244mmol, 2당량), DMF(20.00mL), Cs₂CO₃(608.04mg, 1.866mmol, 3당량), CuI(47.39mg, 0.249mmol, 0.4당량), 1,10-페난트론린(22.42mg, 0.124mmol, 0.2당량)을 넣는다. 생성된 용액을 유조에서 95℃에서 4시간 동안 교반하고, 다음 30mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 고체를 여과하였다. 그 생성된 용액을 3x20mL의 농축된 에틸 아세테이트로 추출하였다. 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(2:1)를 사용해서 용리시켰다. 그 수집된 분획을 합하고 농축하였다. 그 결과 300mg(45.59%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술폰닐]-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드를 황색 오일로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-121-5: (ES, *m/z*): M+1:1057.

[0389] 100mL 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술폰닐]-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일) 벤즈아미드(300.00mg, 0.284mmol, 1.00당량), THF(20.00mL, 0.277mmol, 0.98당량), TBAF (741.53 mg, 2.836mmol, 10.00당량), 에탄-1,2-디아민(170.44mg, 2.836mmol, 10당량)을 넣는다. 그 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 조 생성물을 하기 조건에서 키랄-프랩-HPLC로 정제하였다. 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 19*150mm 5um; 이동 상, A: 물 중 0.1% HCl; B: ACN; 구배: 7.9분에 24-95%B; 유속: 20ml/분; 검출기, 220nm. 그 결과 50mg(18.29%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술폰닐]-2-[13-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드 염산염을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-121-0: (ES, *m/z*): M+1-HCl: 963. H-NMR-PH-PHNW-4-121-0: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.94 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.88 - 3.74 (m, 6H), 3.61 (d, *J* = 9.9 Hz, 4H), 3.49 (dd, *J* = 12.0, 9.6 Hz, 2H), 3.43 - 3.26 (m, 7H), 3.15 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.21 (s, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 0.94 (s, 6H).

[0390] **화합물 2-11:** 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-1,4-벤조사진-4-일)-N-(3-니트로-4-[[[(옥산-4-일)메틸]아미노]벤젠술폰닐]벤즈아미드의 제조

- [0391] 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 50mL 둥근 바닥 플라스크에 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(3-니트로-4-[[[(옥산-4-일)메틸]아미노]벤젠설포닐]벤즈아미드 (1568.13mg, 1.924mmol, 1.30당량), 3,4-디히드로-2H-1,4-벤조사진(200mg, 1.480mmol, 1.00당량), DMF(20.00mL), CS₂CO₃(1.45g, 4.450mmol, 3.01당량), CuI(112.00mg, 0.588mmol, 0.40당량), 1,10-페난트론린 (53.30mg, 0.296mmol, 0.20당량)을 넣는다. 생성된 용액을 90℃에서 유조에서 5시간 동안 교반하고, 고체를 여과 하였다. 다음 생성된 용액을 3x40mL의 농축된 에틸 아세테이트로 추출하였다. 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(5:1)를 사용해서 용리시켰다. 그 수집된 분획을 합하고 농축하였다. 그 결과 100mg(7.77%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-1,4-벤조사진-4-일)-N-(3-니트로-4-[[[(옥산-4-일)메틸]아미노]벤젠설포닐]벤즈아미드를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-101-0: (ES, *m/z*): M+1: 869. H-NMR-PH-PHNW-4-101-0: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.13- 7.01 (m, 3H), 6.81 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.37 (dtd, *J* = 20.1, 7.5, 1.8 Hz, 2H), 6.09 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.88 (dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.21 (s, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.23 (d, *J* = 24.3 Hz, 6H), 1.99 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.66 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.30 (tt, *J* = 12.5, 6.3 Hz, 2H), 0.95 (s, 6H).
- [0392] **화합물 2-12.** 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[[[(옥산-4-일)메틸]아미노]벤젠설포닐]-2-[2H,3H-피리도[4,3-*b*][1,4]옥사진-4-일]벤즈아미드의 제조
- [0393] 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 8mL 바이알에 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[[[(옥산-4-일)메틸]아미노]벤젠설포닐]벤즈아미드(233.51mg, 0.286mmol, 1.30당량), DMF(4.00mL), 2H,3H,4H-피리도[4,3-*b*][1,4]옥사진(30.00mg, 0.220mmol, 1.00당량), 1,10-페난트론린(7.94mg, 0.044mmol, 0.2당량), CuI(16.79mg, 0.088mmol, 0.4당량), Cs₂CO₃(215.37mg, 0.661mmol, 3당량)을 넣는다. 생성된 용액을 유조에서 95℃에서 3시간 동안 교반하고, 고체를 여과하였다. 생성된 용액을 10mL 물로 반응을 중지시키고 농축된 에틸 아세테이트 3x10mL로 추출하였다. 하기 조건(2#SHIMADZU (HPLC-01))에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다. 컬럼, SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 19*150mm 5um 10nm; 이동 상, 물(0.1% HCl) 및 ACN(8분에 20% PhaseB에서 최대 40%); 검출기, UV=254nm. 그 결과 8mg(4.17%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[[[(옥산-4-일)메틸]아미노]벤젠설포닐]-2-[2H,3H-피리도[4,3-*b*][1,4]옥사진-4-일]벤즈아미드를 HCl 염과 같은 황색 고체로 수득 하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-104-0: (ES, *m/z*): M+1-HCl: 870. H-NMR-PH-PHNW-4-104-0: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.30 (s, 1H), δ 10.37 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.80- 7.65 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 4H), 6.96 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.89 (dd, *J* = 11.7, 4.2 Hz, 4H), 3.66 - 3.56 (m, 4H), 3.29 (d, *J* = 12.0 Hz, 6H), 2.76 (d, *J* = 16.8 Hz, 2H), 2.42 -2.24 (m, 4H), 2.06 (s, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.66 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.40-1.21 (m, 2H), 0.97 (s, 6H).
- [0394] **화합물 2-13:** 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-(((S)-5-니트로-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)벤즈아미드, 및 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-(((R)-5-니트로-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)벤즈아미드의 제조
- [0395] **3-브로모-4-클로로-5-니트로벤젠설포나미드의 합성**, 50mL 둥근 바닥 플라스크에 4-클로로-3-니트로벤젠설포나미드(20.00g, 84.520mmol, 1.00당량), H₂SO₄(20.00mL)를 넣는다. 이어서 NBS(22.56g, 126.753mmol, 1.50당량)를 50℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 60℃에서 2시간 동안 교반하고 생성된 용액을 200mL의 차가운 H₂O로 희석한 다음 생성된 용액을 3x30mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 1x20mL의 H₂O로 세척하고, 그 생성된 혼합물을 1x20mL의 NaCl(수정)으로 세척하였다. 다음 잔류물을 에틸과 함께 실리카 겔 컬럼에

적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 5g(18.75%)의 3-브로모-4-클로로-5-니트로벤젠설폰아미드를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS-1: (ES, m/z): 312.9 [M-H]

[0396] **2-아미노-2-(옥산-4-일)에탄올의 합성:** 100mL 둥근 바닥 플라스크에 아미노(옥산-4-일)아세트산(4.00g, 25.128mmol, 1.00당량), THF(50.00mL), LiAlH₄(1.91g, 50.324mmol, 2.00당량)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 60℃에서 3시간 동안 교반하고, 그 다음 10mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그 결과 6g(조)의 2-아미노-2-(옥산-4-일)에탄올을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS-21: (ES, m/z): 146.2 [M+H]⁺.

[0397] **3-브로모-4-[[2-히드록시-1-(옥산-4-일)에틸]아미노]-5-니트로벤젠설폰아미드의 합성:** 100mL 둥근 바닥 플라스크에 3-브로모-4-클로로-5-니트로벤젠설폰아미드(5.00g, 15.847mmol, 1.00당량), 2-아미노-2-(옥산-4-일)에탄올(5.00g), CH₃CN(30.00mL, 0.731mmol), DIEA(6.10g, 47.198mmol, 2.98당량)을 넣는다. 생성된 용액을 80℃에서 유조에서 48시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리시켰다. 그 결과 1.2g(17.85%)의 3-브로모-4-[[2-히드록시-1-(옥산-4-일)에틸]아미노]-5-니트로벤젠설폰아미드를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-2: (ES, m/z): 424.1 [M+H]⁺.

[0398] **메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성.** 50mL 둥근 바닥 플라스크에 (12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(500.00mg, 1.565mmol, 1.00당량), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트(832.48 mg, 1.565mmol, 1.00당량), 크산트포스 Pd 2G(138.82mg, 0.157mmol, 0.10당량), Cs₂CO₃(1529.77mg, 4.695mmol, 3.00당량), 디옥산(10.00mL)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 80℃에서 14시간 동안 교반하고 생성된 혼합물을 농축하였다. 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 611mg(50.67%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-11: (ES, m/z): 770.4 [M+H]⁺.

[0399] **메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성.** 8mL 바이알에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(300.00mg, 0.389mmol), 에탄-1,2-디아민(0.20mL), THF(1mL, 2M) 중 TBAF를 넣는다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 24시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 100mg(40.12%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS-11: (ES, m/z): 640.3 [M+H]⁺.

[0400] **4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산의 합성.** 8mL 바이알에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(100.00mg, 0.156mmol, 1.00당량), NaOH(37.49mg, 0.937mmol, 6.00당량), MeOH(0.50mL), 디옥산(0.50mL), H₂O(0.20mL)를 넣는다. 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 생성된 용액을 1mL의 H₂O로 희석하였고 그 용액의 pH 값을 CH₃COOH로 pH6으로 조정함 다음, 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리시켰다. 그 결과 60mg의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산을 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS-13: (ES,

m/z):626.3 [M+H]⁺.

[0401] 5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-술폰아미드의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 50mL 둥근 바닥 플라스크에, 3-브로모-4-[[2-히드록시-1-(옥산-4-일)에틸]아미노]-5-니트로벤젠술폰아미드 (1.40g, 3.300mmol, 1.00당량), 디옥산(20.00mL), Pd2(dba)₃(604.34mg, 0.660mmol, 0.20당량), XantPhos(763.73mg, 1.320mmol, 0.40당량), Cs₂CO₃(3.23g, 9.913mmol, 3.00당량)을 넣는다. 생성된 용액을 유조에서 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그 후 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 230mg(20.30%)의 5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-술폰아미드를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-3: (ES, m/z):342.1 [M-H]⁻

[0402] (3S)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-술폰아미드 및 (3R)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-술폰아미드의 합성. 50mL 둥근 바닥 플라스크에 5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-술폰아미드(150.00 mg)과 DMF(10 ml)를 넣는다. 샘플을 하기 조건(WATERS 2767)에서 Chiral-Prep-HPLC로 정제했다. 컬럼, CHIRALPAK IA, 250*20mm, 5um; 이동 상: A: n-헥산: DMC=3:1, 0.1% DEA, B: EtOH; 구배: 20분에 10% B; 검출기, 220nm. 그 결과 30mg의 (3S)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-술폰아미드를 황색 고체로 수득하였다. 그결과 32mg의 (3R)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-술폰아미드를 황색 고체로 수득하였다.

[0403] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[(3S)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술폰닐]벤즈아미드 염산염의 합성: 8mL 바이알에 (3S)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-술폰아미드(20mg, 0.058mmol, 1.00당량), 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산(36.48mg, 0.058mmol, 1.00당량), DCM(0.5mL), EDC.HCl(22.33mg, 0.116mmol, 2.00당량), DMAP(17.79mg, 0.146mmol, 2.50당량)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)이 포함된 Prep-TLC로 정제하였다. 조 생성물을 하기 조건에서 Prep-HPLC로 정제했다. 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 19*150 mm 5 um; 이동 상, A: 물 중 0.1% HCl; B: ACN; 구배: 7분에 38-58% B; 유속: 20 ml/분; 검출기, 220nm. 그 결과 10mg(17.38%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[(3S)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술폰닐]벤즈아미드 염산염을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-0A: (ES, m/z): 951.4 [M-HCl+H]⁺. ¹H NMR- 0A (300 MHz, DMSO, ppm): δ 12.15 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.05-7.81 (m, 1H), 7.58-7.31 (m, 1H), 7.21-6.72 (m, 6H), 6.70-6.40 (m, 1H), 6.02-5.81 (m, 1H), 4.61-4.11 (m, 3H), 3.92-3.78 (m, 4H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.38-3.13 (m, 8H), 2.90-2.72 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.13-1.94 (m, 2H), 1.92-1.51 (m, 3H), 1.51-1.23 (m, 8H), 0.96 (s, 6H).

[0404] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[(3R)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술폰닐]벤즈아미드 염산염의 합성. 8mL 바이알에 (3R)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-술폰아미드(20.00mg, 0.058mmol, 1.00당량), 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산(36.48mg, 0.058mmol, 1.00당량), DCM, EDCI(22.33mg, 0.116mmol, 2.00당량), DMAP(17.79mg, 0.146mmol, 2.50당량)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 DCM/메탄올(10:1)이 포함된 Prep-TLC로 정제하였다. 조 생성물(30mg)을 하기 조건에서 Prep-HPLC로 정제했다. 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 19*150 mm 5 um; 이동 상, A: 물 중 0.1% HCl; B: ACN; 구배: 7분에 38-58% B; 유속: 20 ml/분; 검출기, 220nm. 그 결과 10.3mg(18.16%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[(3R)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술폰닐]벤즈아미드 염산염을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-0B: (ES, m/z): 951.4 [M-HCl+H]⁺. ¹H NMR- 0B (300 MHz, DMSO, ppm): δ 12.16 (s, 1H), 10.89 (s, 1H),

10.02 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.05-7.41 (m, 5H), 7.21-6.52 (m, 6H), 6.02-5.91 (m, 1H), 4.61-4.21 (m, 2H), 4.15-3.78 (m, 5H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.38-3.13 (m, 8H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.13-1.94 (m, 2H), 1.92-1.59 (m, 3H), 1.51-1.23 (m, 8H), 0.96 (s, 6H).

[0405] **화합물 2-14:** 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3S)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조사진-7-일술폰닐]-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드 염산염, 및 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3R)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조사진-7-일술폰닐]-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드 염산염의 제조

[0406] **(2R)-1,4-디옥산-2-카르브알데히드의 합성:** 100mL 둥근 바닥 플라스크에 (2S)-1,4-디옥산-2-일메탄올(2.36g, 19.978mmol, 1.00당량), CH₃CN(50.00mL, 1.218mmol, 0.0당량), IBX(9.51g, 33.962mmol, 1.70당량)을 넣는다. 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 4시간 동안 교반하고, 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그 결과 2.0g(86.22%)의 (2R)-1,4-디옥산-2-카르브알데히드를 무색 오일로 수득하였다. H-NMR-1: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9.66 (s, 1H), 4.12-3.77 (m, 7H).

[0407] **2-아미노-2-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]아세트나이트릴의 합성:** 100mL 압력 탱크 반응기에 (2R)-1,4-디옥산-2-카르브알데히드(2.00g, 17.224mmol, 1.00당량), NH₃/MeOH(7M)(40.00mL)를 넣는다. 이어서 TMSCN(2.97g, 29.970mmol, 1.74당량)을 첨가하였다. 그 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(3:1)를 사용해서 용리시켰다. 그 수집된 분획을 합하고 농축하였다. 그 결과 2.0g(81.68%)의 2-아미노-2-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]아세트나이트릴을 갈색 오일로 수득하였다. LCMS-2 (ES, m/z): M+1: 143.

[0408] **아미노((2S)-1,4-디옥산-2-일)아세트산의 합성:** 20mL 둥근 바닥 플라스크에 2-아미노-2-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]아세트나이트릴(2.00g, 14.069mmol, 1.00당량), NaOH(4M)(5.00mL)를 넣는다. 그 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 밤새 교반하였다. 용액의 pH 값을 HOAc로 6으로 조정하고, 여과하여 고체를 수집하였다. 고체를 감압하에 오븐에서 건조시켰다. 그 결과 1.2g(52.93%)의 아미노((2S)-1,4-디옥산-2-일)아세트산을 백색 고체로 수득하였다. LCMS-3 (ES, m/z): M+1: 162.

[0409] **2-아미노-2-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]에탄올의 합성:** 100mL 둥근 바닥 플라스크에 아미노((2S)-1,4-디옥산-2-일)아세트산(1.20g, 7.446mmol, 1.00당량), THF(40.00mL, 0.555mmol, 0.07당량), LiAlH₄(0.85g, 22.396mmol, 3.01당량)을 넣는다. 생성된 용액을 유조에서 60℃에서 4시간 동안 교반하고, 2.4g의 Na₂SO₄ · 10H₂O를 첨가하여 반응을 중지시킨 다음 그 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그 결과 1.8g(조)의 2-아미노-2-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]에탄올을 무색 오일로 수득하였다. LCMS-4 (ES, m/z): M+1: 148.

[0410] **3-브로모-4-([1-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-2-히드록시에틸]아미노)-5-니트로벤젠술폰아미드의 합성:** 50mL 둥근 바닥 플라스크에 3-브로모-4-클로로-5-니트로벤젠술폰아미드(1.19g, 3.772mmol, 1.00당량), 2-아미노-2-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]에탄올(0.72g, 0.005mmol, 1.3당량), CH₃CN(30.00mL), DIEA(1.46g, 0.011mmol, 3당량)을 넣는다. 생성된 용액을 80℃로 유조에서 48시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(9:1)를 사용해서 용리시켰다. 그 수집된 분획을 합하고 농축하였다. 그 결과 120mg(7.46%)의 3-브로모-4-([1-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-2-히드록시에틸]아미노)-5-니트로벤젠술폰아미드를 황색 고체로 수득하였다. LCMS-5 (ES, m/z): M-1: 424

[0411] **(3S)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조사진-7-술폰아미드 & (3R)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조사진-7-술폰아미드의 합성(추정):** 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 8mL 둥근 바닥 플라스크에, 3-브로모-4-([1-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-2-히드록시에틸]아미노)-5-니트로벤젠술폰아미드(120.00mg, 0.282mmol, 1.00당량), 디옥산(8.00mL), Cs₂CO₃(229.32mg, 0.704mmol, 2.50당량), t-BuXPhos Pd G3(22.33mg, 0.028mmol, 0.1당량)을 넣는다. 생성된 용액을 100℃로 유조에서 8시간 동안 교반하고, 다음 물(8mL)을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 그 생성된 용액을 3x8mL의 농축된 에틸 아세테이트로 추출하였다. 하기 조건에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다. 컬럼, X-bridge RP18; 이동 상, 물 중 0.05% 암모니아와 CH₃CN(5분에 45% CH₃CN에서 최대 60%); 검출기, UV 254nm. 그 결과 7mg(7.20%)의 (3S 또는 3R)-3-[(2S)-

1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-술폰아미드를 황색 고체로 수득하였다. 그 결과 10mg(10.29%)의 (3R 또는 3S)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-술폰아미드를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-6: (ES, m/z): M-1:344.

[0412]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3S)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술폰닐]-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드 염산염(추정)의 합성: 8mL 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산 (12.69 mg, 0.020mmol, 1.00당량), (3S)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-술폰아미드 (7.00mg, 0.020mmol, 1.00당량), DCM(5.00mL), EDCI(7.77mg, 0.041mmol, 2.00당량), DMAP(7.43mg, 0.061mmol, 3.00당량)을 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고,하기 조건 (2#SHIMADZU (HPLC-01))에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다. 컬럼: Sun Fire Prep C18 OBD 컬럼, 19*150mm 5um 10nm; 이동 상: 물(0.05% TFA) 및 ACN(7분에 38% 상 B에서 최대 58%); 검출기 UV 254nm.수집된 용액을 진공하에서 농축하여 CH₃CN을 제거하고 그 생성된 용액을 동결건조로 건조시켰다(농축 HCl(1방울) 첨가). 그 결과 5mg(24.92%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3S)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술폰닐]-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드 염산염을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-0A: (ES, m/z): M+1-HCl: 953.

[0413]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3R)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술폰닐]-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드 염산염의 합성(추정): 8mL 둥근 바닥 플라스크에 (3R)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-술폰아미드 (10.00 mg, 0.029mmol, 1.00당량), 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산(18.13 mg, 0.029mmol, 1.00당량), DCM(5.00mL), EDCI(11.10mg, 0.058mmol, 2당량), DMAP(14.15mg, 0.116mmol, 4당량)을 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고,하기 조건 (2#SHIMADZU (HPLC-01))에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다. 컬럼: Sun Fire Prep C18 OBD 컬럼, 19*150mm 5um 10nm; 이동 상: 물(0.05% TFA) 및 ACN(7분에 38% 상 B에서 최대 58%); 검출기 UV=254nm.수집된 용액을 진공하에서 농축하여 CH₃CN을 제거하고 그 생성된 용액을 동결건조로 건조시켰다(농축 HCl(1방울) 첨가). 그 결과 10mg의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3R)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술폰닐]-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드 염산염을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS-0B: (ES, m/z): M+1-HCl: 953; H-NMR-0B: ¹H NMR (300 MHz, Methanol-*d*₄, ppm) δ 8.01 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.66(s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.98 - 3.58 (m, 12H), 3.48 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.16 (s, 2H), 1.62 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.51 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.32 (s, 1H), 1.05 (s, 6H).

[0414]

화합물 2-15: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술폰닐)-2-[(11S,15S)-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드(가정) 및 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술폰닐)-2-[(11R,15R)-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 제조(추정):

[0415]

N-[(트랜스)-2-히드록시시클로펜틸]-4-메틸벤젠술폰아미드의 합성: 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 250mL 둥근 바닥 플라스크에, (트랜스)-2-아미노시클로펜탄-1-올(2.10g, 20.761mmol, 1.00당량), DCM(30.00mL), TEA(3.18g, 31.426mmol, 1.51당량)을 넣는다. 이어서 0℃에서 P-톨루엔설폰닐 클로라이드(4.35g, 22.818mmol, 1.10당량)를 조금씩 첨가하고, 그 생성된 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반한 다음 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1.5:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에

적용하였다. 그 결과 5g(94.32%)의 N-[(트랜스)-2-히드록시시클로펜틸]-4-메틸벤젠술폰아미드를 밝은 황색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, ppm) δ 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.06 (dt, *J* = 7.2, 6.3 Hz, 1H), 3.25 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.06 -1.81 (m, 2H), 1.72 -1.46 (m, 3H), 1.45 -1.23 (m, 1H).

[0416]

N-[(트랜스)-2-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)옥시]시클로펜틸]-4-메틸벤젠술폰아미드의 합성: 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 250mL 둥근 바닥 플라스크에, N-[(트랜스)-2-히드록시시클로펜틸]-4-메틸벤젠술폰아미드(5.00g, 19.583mmol, 1.30당량), THF(50.00mL)를 넣는다. 이어서 NaH(1.81g, 45.254mmol, 3.01당량, 60%)를 0℃에서 조금씩 첨가하고 생성된 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 후 여기에 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-*b*]피리딘(5.19g, 15.031mmol, 1.00당량)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 다음 수성 NH₄Cl을 첨가하여 반응을 중지시키고, 생성된 용액을 3x200mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1x1000ml 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 4.8g(55.00%)의 N-[(트랜스)-2-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)옥시]시클로펜틸]-4-메틸벤젠술폰아미드를 황색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, ppm) δ 8.00 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 6.42 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.33- 5.20 (m, 1H), 3.69 - 3.43 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.93-1.63 (m, 4H), 1.01 - 0.93 (m, 2H), 0.89 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 2H), 0.01 (s, 9H).

[0417]

(트랜스)-10-(4-메틸벤젠술폰닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 100mL 둥근 바닥 플라스크에, N-[(트랜스)-2-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)옥시]시클로펜틸]-4-메틸벤젠술폰아미드 (2.90g, 4.995mmol, 1.00당량), DMF(30.00mL), phen(902.00mg, 5.005mmol, 1.00당량), CuI(952.00mg, 4.999mmol, 1.00당량), K₂CO₃(2.07g, 14.978mmol, 3.00당량)을 넣는다. 그 생성된 용액을 유조에서 120℃에서 밤새 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 500mL의 물로 희석시켰다. 생성된 용액을 3x200mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1x1000ml 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 2.1g(84.14%)의 (트랜스)-10-(4-메틸벤젠술폰닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 무색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, ppm) δ 8.68 (s, 1H), 7.43- 7.34 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 4.00 (td, *J* = 10.0, 7.6 Hz, 1H), 3.52 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.43- 3.28 (m, 1H), 2.68 -2.49 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.21 -1.88 (m, 4H), 1.77 (td, *J* = 10.8, 7.6 Hz, 1H), 0.97 - 0.86 (m, 2H), -0.05 (s, 9H).

[0418]

(11S,15S)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정) 및 (11R,15R)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성(추정): 100mL 둥근바닥 플라스크에 Mg(1.92g, 78.996mmol, 19.74당량), MeOH(20.00mL), (트랜스)-10-(4-메틸벤젠술폰닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔(2.00g, 4.002mmol, 1.00당량)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 60℃에서 2시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 그 생성된 용액을 300/300mL의 NaHCO₃과 CH₂Cl₂로 희석하였다. 고체를 여과하고 유기물을 분리하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 하기 조건에서 조 생성물을 Chiral-Prep-HPLC로 정제하였다. 이동 상: A: n-헥산 B: ETOH; 유속: 20mL/분; 칼럼: DAICEL CHIRALPAK OD, 250*20mm, 5um; 구배: 15분에 20%B; 220nm. 그 결과 360mg(26.03%)의 (11S,15S)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]] 헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정)을 황색 오일로 수득하였다. 그 결과 400mg(28.92%)의 (11R,15R)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]] 헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정)을 황색 오일로 수득하였다. 피크

1: LC-MS (ES, m/z): $M+1=346$, ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d , ppm) δ 7.28 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.30-4.07 (m, 1H), 3.55 (dd, $J = 8.8, 7.5$ Hz, 2H), 3.29 (dt, $J = 11.4, 7.5$ Hz, 1H), 2.37 -2.19 (m, 1H), 2.18 -2.04 (m, 1H), 2.04 -1.79 (m, 3H), 1.68 -1.40 (m, 1H), 0.90 (dd, $J = 8.7, 7.5$ Hz, 2H), -0.06 (s, 9H). 피크 2: LC-MS (ES, m/z): $M+1=346$, ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d , ppm) δ 7.28 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.30-4.07 (m, 1H), 3.55 (dd, $J = 8.8, 7.5$ Hz, 2H), 3.29 (dt, $J = 11.4, 7.5$ Hz, 1H), 2.37 -2.19 (m, 1H), 2.18 -2.04 (m, 1H), 2.04 -1.79 (m, 3H), 1.68 -1.40 (m, 1H), 0.90 (dd, $J = 8.7, 7.5$ Hz, 2H), -0.06 (s, 9H).

[0419]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S,15S)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성(추정): 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 40mL 바이알에 (11S,15S)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]] 헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정)(340.00mg, 0.984mmol, 1.00당량), 톨루엔(15.00mL), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트(1.04g, 1.955mmol, 1.99당량), Pd2(dba)₃·CHCl₃(204.00mg, 0.197mmol, 0.20당량), 크산트포스(228.00mg, 0.394mmol, 0.40당량), Cs₂CO₃(961.00mg, 2.949mmol, 3.00당량)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 100℃에서 4시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 630mg(80.38%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S,15S)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): $M+1=796$.

[0420]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S,15S)-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)의 합성: 40mL 바이알에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S,15S)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)(630.00mg, 0.791mmol, 1.00당량), THF(10.00mL, 1.0M) 중 TBAF, 에틸렌디아민(1.30g, 21.631mmol, 27.35당량)을 넣는다. 생성된 용액을 70℃에서 8시간 동안 유조에서 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(2:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 300mg(56.93%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S,15S)-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=666$.

[0421]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S,15S)-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산(추정)의 합성: 40mL 바이알에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S,15S)-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)(300.00mg, 0.450mmol, 1.00당량), 디옥산(5.00mL), MeOH(5.00mL), NaOH(1.00mL, 4.000mmol, 8.88당량)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 4시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 용액의 pH 값을 HCl(2 mol/L)을 사용해서 pH6-7로 조정하고, 생성된 용액을 3x50mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1x300mL의 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트를 사용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 그 결과 130mg(44.26%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S,15S)-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산(추정)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=652$.

[0422]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노)-3-니트로벤젠술포닐)-2-[(11S,15S 또는 11R,15R)-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로

[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드(추정)의 합성: 40mL 바이알에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S,15S)-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산(추정)(50.00mg, 0.077mmol, 1.00당량), DCM(5.00mL), 4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술폰아미드(24.00mg, 0.076mmol, 0.99당량), EDCI(30.00mg, 0.156mmol, 2.04당량), DMAP(38.00mg, 0.311mmol, 4.06당량)을 넣는다. 그 생성된 용액을 유조에서 30℃에서 밤새 교반하고, 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 하기 조건(Prep-HPLC-006)에서 조 생성물은 Prep-HPLC를 사용해서 정제하였다. 컬럼: X Bridge Shield RP18 OBD 컬럼, 5um, 19*150mm; 이동 상, 물(0.05% NH₃H₂O) 및 ACN(7분에 40% 상 B에서 최대 70%); 검출기, UV 254/220nm. 그 결과 25mg(34.27%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술폰닐]-2-[(11S,15S 또는 11R,15R)-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드(추정)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS (ES, *m/z*): M+1=951, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.90 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 3H), 7.18 - 6.99 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.07 - 5.99 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 9.9, 5.9 Hz, 4H), 3.73 - 3.33 (m, 7H), 3.27 (d, *J* = 13.6 Hz, 4H), 3.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.97 (s, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.68 (s, 1H), 1.40 (s, 3H), 0.94 (d, *J* = 2.2 Hz, 6H).

[0423]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11R,15R)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)의 합성: 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 40mL 바이알에 (11R,15R)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정)(400.00mg, 1.158mmol, 1.00당량), 톨루엔(15mL), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트(1.23g, 2.312mmol, 2.00당량), Pd₂(dba)₃·CHCl₃(239.00mg, 0.231mmol, 0.20당량), 크산트포스(268.00mg, 0.463mmol, 0.40당량), Cs₂CO₃(1.13g, 3.468mmol, 3.00당량)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 100℃에서 4시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 680mg(73.74%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11R,15R)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS (ES, *m/z*): M+1=796.

[0424]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11R,15R)-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)의 합성: 40mL 바이알에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11R,15R)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(가정)(670.00mg, 0.841mmol, 1.00당량), THF 중 TBAF(10.00mL, 1.0M), 에틸렌디아민(1.30g, 21.631mmol, 25.72당량)을 넣는다. 생성된 용액을 70℃에서 8시간 동안 유조에서 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(2:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 320mg(57.10%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11R,15R)-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS (ES, *m/z*): M+1=666.

[0425]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11R,15R)-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산(추정)의 합성: 40mL 바이알에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11R,15R)-16-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)(140.00mg, 0.210mmol, 1.00당량), 디옥산(3.00mL), MeOH(3.00mL), NaOH(0.60mL, 2.400mmol, 11.42당량)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 4시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을

[0427] 화합물 2-16: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11R,15S)-13,16-디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)-N-(4-[[2-(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐)벤즈아미드(추정) 및 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S,15R)-13,16-디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)-N-(4-[[2-(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐)벤즈아미드(추정)의 제조:

[0429] N-[(트랜스)-4-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]옥솔란-3-일]-4-메틸벤젠술폰아미드의 합성: 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 250mL 둥근 바닥 플라스크에, N-[(트랜스)-4-히드록시옥솔란-3-일]-4-메틸벤젠술폰아미드(10.50g, 14.691mmol, 1.30당량, 36%), THF(100mL)을 넣는다. 이어서 NaH(2.71g, 67.756mmol, 6.01당량, 60%)를 0℃에서 조금씩 첨가하고, 생성된 용액을 0℃에서 30분 동안 교반한 후 여기에 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘(3.89g, 11.266mmol, 1.00당량)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 다음 500mL의 수성 NH₄Cl을 첨가하여 반응을 중지시키고, 생성된 용액을 3x300mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1x1500mL의 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 3g(45.71%)의 N-[(트랜스)-4-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]옥솔란-3-일]-4-메틸벤젠술폰아미드를 얻었다.

릴)에톡시]메틸]피콜로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]옥솔란-3-일]-4-메틸벤젠설폰아미드를 밝은 황색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, ppm) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 - 7.61 (m, 2H), 7.25 - 7.10 (m, 3H), 6.43 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.40 (dt, *J* = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 10.5, 5.9 Hz, 1H), 4.21 - 4.03 (m, 1H), 4.03 - 3.86 (m, 2H), 3.70 - 3.52 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 0.93 (ddt, *J* = 10.6, 5.5, 2.6 Hz, 2H), -0.02 (s, 9H).

[0430]

(트랜스)-10-(4-메틸벤젠설폰닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, N-[(트랜스)(3S,4R)-4-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피콜로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]옥솔란-3-일]-4-메틸벤젠설폰아미드(3.00g, 5.149mmol, 1.00당량), DMF(50.00mL), 펜(743.00mg, 4.123mmol, 0.80당량), CuI(785.00mg, 4.122mmol, 0.80당량), K₂CO₃(2.14g, 15.484mmol, 3.01당량)을 넣는다. 생성된 용액을 120℃에서 유조에서 2일 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 500mL의 물로 희석시켰다. 생성된 용액을 3x200mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1x1000mL 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 2.5g(82.26%)의 (트랜스)-10-(4-메틸벤젠설폰닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*) M+1=502.

[0431]

(11S,15R)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정) 및 (11R,15S)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정)의 합성: 100mL 둥근 바닥 플라스크에 Mg(2.04g, 83.933mmol, 19.81당량), MeOH(30.00mL), (트랜스)-10-(4-메틸벤젠설폰닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔(2.50g, 4.236mmol, 1.00당량, 85%)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 60℃에서 2시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 그 생성된 용액을 300/300mL의 NaHCO₃과 CH₂Cl₂로 희석하였다. 고체를 여과하고 유기물을 분리하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 하기 조건에서 조 생성물을 Chiral-Prep-HPLC로 정제하였다. 이동 상: A: n-헥산(0.1% DEA) B: EtOH; 유속: 20mL/분; 컬럼: DAICEL CHIRALPAK IA, 250*20mm, 5μm; 구배: 20분에 12%B; 220nm. 그 결과 350mg(23.78%)의 (11R,15S)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정)이 노란색 오일로 나타난다. 또한 (11S,15R)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정)을 황색 오일로 수득하였다. 피크 1: LC-MS: (ES, *m/z*) M+1=348. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, ppm) δ 7.39 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.60 (dt, *J* = 10.1, 7.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.22 (m, 2H), 3.94 (dd, *J* = 9.9, 7.9 Hz, 1H), 3.86 - 3.69 (m, 2H), 3.64 - 3.45 (m, 2H), 0.91 (dd, *J* = 8.8, 7.5 Hz, 2H), -0.04 (s, 9H). 피크 2: LC-MS: (ES, *m/z*) M+1=348. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, ppm) δ 7.39 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.60 (dt, *J* = 10.1, 7.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.22 (m, 2H), 3.94 (dd, *J* = 9.9, 7.9 Hz, 1H), 3.86 - 3.69 (m, 2H), 3.64 - 3.45 (m, 2H), 0.91 (dd, *J* = 8.8, 7.5 Hz, 2H), -0.04 (s, 9H).

[0432]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11R,15S)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)의 합성: 질소의 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 40mL 바이알에 (11R,15S)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔(가정)(350.00mg, 1.007mmol, 1.00당량), 톨루엔(15.00mL), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트(1.07g, 2.012mmol, 2.00당량), Pd₂(dba)₃·CHCl₃(208.00mg, 0.201mmol, 0.20당량), 크산트포스(234.00mg, 0.404mmol, 0.40당량), Cs₂CO₃(985.00mg, 3.023mmol, 3.00당량)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 100℃에서 3시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 720mg(89.52%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로

페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11R,15S)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*) *M*+1=798.

[0433]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11R,15S)-13, 16-디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)의 합성: 40mL 바이알에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11R,15S)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)(720.00mg, 0.902mmol, 1.00당량), 1.0M TBAF/THF(15.00mL), 에틸렌디아민(1.30g, 21.631mmol, 23.99당량)을 넣는다. 생성된 용액을 70℃에서 8시간 동안 유조에서 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(2:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 350mg(58.09%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11R,15S)-13, 16-디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)를 밝은 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*) *M*+1=668.

[0434]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11R,15S)-13,16 -디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산(추정)의 합성: 40mL 바이알에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11R,15S)-13, 16-디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)(150.00mg, 0.224mmol, 1.00당량), 디옥산(3.00mL), MeOH(3.00mL), NaOH(0.60mL, 2.400mmol, 10.69당량)를 넣는다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 4시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 용액의 pH 값을 HCl(2mol/L)을 사용해서 pH 5-6으로 조정하고, 생성된 용액을 3x50mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1x300mL의 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)이 포함된 Prep-TLC로 정제하였다. 그 결과 80mg(54.48%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11R,15S)-13,16 -디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산(추정)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*) *M*+1=654.

[0435]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11R,15S)-13,16 -디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N -(4-[[2(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)벤즈아미드(추정)의 합성: 40mL 바이알에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11R,15S)-13,16 -디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산(추정)(50.00mg, 0.076mmol, 1.00당량), DCM(5.00mL), 4-[[2(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐벤즈아미드(24.00mg, 0.076mmol, 0.99당량), EDCI(29.00mg, 0.151mmol, 1.98당량), DMAP(37.00mg, 0.303mmol, 3.96당량)를 넣는다. 그 생성된 용액을 유조에서 30℃에서 밤새 교반하고, 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 하기 조건(Prep-HPLC-006)에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다. 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 5μm, 19x150mm; 이동상, 물(0.05% NH₃·H₂O) 및 ACN(7분에서 40% 상 B에서 최대 70%); 검출기, UV 254/220nm. 그 결과 25mg(34.31%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11R,15S)-13,16 -디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N -(4-[[2(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)벤즈아미드(추정)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*) *M*+1=953. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.27 (s, 1H), 11.05 (d, *J* = 66.1 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 30.6 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.4, 4.1 Hz, 3H), 7.08 (ddd, *J* = 14.1, 5.9, 2.6 Hz, 3H), 6.78 (t, *J* = 29.3 Hz, 3H), 6.57 (s, 1H), 6.06 - 5.94 (m, 1H), 4.45 (dd, *J* = 98.7, 9.1 Hz, 3H), 3.96 - 3.34 (m, 12H), 3.19 (d, *J* = 16.7 Hz, 4H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.24 (d, *J* = 19.4 Hz, 6H), 1.98 (s, 2H), 1.41 (s, 2H), 0.94 (s, 6H).

[0436]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S,15R)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-디옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)의 합성: 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 40mL 바이알에

(11S, 15R)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13, 16-디옥사-2, 4, 10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9), 2, 5, 7-테트라엔(가정)(400.00mg, 1.151mmol, 1.00당량), 톨루엔(15.00mL), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트(1.22g, 2.294mmol, 1.99당량), Pd₂(dba)₃·CHCl₃(237.00mg, 0.229mmol, 0.20당량), 크산트포스(266.00mg, 0.460mmol, 0.40당량), Cs₂CO₃(1.12g, 3.437mmol, 2.99당량)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 100℃에서 3시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 820mg(89.21%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S, 15R)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13, 16-디옥사-2, 4, 10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9), 2, 5, 7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*) M+1=798.

[0437]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S, 15R)-13, 16-디옥사-2, 4, 10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9), 2, 5, 7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)의 합성: 40mL 바이알에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S, 15R)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13, 16-디옥사-2, 4, 10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9), 2, 5, 7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)(820.00mg, 1.027mmol, 1.00당량), THF(15.00mL) 중 TBAF, 에틸렌디아민(1.30g, 21.631mmol, 21.06당량)을 넣는다. 생성된 용액을 70℃에서 8시간 동안 유조에서 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(2:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 380mg(55.37%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S, 15R)-13, 16-디옥사-2, 4, 10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9), 2, 5, 7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)를 밝은 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*) M+1=668.

[0438]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S, 15R)-13, 16-디옥사-2, 4, 10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9), 2, 5, 7-테트라엔-10-일]벤조산(추정)의 합성: 40mL 바이알에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S, 15R)-13, 16-디옥사-2, 4, 10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9), 2, 5, 7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)(150.00mg, 0.224mmol, 1.00당량), 디옥산(3.00mL), MeOH(3.00mL), NaOH(0.60mL, 2.400mmol, 10.69당량)를 넣는다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 4시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 용액의 pH 값을 HCl(2mol/L)을 사용해서 pH5-6으로 조정하고, 생성된 용액을 3x50mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1x300mL의 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)이 포함된 Prep-TLC로 정제하였다. 그 결과 80m (54.48%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S, 15R)-13, 16-디옥사-2, 4, 10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9), 2, 5, 7-테트라엔-10-일]벤조산(추정)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*) M+1=654.

[0439]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S, 15R)-13, 16-디옥사-2, 4, 10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9), 2, 5, 7-테트라엔-10-일]-N-(4-[[2-(2S)-1, 4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)벤즈아미드(추정)의 합성: 40mL 바이알에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S, 15R)-13, 16-디옥사-2, 4, 10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9), 2, 5, 7-테트라엔-10-일]벤조산(추정)(50.00mg, 0.076mmol, 1.00당량), DCM (5.00 mL), 4-[[2-(2S)-1, 4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐벤즈아미드(24.00mg, 0.076mmol, 0.99당량), EDCI(29.00mg, 0.151mmol, 1.98당량), DMAP(37.00mg, 0.303mmol, 3.96당량)을 넣는다. 그 생성된 용액을 유조에서 30℃에서 밤새 교반하고, 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 하기 조건(Prep-HPLC-006)에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다. 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 5μm, 19*150mm; 이동 상, 물(0.05% NH₃·H₂O) 및 ACN(7분에 40% 상 B에서 최대 70%); 검출기, UV 254/220nm. 그 결과 25mg(34.31%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S, 15R)-13, 16-디옥사-2, 4, 10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9), 2, 5, 7-테트라엔-10-일]-N-(4-[[2-(2S)-1, 4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)벤즈아미드(추정)를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*) M+1=953. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.27 (s, 1H), 11.05 (d, *J* = 66.1 Hz, 1H), 8.42 (d,

$J = 30.6$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.4, 4.1$ Hz, 3H), 7.08 (ddd, $J = 14.1, 5.9, 2.6$ Hz, 3H), 6.78 (t, $J = 29.3$ Hz, 3H), 6.57 (s, 1H), 6.06 - 5.94 (m, 1H), 4.45 (dd, $J = 98.7, 9.1$ Hz, 3H), 3.96 - 3.34 (m, 12H), 3.19 (d, $J = 16.7$ Hz, 4H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.24 (d, $J = 19.4$ Hz, 6H), 1.98 (s, 2H), 1.41 (s, 2H), 0.94 (s, 6H).

[0440] **화합물 2-17:** 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 제조

[0441] **(E)-2-(2-에톡시비닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란의 합성:** 3L 4구 둥근 바닥 플라스크에 에틸 비닐 에테르(2000.00g, 27777.778mmol, 3.00당량), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(508.00g, 9259.259mmol, 1.00당량)을 넣는다. 이 용액을 수조/빙조에서 5℃로 냉각시켰다. 이어서 Pd(OAc)₂(10.39g, 46.296mmol, 0.005당량)를 0 내지 5℃에서 조금씩 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그 결과 1500g(조)이 생성되고 정류를 통해 정제하고 65-70℃ 25mm Hg에서 수집하여 890g(Y=50%, LCMS OK, Q-NMR=87%)의 2-[(Z,E 혼합물)-2-에톡시에테닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란을 밝은 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=199, R.T=1.979분, 2.440분. H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 6.71 - 6.95 (m, 1H), 4.29 - 4.34 (m, 1H), 3.80 - 3.93 (m, 2H), 1.15 - 1.21 (m, 16H).

[0442] **N-[(2R)-2-히드록시프로필]아세트아미드의 합성:** 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 250mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, (2R)-1-아미노프로판-2-올(10g, 133.136mmol, 1당량), DCM(100mL), TEA(16g, 159.764mmol, 1.2당량)을 넣는다. 이어서 DCM(10mL) 중 아세트 아세테이트(13.6g, 133.136mmol, 1.0당량)의 용액을 0℃에서 교반하면서 방울로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(100:5)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 13.5g(69.25%)의 N-[(2R)-2-히드록시프로필]아세트아미드를 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=118.

[0443] **4-([[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠-1-술포아미드의 합성:** 100mL 둥근 바닥 플라스크에 4-플루오로-3-니트로벤젠-1-술포아미드(1.43g, 0.007mmol, 1당량), 1-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메탄아민 히드로클로라이드(1g, 6.510mmol, 1당량), THF(30mL), Cs₂CO₃(8.48g, 0.026mmol, 4당량)을 넣는다. 그 생성된 용액을 유조에서 50℃에서 밤새 교반하고, 여과하여 고체를 수집하였다. 고체를 감압하에 오븐에서 건조시켰다. 그 결과 1.82g(88.10%)의 4-([[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠-1-술포아미드를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=318, R.T= 0.741분.

[0444] **메틸 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔일) 메틸) 피페라진-1-일) 벤조에이트의 합성:** 20000ml 둥근 바닥 플라스크에 1-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔일)메틸)피페라진 디히드로클로라이드(600g, 1.53mol, 1당량), 메틸 2-브로모-4-플루오로벤조에이트(357g, 1.53mol, 1당량), DBU(319g, 6.12mol, 4당량), DMSO(8000mL)를 넣는다. 생성된 용액을 70℃에서 20시간 동안 교반하였다. LCMS는 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(32L)를 부었다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 수집한 다음 필터 케이크를 물(3000mLx3)로 세척하고 오븐에서 건조하여 740g(Y=91%)의 메틸 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔일)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트를 백색 고체로 수득하였다. H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 7.73 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 3H), 6.97-6.94 (m, 1H), 4.00-3.84 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.51-3.33 (m, 4H), 2.79-2.60 (m, 2H), 2.32-2.30 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.47-1.45 (m, 2H), 0.96 (s, 6H).

[0445] **2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔일) 메틸) 피페라진-1-일) 벤조산의 합성:** 20000ml 둥근 바닥 플라스크에 메틸 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔일) 메틸) 피페라진-1-일) 벤조에이트(730g, 1.37mol, 1당량), LiOH(131.5g, 5.48mol, 4당량) 및 MeOH/THF/물(4500mL/3000mL/1000mL)을 넣는다. 생성된 용액을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 잔류물을 물(5000mL)로 희석하고 HCl(6M)로 혼합물의 pH를 3 pH-5로 조정한 다음 여과하고, 필터 케이크를 수집하고, 오븐에서 건조하여 650g의 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔일)메틸)피페라진-1-일)벤조산을 백색 고체로서 수득하였다. H-NMR-PH-PHNW-4-55-400: (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 10.60 (bs, 1H), 7.73 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 3H), 6.95-6.92 (m, 1H), 4.00-3.84 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.51-3.33 (m, 4H), 2.79-2.60 (m, 2H), 2.32-2.30 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.47-1.45 (m, 2H), 0.97 (s, 6H).

- [0446] **5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민의 합성:** 100L 4구 둥근바닥 플라스크에 6-플루오로피리딘-2-아민(4500.00g, 40178.571mmol, 1.00당량), ACN(25000.00mL)를 넣는다. 이어서 NBS(7100.00g, 41764.706mmol, 1.03당량)를 5~15℃에서 (2시간) 조금씩 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 50L의 물로 희석하고, 그 생성된 용액을 2x32L의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 생성된 혼합물을 10L의 염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 생성된 혼합물을 3x13L의 PE로 세척하고, 이 혼합물을 오븐에서 건조하여 6900g(Y=90%)의 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민이 밝은 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=191, 193$, R.T=0.851분. H-NMR: (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 7.63- 7.71 (m, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.27 - 6.31 (m, 1H).
- [0447] **5-브로모-6-플루오로-3-요오도피리딘-2-아민의 합성:** 100L 4구 둥근바닥 플라스크에 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민(6500.00g, 34219.531mmol, 1.00당량), AcOH(39000.00mL)를 넣는다. 이 용액을 수조/빙조에서 15℃로 냉각시켰다. 이어서 NIS(8470.00g, 37641.484mmol, 1.10당량)를 10~20℃에서 (3시간) 조금씩 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 100L의 물에 첨가하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 수집하고 물(25Lx3)로 세척한 다음 오븐에서 건조시켜 9840g(Y=85%)의 5-브로모-6-플루오로-3-아이오도피리딘-2-아민을 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=317, 319$, R.T=1.072분. H-NMR: (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.17 - 8.20 (m, 1H), 6.69 (s, 2H).
- [0448] **5-브로모-3-(2-에톡시비닐)-6-플루오로피리딘-2-아민의 합성:** 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 20L 4구 둥근 바닥 플라스크에, 5-브로모-6-플루오로-3-요오도피리딘-2-아민(855.00g, 2705.696mmol, 1.00당량), *i*-PrOH(10000.00mL), 2-[(E)-2-에톡시에틸]-4,4, 5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란(1000.00g, 5050.505mmol, 1.87당량), K_3PO_4 (1720.00g, 8113.207mmol, 3.00당량), Ruphos(12.00g, 27.060mmol, 0.02당량), $Pd(OAc)_2$ (10.00g, 44.643mmol, 0.02당량)를 넣는다. 생성된 용액을 액체 질소 배스에서 실온에서 12시간 동안 교반하고, 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 3x2L DCM으로 세척하고, 유기층을 수집하여 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 용리시켰다. 이를 농축하여 결과적으로 680g(80%)의 5-브로모-3-[(Z,E 혼합물)-2-에톡시에틸]-6-플루오로피리딘-2-아민을 짙은 갈색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1= 261, 263$, R.T=1.090분.
- [0449] **5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:** 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 4구 10L 둥근 바닥 플라스크에 5-브로모-3-[(E)-2-에톡시에틸]-6-플루오로피리딘-2-아민(680.00g, 2605.364mmol, 1.00당량), EtOH(5000.00mL), HCl(1000.00mL)을 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 농축하고, NaOH(4mol/L)로 용액의 pH 값을 pH 6으로 조정하였다. 고체를 여과하여 수집하고 3x500mL 물로 세척하였다. 그 결과 410g(Y=75%)의 5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 밝은 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=215, 217$, R.T=0.993분. H-NMR: (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9.53 (brs, 1H), 8.19 - 8.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.32 - 7.34 (m, 1H), 6.50- 6.52 (m, 1H).
- [0450] **5-브로모-6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:** 5L 4구 둥근바닥 플라스크에 5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(200.00g, 930.232mmol, 1.00당량), DMF(2500.00mL)을 넣는다. 이 용액을 수조/빙조에서 0℃로 냉각시켰다. 이어서 NaH(75.00g, 1860.464mmol, 2.00당량)를 0℃에서 조금씩 첨가하고, 여기에 SEM-Cl(233.00g, 1395.210mmol, 1.50당량)을 0℃에서 교반하면서 방울로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 다음 물/얼음 1000mL를 첨가하여 반응을 중단시키고, 생성된 용액을 5L의 물로 희석시킨 다음, 그 생성된 용액을 2x10L의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x5L의 물로 세척하고, 다음 생성된 혼합물을 3L의 염수로 세척한 후, 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 298g(87%)의 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘을 밝은 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=345, 347$, R.T=1.435분. H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.46 - 8.49 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.68 - 7.69 (m, 1H), 6.57 - 6.58 (m, 1H), 5.52 - 5.55 (m, 2H), 3.47 - 3.60 (m, 2H), 0.79 - 0.90 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).
- [0451] **(R)-N-(2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로필)아세트아미드의 합성:** 50mL 둥근 바닥 플라스크에 N-[(2R)-2-히드록시프로필]아세트아미드(680mg, 5.8mmol, 2.00당량), 디옥산(10mL)을 넣는다. 이어서 NaH(348mg, 8.7mmol, 3당량)를 15℃에서 조금씩 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 여기에 디옥산(5 mL) 중 5-브로모-6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-

피콜로[2,3-b]피리딘(1g, 2.9mmol, 1당량)의 용액을 첨가하였다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 5mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 그 생성된 용액을 3x10mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 생성된 혼합물을 3X5mL의 H₂O로 세척하고, 그 생성된 혼합물을 1x10mL의 NaCl(수성)으로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(100:20)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 880mg(73%)의 (R)-N-(2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로필)아세트아미드를 백색 고체로 수득하였다.

[0452]

1-[(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9), 2,5,7-테트라엔-10-일]에탄-1-원의 합성: 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 25mL 둥근 바닥 플라스크에, (R)-N-(2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로필)아세트아미드(500mg, 1.13mmol, 1당량), 디옥산(8mL), Cs₂CO₃(1.1g, 3.4mmol, 3당량), BrettPhos Pd G3(102mg, 0.11mmol, 0.10당량)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 80℃에서 14시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(50:50)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 300mg(73.3%)의 1-[(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9), 2,5,7-테트라엔-10-일]에탄-1-원을 밝은 황색 오일로 수득하였다.

[0453]

(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 8mL 바이알에 1-[(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9), 2,5,7-테트라엔-10-일]에탄-1-원(50mg), 메탄올(0.5mL), NaOH/H₂O(1M, 0.5mL)를 넣는다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 80℃에서 14시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 15mg(34%)의 (12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 갈색 오일로 수득하였다.

[0454]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2-(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-[(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 합성: 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 8-mL 바이알에, (12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(100.00mg, 0.313mmol, 1.00당량), 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2-(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)벤즈아미드(255.79mg, 0.313mmol, 1.00당량), DMF(2.00mL), CuI(23.84mg, 0.125mmol, 0.40당량), N1,N2-비스(4-히드록시-2,6-디메틸페닐)옥살아미드(20.53mg, 0.063mmol, 0.20당량), K₂CO₃(129.78mg, 0.939mmol, 3.00당량)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 100℃에서 4시간 동안 교반하고, 생성된 용액을 10mL의 H₂O로 희석하고, 생성된 용액을 3x5mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 3X5mL의 H₂O로 세척하고, 그 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리시켰다. 그 결과 220mg(66.57%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2-(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-[(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 1055.5 [M +H].

[0455]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2-(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 합성: 25mL 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2-(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-[(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드(210.00mg), 에탄-1,2-디아민(1.00mL), THF(3M, 5.00mL) 중 TBAF를 넣는다. 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 생성된 용액을 20mL의 DCM으로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 3X5mL의 H₂O로 세척하고, 그 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(100:5)이 포함된 Prep-TLC로 정제하였다. 그 결과 70mg(38.02%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2-(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트

리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 925.4 [M +H]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 12.38 (s, 1H), 8.68-8.46 (m, 3H), 8.16-7.97 (m, 1H), 7.90-7.81 (m, 1H), 7.28-7.05 (m, 3H), 7.02-6.78 (m, 3H), 6.77-6.63 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.11-6.03 (m, 1H), 4.98-4.83 (m, 1H), 4.10-2.99 (m, 17H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.40-2.17 (m, 6H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 3H), 0.97 (s, 6H).

[0456] **화합물 2-18:** 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]-2-[11-옥소-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 제조.

[0457] 5000mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 6-플루오로피리딘-2-아민(220g, 2mol, 1.00당량), CH_3CN (2.0L), NBS(420g, 2.2mol, 1.20당량)을 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음 2L의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 그 생성된 용액을 3x1L의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 유기상을 3x1L의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:5)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 200g(60%)의 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민을 백색 고체로 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): M+1: 191, 193.

[0458] **5-브로모-6-플루오로-3-요오도피리딘-2-아민의 합성.** 2000mL 4구 둥근 바닥 플라스크에 AcOH(1500mL) 중 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민(200g, 1.05mol, 1.00당량), 요오도(설파닐)아민(NIS)(200g, 1.15mol, 1.10당량)을 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음 3000mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 여과하여 고체를 수집하고 Et_2O 로 세척하였다. 그 결과 170g(50%)의 5-브로모-6-플루오로-3-요오도피리딘-2-아민을 백색 고체로 수득하였다. 유기상을 진공하에 농축하여 150g의 조 생성물 오일을 수득하였다. ^1H -NMR: (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.98 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 4.94-5.00 (bs, 2H).

[0459] **5-브로모-6-플루오로-3-[2-(트리메틸실릴)에틸닐]피리딘-2-아민의 합성.** 3000mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 테트라히드로푸란(1500mL) 중 5-브로모-6-플루오로-3-요오도피리딘-2-아민(170g, 536.45mmol, 1.00당량), CuI(10.2g, 53.56mmol, 0.10당량), TEA(500mL), 디클로로팔라듐; 비스(트리페닐포스판)(11.2g, 15.96mmol, 0.03당량), 에틸(에틸닐)디메틸실란(63g, 561.27mmol, 1.20당량)의 용액을 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 다음 2000mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 그리고 생성된 용액을 3x1000mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합한 다음, 생성된 혼합물을 3x1000mL의 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 120g(78%)의 5-브로모-6-플루오로-3-[2-(트리메틸실릴)에틸닐]피리딘-2-아민을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): M+1: 289, 287.

[0460] **N-[5-브로모-6-플루오로-3-[2-(트리메틸실릴)에틸닐]피리딘-2-일]아세트아미드의 합성.** 2000mL 4구 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄(1000mL) 중 5-브로모-6-플루오로-3-[2-(트리메틸실릴)에틸닐]피리딘-2-아민(84g, 292.48mmol, 1.00당량), 피리딘(57.8g, 730.72mmol, 2.50당량)의 용액을 넣는다. 이어서, 0도에서 교반하면서 아세트 클로라이드(50.2g, 639.51mmol, 2.20당량)를 방울로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음 1000mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시키고, 생성된 혼합물을 2x1000mL의 물로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:10)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 80g(83%)의 N-[5-브로모-6-플루오로-3-[2-(트리메틸실릴)에틸닐]피리딘-2-일]아세트아미드를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=331.

[0461] **5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성.** 2000mL 둥근 바닥 플라스크에 테트라히드로푸란(300mL) 중 N-[5-브로모-6-플루오로-3-[2-(트리메틸실릴)에틸닐]피리딘-2-일]아세트아미드(80g, 242.98mmol, 1.00당량), TBAF(테트라히드로푸란 중 1M)(729mL, 3.00당량)의 용액을 넣는다. 생성된 용액을 70도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 다음 500mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을 3x300mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x300mL의 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물은 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-4:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 15g(29%)의 5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=213.

[0462] **5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성.** 질소 불활성 분위기

퍼지하고 유지한 250mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 N,N-디메틸포름아미드(150mL) 중 5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(15g, 69.76mmol, 1.00당량)의 용액을 넣는다. 이어서, 수소화나트륨(4.2g, 175.00mmol, 1.50당량)을 0도에서 조금씩 첨가하였다. 0.5시간 동안 교반한 후, 여기에 SEM-Cl(14g, 84.34mmol, 1.20당량)을 0도에서 교반하면서 방울로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 다음 300mL의 물을 첨가하여 반응을 중지하였다. 생성된 용액을 3x200mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x200mL의 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:10)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 15g(62%)의 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 황색 오일로 수득하였다.

[0463] 6-(tert-부톡시)-N-(디페닐메틸리덴)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-아민의 합성. 250mL 둥근 바닥 플라스크에 디옥산(300 mL) 중 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(20.7 g, 60 mmol, 1.00 당량), t-BuOK(20.5g, 180mmol, 3.00당량), 크산트포스(6.9g, 12mmol, 0.20당량), Pd₂(dba)₃·CHCl₃(5.7g, 0.10당량), 디페닐메탄이민(14.04g, 78mmol, 1.20당량)의 용액을 넣는다. 다음 생성된 용액을 100℃에서 밤새 교반한 후 그 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:20)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 15g(조)의 6-(tert-부톡시)-N-(디페닐메틸리덴)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-아민을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1= 500.

[0464] 5-아미노-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-올 염화수소염의 합성. 500mL 둥근 바닥 플라스크에 디옥산(120mL) 중 6-(tert-부톡시)-N-(디페닐메틸리덴)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-아민(15g, 30.02mmol, 1.00당량), HCl/디옥산(4M, 30mL)을 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 그 생성된 용액을 500mL의 에테르로 희석시켰다. 여과하여 고체를 수집하였다. 그 결과 5g(조)의 5-아미노-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-올 염화수소염을 적색 고체로 수득하였으며 Q-NMR는 3 염화수소염으로 전환될 수 있음을 보여준다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=280.

[0465] 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔 -11-원의 합성. 250mL 둥근 바닥 플라스크에 N,N-디메틸포름아미드(100mL) 중 5-아미노-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-올 염화수소염(5g, 17.89mmol, 1.00당량), 탄산칼륨(7.4g, 53.54mmol, 3.00당량)을 넣고, 0도에서 2-클로로아세틸 클로라이드(4g, 35.42mmol, 2.00당량)를 방울로 첨가한다. 생성된 용액을 70℃에서 밤새 교반하고, 반응 혼합물의 온도를 실온으로 냉각시켰다. 다음 200mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을 3x100mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x100mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 2.5g(44%)의 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1,3(7),5,8-테트라엔 -11-원을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=320.

[0466] 메틸 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트의 합성. 2000mL 둥근 바닥 플라스크에 1-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진 디히드로클로라이드(60g, 0.153mol, 1당량), 메틸 2-브로모-4-플루오로벤조에이트(35.7g, 0.153mol, 1당량), DBU(31.9g, 0.612mol, 4당량), DMSO(800mL)을 넣는다. 생성된 용액을 70℃에서 20시간 동안 교반하였다. LCMS는 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 실온으로 온도를 낮추어 물(3L)에 부었다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 수집하고, 필터 케이크를 물(300mLx3)로 세척하고 오븐에서 건조시켜 생성물 74g(Y: 91%) 메틸 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트를 백색 고체로 수득하였다.

[0467] 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조산의 합성. 2000mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트(73g, 0.137mol, 1당량), LiOH(13.15g, 0.548mol, 4당량), MeOH/THF/물(450mL/300mL/100mL)을 넣는다. 생성된 용액을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 잔류물을 물(500mL)로 희석하고 HCl(6M)로 혼합물의 pH를 pH3-5로 조정함 다음 여과하고, 필터 케이크를 수집하고, 오븐에서 건조하여 생성물 65g(Y: 93%) 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조산을 백색 고체로 수득하였다.

[0468] 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐]벤즈아미드)의 합성. 2000mL 둥근 바닥 플라스크에 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일)메틸]피페라진-1-일)벤조산(55g, 0.107mol, 1당량), DCM(1L), (S)-4-((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노-3-니트로벤젠설포나미드(32g, 0.102mol, 0.95당량), EDCI(30.8g, 0.161mol, 1.5당량), DMAP(52.2g, 0.428mol, 4당량)를 넣는다. 생성된 용액을 25℃에서 밤새 교반 하였다. LCMS는 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물에 묽은 염산(1.0M)(100mLx3), 포화 중탄산나트륨(100mLx3) 및 염수(100mLx1)를 첨가한 다음, 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 생성물 81g(Y: 93%) 밝은 황토색 고체로 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐]벤즈아미드를 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=816/819, R.T=2.01분.

[0469] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐]벤즈아미드)-2-(11-옥소-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0⁰[3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드의 합성. 40mL 둥근 바닥 플라스크에 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐]벤즈아미드(214.89mg, 0.263mmol, 1.2당량), 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0⁰[3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-11-원(70.00mg, 0.219mmol, 1.00당량), 4,7 -디메톡시-1,10-페난트롤린(26.33mg, 0.110mmol, 0.5당량), Cs₂CO₃(214.20mg, 0.657mmol, 3당량), 다이옥산(10.00mL), CuI(20.87mg, 0.110mmol, 0.5당량)을 넣는다. 생성된 용액을 110℃에서 3시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 200mg(86.45%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐]벤즈아미드)-2-(11-옥소-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0⁰[3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드를 황색 조 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=1055.

[0470] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐]벤즈아미드)-2-[11-옥소-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0⁰[3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드의 합성. 40mL 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐]벤즈아미드)-2-(11-옥소-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0⁰[3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드(200.00mg, 0.189mmol, 1.00당량), THF(10mL), 에틸렌디아민(227.71mg, 3.789mmol, 20.00당량), TBAF(990.65mg, 3.789mmol, 20당량)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 70℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 10mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 그 생성된 용액을 2x10mL의 농축된 에틸 아세테이트로 추출하였다. 하기 조건(Waters-2767)에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, X-bridge RP18, 5um, 19*100mm; 이동 상, 물(0.03% HCl) 중 0.03% acerbity 및 CH₃CN(6분에 32% CH₃CN에서 최대 52%); 검출기, UV 254nm. 그 결과 25mg(14.26%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐]벤즈아미드)-2-[11-옥소-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0⁰[3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=925. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.37 (dd, *J* = 4.6, 2.3 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.15 - 6.07 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.98 - 3.75 (m, 5H), 3.75 - 3.47 (m, 7H), 3.32 (s, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.48 (s, 2H), 0.96 (s, 6H).

[0471] **화합물 3-1:** 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)설포닐)벤즈아미드의 제조

[0472] 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0⁰[3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트의 합성: 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 100mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트(999.0mg, 1.88mmol, 4.00

당량), 톨루엔(20 mL), 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔(150mg, 0.47mmol, 1당량), Cs₂CO₃(764.9mg, 2.35mmol, 5당량), XantPhos Pd 2G(333.2mg, 0.38mmol, 0.8당량)을 넣는다. 그리고 생성된 용액을 110℃에서 밤새 교반한 후 그 생성된 용액을 300mL의 물로 희석하였다. 생성된 용액을 2x100mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 생성된 혼합물을 1x300mL의 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 200mg(55.29%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+H=769, R_T= 3.076분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 심팩 XR-ODS, 2.2μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 5.0분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40℃; 유량: 1.5mL/분.

[0473]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성: 40mL 바이알에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-1(200mg, 0.26mmol, 1당량), THF(20mL), TBAF·3H₂O(2.5g), 에탄-1,2-디아민(1.5g, 24.96mmol, 96.15당량)을 넣는다. 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 이틀 밤 동안 교반하였다. 생성된 용액은 200mL의 물로 희석시켰다. 생성된 용액을 3x30mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 생성된 혼합물을 2x200mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(2:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 130mg(78.22%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트를 밝은 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+H=639, R_T= 1.388분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 심팩 XR-ODS, 2.2μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 2.6분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40℃; 유량: 1.5mL/분.

[0474]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산의 합성: 40mL 바이알에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(130mg, 0.20mmol, 1당량), MeOH(6mL), THF(6mL), H₂O(2mL), NaOH(81.2mg, 2.03mmol, 10.00당량)을 넣는다. 생성된 용액을 유조에서 60℃에서 밤새 교반하고, 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 용액의 pH 값을 HCl(2mol/L)을 사용해서 pH 5-6으로 조정하고, 생성된 용액을 2x50mL의 디클로로메탄/MeOH(v:v=10:1)으로 추출하고, 생성된 혼합물을 2x200mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 그 결과 80mg(62.92%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산을 밝은 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+H=625, R_T= 1.336분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 심팩 XR-ODS, 2.2μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 2.6분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40℃; 유량: 1.5mL/분.

[0475]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(3-니트로-4-[[2-(4-옥사-4-일)메틸]아미노]벤젠술포닐)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 합성: 40mL 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산(50mg, 0.08mmol, 1당량), DCM(3mL), 3-니트로-4-[[2-(4-옥사-4-일)메틸]아미노]벤젠-1-설포아미드(25.2mg, 0.08mmol, 1.00당량), EDCI(30.6mg, 0.16mmol, 2당량), DMAP(39.0mg, 0.32mmol, 4당량)을 넣는다. 생성된 용액을 25℃에서 밤새 교반하고, 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)이 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 하기 조건(IntelFlash-1)에서 조 생성물은 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 컬럼: C18 역상 컬럼; 이동 상, 물(10MMOL/L NH₄HCO₃+0.05%NH₃·H₂O) 및 CH₃CN(30분에 20.0% CH₃CN에서 최대 90.0%); 검출기, UV 220nm. 그 결과 19.1mg(25.90%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디

메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(3-니트로-4-[[[옥산-4-일]메틸]아미노]벤젠술포닐)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=923, R,T= 3.463분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 Agilent Poroshell HPH-C18, 2.7 μm; 용리액 A: 물(0.05% 암모니아수); 용리액 B: 아세토니트릴; 7.0분에 5% 아세토니트릴에서 95% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40 °C; 유속: 1.5mL/분. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.91 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.99 - 6.83 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 29.2 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.85 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.30- 3.14 (m, 8H), 2.79 (s, 1H), 2.23 (d, *J* = 20.0 Hz, 5H), 1.99 (s, 4H), 1.85 (s, 1H), 1.61 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.42 (s, 2H), 1.25 (s, 2H), 1.03- 0.79 (m, 6H).NMR 스펙트럼 측정은 BBOF 프로브 헤드 가 있는 Bruker AvanceIII HD 300MHz로 수행되었다.

[0476] **화합물 3-2** 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸]피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸]아미노)-3-니트로페닐)술포닐)벤즈아미드의 제조

[0477] 40 mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산(80mg, 0.13mmol, 1당량), DCM(3mL), 4-[[[4-플루오로옥산-4-일]메틸]아미노]-3-니트로벤젠-1-설포나미드(42.6mg, 0.13mmol, 1.00당량), EDCI(49.0mg, 0.26mmol, 2당량), DMAP (62.4mg, 0.51mmol, 4당량) 그리고 생성된 용액을 25°C에서 밤새 동안 교반하였고 생성된 혼합물은 진공 농축하였다. 그리고 하기의 조건 (Prep-HPLC-006) 하에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다: * 컬럼: X Bridge Prep C18 OBD 컬럼, * 입자 크기: 5 μm인 19x150mm, * 이동상: 물 (10MMOL/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O 함유) 및 CH₃CN (6분 내에 41.0%의 CH₃CN에서 61.0%의 CH₃CN로 구배, 1분 내에 95.0% 유지, 1분 내에 41.0%로, 1분 내에 41.0% 유지), * 검출기: UV 210 nm 파장 이용그 결과 17 mg (14.13%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[4-플루오로옥산-4-일]메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드를 노란색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=940, R,T= 1.583분. 머무름 측정은 역상 컬럼 (C18)을 사용하여 이루어졌다. Shimadzu LCMS 2020; 50*3.0 Kinetex 2.6u XB-C18, 2.6 μm, 용리액 A는 물 (0.05 % TFA), 용리액 B는 아세토니트릴, 3.0분 내에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴까지 선형 구배; 40°C의 컬럼 오븐 온도, 1.5 mL/분의 칼럼 유량¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.94 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.3Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.9Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.9, 3.8 Hz, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.13 (d, *J* = 3.1Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 6.5Hz, 2H), 3.80 (-3.7 m, 3H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.58 - 3.45 (m, 4H), 3.25 - 3.05 (m, 4H), 2.83- 2.69 (m, 2H), 2.33-2.10 (m, 6H), 1.98 (s, 4H), 1.84 -1.68 (m, 4H), 1.49 -1.35 (m, 2H), 0.95 (s, 6H).NMR 스펙트럼 측정은 BBOF 프로브 헤드 가 있는 Bruker AvanceIII HD 300MHz로 수행되었다.

[0478] **화합물 3-3:** 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸]피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸]아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드의 제조

[0479] 4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄아미드의 합성: 50-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 에틸 4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄노에이트(500 mg, 2.7 mmol, 1당량) 및 MeOH 중 NH₃ (5 mL, 4.0 M)생성된 용액을 60°C에서 16시간 동안 교반하였고, 생성된 혼합물을 농축시켰다. 그 결과 500 mg의 4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄아미드를 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 7.62 (ds, 1H), 7.01 (ds, 1H), 3.36-6.34 (m, 1H), 4.27-4.40 (m, 1H), 2.39-2.36 (m, 2H).NMR 스펙트럼 측정은 BBOF 프로브 헤드 가 있는 Bruker AvanceIII HD 300MHz로 수행되었다.

[0480] 4-아미노-1,1,1-트리플루오로부탄-2-올의 합성: 50-mL의 3구 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 빙조에서 조금씩 첨가하였다: 4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄아미드 (500 mg, 3.2 mmol, 1 당량) 및 THF (10mL), LAH (242 mg, 6.4 mmol, 2.00 당량) 그리고 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 반응이 완료되면 빙조에서

0.24 mL의 물, 0.24 mL의 NaOH (H₂O 중 10%) 및 0.72 mL의 물을 용액에 연속적으로 첨가하여 반응 혼합물의 반응을 종료시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 그 결과 380 mg (83.43%)의 4-아미노-1,1,1-트리플루오로부탄-2-올을 무색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) 4.10-4.01 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 2H). NMR 스펙트럼 측정은 BBOF 프로브 헤드에 있는 Bruker AvanceIII HD 300MHz로 수행되었다.

[0481]

4-메틸-N-(4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부틸)벤젠술폰아미드의 합성 100-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 빙조에서 첨가하였다: 4-아미노-1,1,1-트리플루오로부탄-2-올 (350 mg, 2.4 mmol, 1 당량), TEA (480 mg, 4.8 mmol, 2.0 당량) 및 DCM (10 mL), TsCl (470 mg, 2.4 mmol, 1.0 당량) 그리고 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였고, 그 생성된 용액을 50 mL의 DCM으로 희석시켰다. 그런 다음 생성된 혼합물을 2 x 20 mL의 물 및 1 x 20 mL의 고염수로 세척하고, 그 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 그런 다음 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0-50%)를 사용하여 실리카 겔 컬럼에 적용시켰다. 그 결과 600 mg (82.52%)의 4-메틸-N-(4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부틸)벤젠-1-술폰아미드가 무색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 7.70-7.68 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 2H), 6.23-6.21 (m, 1H), 4.01 -3.96 (m, 1H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.70-1.49 (m, 2H). NMR 스펙트럼 측정은 BBOF 프로브 헤드에 있는 Bruker AvanceIII HD 300MHz로 수행되었다.

[0482]

N-(3-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)-4,4,4-트리플루오로부틸)-4-메틸벤젠술폰아미드의 합성 100-mL 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (300 mg, 0.9 mmol, 1 당량), 4-메틸-N-(4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부틸)벤젠-1-술폰아미드 (310 mg, 1.0 mmol, 1.2 당량), Cs₂CO₃ (566 mg, 1.7 mmol, 2.0 당량) 및 1,4-디옥산 (10 mL) 그 후 생성된 용액은 오일 염수에서 90℃에서 16시간 동안 교반하고, 그 반응 혼합물은 냉각시켰다. 고체를 여과하였다. 그리고 나서 생성된 용액을 100 mL의 DCM으로 희석시켰다. 생성된 혼합물은 5 x 50 mL의 물 및 1 x 50 mL의 고염수로 세척하였고, 그 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 그리고 나서 그 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0-30%)를 사용하여 실리카 겔 컬럼에 적용시켰다. 그 결과 400 mg (73.95%)의 N-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-4,4,4-트리플루오로부틸]-4-메틸벤젠-1-술폰아미드가 밝은 노란색 고체로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) 8.17 (bs, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 3H), 6.51-6.50 (m, 1H), 5.93-5.91 (m, 1H), 5.75-5.72 (m, 2H), 5.63-5.58 (m, 1H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.13-3.11 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.00-0.85 (m, 2H), 0.01 (s, 9H). NMR 스펙트럼 측정은 BBOF 프로브 헤드에 있는 Bruker AvanceIII HD 300MHz로 수행되었다.

[0483]

1-토실-4-(트리플루오로메틸)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,3,4,7-테트라히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제판의 합성불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: N-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-4,4,4-트리플루오로부틸]-4-메틸벤젠-1-술폰아미드 (700 mg, 1.13 mmol, 1 당량), Cs₂CO₃ (1.1 g, 3.39 mmol, 3.00 당량), CuI (214 mg, 1.13 mmol, 1.0 당량), 2-헥사인 이소부티르-1-온 (80 mg, 0.56 mmol, 0.5 당량) 및 DMSO (10 mL). 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 120℃에서 24시간 동안 교반하였고, 생성된 용액을 20 mL의 물로 희석한 후, 생성된 용액을 2 x 50 mL의 에틸 아세테이트를 사용해서 추출한 다음, 생성된 혼합물을 1 x 50mL의 고염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 그리고 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0-30%)를 사용하여 실리카 겔 컬럼에 적용시켰다. 그 결과 350 mg (57.38%)의 1-토실-4-(트리플루오로메틸)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,3,4,7-테트라히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제판이 밝은 노란색 고체로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) 8.19 (bs, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.58-6.57 (m, 1H), 5.69-5.66 (m, 1H), 5.55-5.51 (m, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.48-3.44 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31-2.29 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.05 (s, 9H). NMR 스펙트럼 측정은 BBOF 프로브 헤드에 있는 Bruker AvanceIII HD 300MHz로 수행되었다.

[0484]

4-(트리플루오로메틸)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,3,4,7-테트라히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제판의 합성 질소 가스가 있는 상태에서 250 mL의 3구 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였

다: Na (150 mg, 6.5 mmol, 1.0 당량), 나프탈렌 (833 mg, 6.5 mmol, 10당량) 및 DME(3 ml) 그리고 반응 혼합물을 Na 및 나프탈렌이 완전히 용해될 때까지 실온에서 교반하였다. 여기에 -78℃에서 1-토실-4-(트리플루오로메틸)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,3,4,7-테트라히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀 (350 mg, 0.65 mmol, 1 당량)을 THF (5 mL)에 녹인 용액을 첨가시켰다. 그리고 그 생성된 용액을 TLC로 확인시에 출발 물질이 남아 있지 않을 때까지 -60℃ 내지 -40℃에서 2-3시간 동안 교반하였다. 그런 다음 -10℃에서 5 mL의 NH₄Cl을 첨가하여 반응을 종로시켰고, 그 생성된 용액을 3x10 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물은 실리카 겔 컬럼에 적용하였고 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/3)로 용해시켰다. 그 결과 220 mg (88%)의 4-(트리플루오로메틸)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,3,4,7-테트라히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀이 백색 고체로 수득되었다.

[0485]

메틸 메틸 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤조에이트의 합성불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 100-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 2-브로모-4-(4-[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸)피페라진-1-일)벤조에이트 (1.2 g, 2.28 mmol, 4.00 당량), 톨루엔 (20 mL), 4-(트리플루오로메틸)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,3,4,7-테트라히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀 (220 mg, 0.57 mmol, 1 당량), Cs₂CO₃ (923 mg, 2.84 mmol, 5 당량), XantPhos Pd 2G (250 mg, 0.46 mmol, 0.8 당량) 그리고 생성된 용액을 110℃에서 밤새 교반한 후 생성된 용액을 30 mL의 물로 희석시켰다. 그 후 생성된 용액을 2x30 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 후, 그 생성된 혼합물을 고염수 1x30 mL로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 그런 다음 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0-50%)를 사용하여 실리카 겔 컬럼에 적용시켰다. 그 결과 380 mg 조질 (80.0%)의 메틸 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)) 메틸)피페라진-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤조에이트를 노란색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+H=838, R_T= 3.33분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)을 사용하여 이루어졌다. Shimadzu LCMS 2020, 50*3.0, Poroshell HPH-C18, 2.7 μm, 용리액 A는 물(0.05 % NH₄HCO₃), 용리액 B는 아세트니트릴, 5.0분 내에 5% 아세트니트릴에서 100% 아세트니트릴까지 선형 구배, 40℃의 컬럼 오븐 온도, 1.5 mL/분의 칼럼 유량

[0486]

메틸 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤조에이트의 합성40-mL 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤조에이트 (380 mg, 0.45 mmol, 1 당량), THF (20 mL), TBAF·3H₂O (708 mg, 2.25 mmol, 5 당량) 및 에탄-1,2-디아민 (540 mg, 9.0 mmol, 20 당량) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 70℃에서 밤새 교반하고, 생성된 용액을 20 mL의 물로 희석한 후, 생성된 용액을 3 x 30 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 생성된 혼합물을 2 x 20 mL의 고염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 다음 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0-50%)를 사용하여 실리카 겔 컬럼에 적용시켰다. 그 결과 300 mg (93%)의 메틸 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤조에이트가 밝은 노란색 고체로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) 10.78 (bs, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 3H), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.59-6.56 (m, 2H), 6.28-6.26 (m, 1H), 5.28-5.20 (m, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.24-3.23 (m, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.31-2.28 (m, 4H), 2.26-2.24 (m, 4H), 1.49-1.47 (m, 2H), 1.34-1.24 (m, 4H), 1.00 (s, 6H), 0.96-0.90 (m, 2H).

[0487]

4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤조산의 합성40-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤조에이트 (200 mg, 0.28 mmol, 1 당량), MeOH (6 mL), 1,4-디옥산 (6 mL), H₂O (2 mL) 및

NaOH (67 mg, 1.68 mmol, 6.00 당량) 생성된 용액을 유조에서 60℃에서 밤새 교반하였고, 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 용액의 pH 값을 HCl (2 mol/L)을 사용해서 pH5-6으로 조정하고, 생성된 용액을 2x50 mL의 디클로로메탄/MeOH (v:v=10:1)으로 추출하고, 생성된 혼합물을 2x200 mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 그 결과 157 mg (81.0%)의 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤조산이 밝은 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): M+H=694, R,T= 2.43분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)을 사용하여 이루어졌다. Shimadzu LCMS 2020, 50*3.0, Poroshell HPH-C18, 2.7 μ m, 용리액 A는 물 (0.05 % NH_4HCO_3), 용리액 B는 아세토니트릴, 5.0분에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴까지 선형 구배, 40℃의 컬럼 오븐 온도, 1.5 mL/분의 칼럼 유량

[0488]

4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드의 합성 40-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤조산 (57 mg, 0.08 mmol, 1 당량), DCM (3 mL), 3-니트로-4-[(옥산-4-일)메틸]아미노벤젠-1-설포나미드 (25.2 mg, 0.08 mmol, 1.00 당량), EDCI (30.6 mg, 0.16 mmol, 2 당량), DMAP (39.0 mg, 0.32 mmol, 4 당량) 그리고 생성된 용액을 25℃에서 밤새 교반하고, 그 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (10:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 하기 조건(IntelFlash-1)에서 조 생성물은 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 컬럼: C18 역상 컬럼; 이동 상, 물(10MMOL/L NH_4HCO_3 +0.05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) 및 CH_3CN (30분에 20.0% CH_3CN 에서 최대 90.0%); 검출기, UV 220nm. 그 결과 32 mg (40.0%)의 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=991, R,T= 2.41 min. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)을 사용하여 이루어졌다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 Agilent Poroshell HPH-C18, 2.7 μ m; 용리액 A: 물 (0.05% 암모니아수); 용리액 B: 아세토니트릴; 7.0분에 5% 아세토니트릴에서 95% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40 °C; 유속: 1.5mL/분. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 11.43 (ds, 1H), 9.99 (ds, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.40 (ds, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.02-6.93 (m, 3H), 6.71-6.64 (m, 3H), 6.27 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.05-3.15 (m, 23H), 2.70-2.35 (m, 7H), 2.03 (s, 3H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 3H), 1.00 (s, 6H). NMR 스펙트럼 측정은 BBOF 프로브 헤드 가 있는 Bruker AvanceIII HD 300MHz로 수행되었다.

[0489]

화합물 3-4: 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]티아제핀-1(7H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드의 제조

[0490]

메틸 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)술포닐]프로파노에이트의 합성 40-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (3 g, 8.7 mmol, 1 당량), 메틸 3-설포닐프로파노에이트 (2.1 g, 17.4 mmol, 2.0 당량), ACN (30 mL) 및 Cs_2CO_3 (7.1 g, 21.7 mmol, 2.5 당량) 그리고 생성된 용액을 70℃에서 1시간 동안 교반한 후 고체를 여과시켰다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0-10%)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용시켰다. 그 결과 300 mg (7.75%)의 메틸 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)설포닐]프로파노에이트가 무색 오일로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=445/447, R,T= 1.47 min. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)을 사용하여 이루어졌다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키넥스 2.6u XB-C18, 2.6 μ m; 용리액 A: 물 (0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 선형 구배.

[0491]

3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)술포닐]프로판-1-올의 합성. 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)술포닐]프로파노에이트 (300 mg, 0.67 mmol, 1 당량) 및 THF (10 mL) 그리고 LiAlH_4 (51 mg, 1.3 mmol, 2.00 당량)를 -78℃에서 조심스럽게 첨가한 후, 생성

된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였고, 반응이 완료된 후 빙조에서 0.5 mL의 물, 0.5 mL의 NaOH (H₂O 중 10%) 및 1.5 mL의 물을 용액에 연속적으로 첨가해서 반응 혼합물의 반응을 종료시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 그 결과 200 mg (71.14%)의 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)설파닐]프로판-1-올이 노란색 고체로 수득되었다. H-NMR: (CDCl₃, 300ppm): 7.99(s, 1H), 7.24-7.20(m, 1H), 6.49-6.41(m, 1H), 5.32(s, 2H), 3.84-3.78(m, 2H), 3.58-3.50(m, 2H), 3.46-3.40(m, 2H), 2.09-2.01(m, 2H), 0.96-0.88(m, 2H), 0.05(s, 9H).

[0492] N-[6-[(3-히드록시프로필)술폰아닐]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-4-메틸벤젠-1-일-술폰아미드의 합성불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 100 mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-메틸벤젠-1-설폰아미드 (1.6 g, 9.6 mmol, 2 당량), 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)설파닐]프로판-1-올 (2 g, 4.8 mmol, 1당량), 1,10-페난트롤린(0.17 g, 0.94 mmol, 0.20 당량), CuI (0.18 g, 0.96 mmol, 0.2 당량) 및 DMSO (30 mL) 하에 Cs₂CO₃ (3.1 g, 9.6 mmol, 2 당량) 그리고 생성된 용액을 120℃에서 72시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 H₂O 30 mL로 희석하고 고체를 여과시켰다. 그 후 생성된 용액을 3x50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 1.0 g (41.11%)의 N-[6-[(3-히드록시프로필)술폰아닐]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일 1.0g(41.11%)]-4-메틸벤젠-1-설폰아미드가 백색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=508, R_T= 2.845 min. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)을 사용하여 이루어졌다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 선형 구배.

[0493] 10-(4-메틸벤젠술폰닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0³[3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: N-[6-[(3-히드록시프로필)술폰아닐]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-4-메틸벤젠-1-설폰아미드 (240 mg, 0.47 mmol, 1 당량), THF (5 ml) 및 PPh₃ (248 mg, 0.95 mmol, 2 당량) 0℃에서 교반하면서 DEAD (164 mg, 0.95 mmol, 2.00 equiv)를 방울로 첨가하였고 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:2)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 200 mg (86.40%)의 10-(4-메틸벤젠술폰닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0³[3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 무색 고체로 수득되었다. H-NMR:(CDCl₃, 300ppm): 7.82(s, 1H), 7.69-7.58(m, 3H), 7.38-7.36(d, J=6Hz, 2H), 6.55-6.54(d, J=3Hz, 2H), 5.55(s, 2H), 4.30-4.23(m, 2H), 4.06-4.02(m, 2H), 3.57-3.49(m, 2H), 2.77(s, 2H), 2.50(s, 3H), 2.07-1.99(m, 3H), 1.24-1.04(m, 9H), 0.87-0.84(m, 3H), 0.02(s, 9H).

[0494] 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0³[3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 나프탈렌 (314 mg, 2.4 mmol, 6 equiv), Na(90 mg, 3.9 mmol, 9.6 equiv) 및 DME (5 mL)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 생성된 용액은 10-(4-메틸벤젠술폰닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0³[3,7]]의 mL 둥근 바닥 플라스크 테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔 (200 mg, 0.41 mmol, 1 당량) 및 THF (10 mL)의 40-mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 그리고 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, NH₄Cl 1 mL를 첨가하여 반응을 종료시켰다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그런 다음 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0-50%)를 사용하여 실리카 겔 컬럼에 적용시켰다. 그 결과 120 mg (87.57%)의 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0³[3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=649, R_T= 0.80분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)을 사용하여 이루어졌다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 선형 구배.

[0495] 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0³[3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트의 합성불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0³[3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔 (120 mg, 0.36 mmol, 1 당량), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 (380 mg, 0.71 mmol, 2.00 당량), 메탄퍼옥소에이트 세슘 (233

mg, 0.71 mmol, 2.00 당량), 톨루엔 (3 mL), XantPhosPd (34 mg, 0.04 mmol, 0.1 당량)생성된 용액을 110°C에서 밤새 동안 교반하고 생성된 혼합물을 농축시켰다. 그런 다음 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0-50%)를 사용하여 실리카 겔 컬럼에 적용시켰다. 그 결과 150 mg (53.32%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2를 얻었다. -(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=786, R,T= 1.26분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)을 사용해서 이루어졌다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세트니트릴; 선형 구배.H-NMR:(CDC13, 300ppm):7.64-7.61(d,J=9Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.28-7.26(m, 2H), 7.19-7.18(m, 1H), 6.99-6.97(m, 2H), 6.52-6.47(m, 2H), 6.27-6.26(d, J=3Hz, 1H), 5.61(s, 2H), 3.96-3.84(m, 2H), 3.60-3.54(m, 5H), 3.28-3.16(m, 6H), 2.82(s, 2H), 2.33-2.24(m, 6H), 2.06-2.02(m, 4H), 1.49-1.45(m, 2H), 1.28-1.19(m, 4H), 1.03-0.88(m, 6H), 0.00(s, 9H).

[0496]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트 (150 mg, 0.19 mmol, 1 당량), 에탄-1,2-디아민 (229 mg, 3.8 mmol, 20 당량), TBAF (997 mg, 3.8 mmol, 20 당량) 및 THF (10 mL) 그리고 생성된 용액을 70°C에서 14시간 동안 교반하고 생성된 혼합물을 농축시켰다. 그런 다음 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0-50%)를 사용하여 실리카 겔 컬럼에 적용시켰다. 그 결과 50 mg (39.95%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2를 얻었다. -[14-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=656, R,T= 1.05분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)을 사용해서 이루어졌다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세트니트릴; 선형 구배.

[0497]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산의 합성8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트 (65 mg, 0.10 mmol, 1 당량), 1,4-디옥산 (1 mL), H₂O (1 mL) 및 NaOH (23.95 mg, 0.60 mmol, 6.00 당량) 그리고 생성된 용액을 90°C에서 14시간 동안 교반하고, 용액의 pH 값을 HCl (2 mol/L)를 사용해서 pH 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 농축하고,잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (0-10%)을 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용시켰다. 그 결과 30 mg (46.80%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산이 노란색 고체로 수득되었다.

[0498]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(3-니트로-4-[(옥산-4-일)메틸]아미노)벤젠설포닐)-2-[14-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 합성. 8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산 (30 mg, 0.05 mmol, 1 당량), 3-니트로-4-[(옥산-4-일)메틸]아미노)벤젠-1-설포아미드 (17 mg, 0.06 mmol, 1.20 당량), EDCI (18 mg, 0.09 mmol, 2 당량), DMAP (23 mg, 0.19 mmol, 4 당량) 및 DCM (3 mL)생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고,조 생성물을 하기 조건(IntelFlash-1)에서 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 컬럼, C18 실리카 겔; 이동 상, 물(0.1%FA) 및 ACN(7분에 48.0% ACN에서 최대 53.0%, 1분에 95.0% 유지, 1분에 48.0%로 감소, 5분 이내; 검출기, UV 254 nm. 그 결과 10.6 mg (24.15%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(3-니트로-4-[(옥산-4-일)메틸]아미노)벤젠설포닐)-2-[14-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=939, R,T= 3.55분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)을 사용해서 이루어졌다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세트니트릴; 선형 구배.H-NMR: (CDC13, 300ppm): 8.71(s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.99-7.97(m, 1H), 7.81-7.77(m, 1H), 7.38-7.28(m, 4H), 7.01-6.93(m, 2H), 6.88-6.72(m, 3H), 3.36(s, 1H), 4.06-3.26(m, 18H), 2.73-2.22(m,

6H), 2.13-1.73(m, 3H), 1.79-1.25(m, 6H), 1.00(s, 6H).

[0499] **화합물 3-5:** 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14,14-디옥소-14λ6의 제조 -티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-(3-니트로-4-[[옥산-4-일]메틸]아미노)벤젠술포닐)벤즈아미드의 제조

[0500] 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14,14-디옥소-14람다6-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성: 8mL 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트 (30 mg, 0.046 mmol, 1 당량), DCM (3 mL) 및 m-CPBA (19.72 mg, 0.114 mmol, 2.50 당량)생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그리고 1 mL의 물을 첨가하여 반응을 종료시키고생성된 용액을 농축된 디클로로메탄 2x5 mL로 추출하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 20 mg (63.57%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14,14-디옥소-14람다6-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트가 백색 고체로 수득되었다. LC-MS-PH-PHNW-4-65-8: (ES, m/z): M+1=688, R,T= 0.967분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)을 사용해서 이루어졌다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네텍스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 선형 구배.

[0501] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14,14-디옥소-14람다6-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산의 합성8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14,14-디옥소-14람다6-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트 (20 mg, 0.029 mmol, 1 당량), 1,4-디옥산 (1 mL), 물 (1 mL) 및 NaOH (6.97 mg, 0.174 mmol, 6.00 당량) 그리고 생성된 용액을 70°C에서 밤새 교반한 후, 용액의 pH 값을 HCl (1 mol/L)을 사용해서 pH 5로 조정하고, 생성된 용액을 2x3 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 유기층을 2 x 3 ml의 고염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 그 결과 13 mg (66.35%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14,14-디옥소-14람다6-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산이 백색 고체로 수득되었다. LC-MS-PH-PHNW-4-65-9: (ES, m/z): M+1=674, R,T= 1.945분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)을 사용해서 이루어졌다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네텍스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 선형 구배.

[0502] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14,14-디옥소-14람다6-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-(3-니트로-4-[[옥산-4-일]메틸]아미노)벤젠술포닐)벤즈아미드의 합성8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 3-니트로-4-[[옥산-4-일]메틸]아미노)벤젠-1-술포아미드 (6.08 mg, 0.019 mmol, 1 당량), 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14,14-디옥소-14람다6-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산 (13 mg, 0.019 mmol, 1 당량), DCM (0.47 mL, 5.506 mmol, 381.56 당량), DMAP (9.42 mg, 0.077 mmol, 4 당량) 및 EDCI (7.39 mg, 0.039 mmol, 2 당량)생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고,하기 조건(Waters I) 하에서 조 생성물을 Prep-HPLC를 사용해서 추가로 정제하였다: * 컬럼: Xbridge Prep C18 OBD 컬럼, * 입자 크기: 5um인 19*150mm, * 이동상: 물(0.05% TFA) 및 CH3CN (7분 내에 46%의 CH3CN에서 최대 51%의 CH3CN로 구배), * 검출기: UV 220 nm 및 254 nm의 파장 이용그 결과 2.5 mg (6.24%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14,14-디옥소-14람다6-티아-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-(3-니트로-4-[[옥산-4-일]메틸]아미노)벤젠술포닐)벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS-PH-PHNW-4-65-0: (ES, m/z): M+1=971.5, R,T= 3.243분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)을 사용해서 이루어졌다. Shimadzu LCMS 2020; 50*3.0 Kinetex 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A는 물 (0.05% TFA), 용리액 B는 아세토니트릴, 선형 구배

[0503] **화합물 3-6:** 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일의 제조)-2-(3-메톡시-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((3-니트로-4-(((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드의 제조

- [0504] 2-메톡시프로판-1,3-디올의 합성 1000-mL의 3구 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 1,3-디메틸 2-메톡시프로판디올레이트 (20 g, 123 mmol, 1 당량) 및 THF (250 mL) 그리고 빙조에 LiAlH_4 (23.4 g, 616 mmol, 5.0 당량)를 조금씩 첨가하였다. 그런 다음 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 빙조에서 23.4 mL의 물, 23.4 mL의 NaOH (H_2O 중 10%) 및 70 mL의 물을 연속적으로 용액에 첨가하여 반응 혼합물의 반응을 종료시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 그 결과 무색 오일로서 12 g (91.67%)의 2-메톡시프로판-1,3-디올을 생성하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 3.80-3.63 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.25 (bs, 2H).
- [0505] 3-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)-2-메톡시프로판-1-올의 합성 250-mL의 3구 둥근바닥 플라스크에 2-메톡시프로판-1,3-디올 (1.84 g, 17.4 mmol, 1.2 당량) 및 THF (70 mL), NaH (0.87 g, 36.2 mmol, 2.5 당량)를 빙조에서 첨가한 후 이어서, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (5.0 g, 14.5 mmol, 1 당량)을 실온에서 첨가하였다. 그리고 생성된 용액을 80℃에서 4시간 동안 교반하였고, 이어서 20mL의 물을 첨가하여 반응을 종료시켰다. 생성된 용액은 3x50 mL의 디클로로메탄으로 추출되었고 유기층을 합했다. 그 후 생성된 혼합물을 고염수 1x50 mL로 세척시켰고, 그 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0-40%)을 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용시켰다. 그 결과 4.0 g (64.03%)의 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-2-메톡시프로판-1-올을 백색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) 8.09 (s, 1H), 7.20 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.60-4.58 (m, 2H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65-3.60 (m, 2H), 0.98-0.93 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).
- [0506] N-(6-(3-히드록시-2-메톡시프로폭시)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-4-메틸벤젠설포나미드의 합성불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250 mL의 3구 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-2-메톡시프로판-1-올 (4.0 g, 9.3 mmol, 1 당량), TS-NH_2 (4.76g, 27.8 mmol, 3.00당량), Cs_2CO_3 (9.06 g, 27.8 mmol, 3.0 당량), CuI (0.88 g, 4.6 mmol, 0.5 당량), 1,10-페난트롤린 (0.50 g, 2.8 mmol, 0.3 당량) 및 DMSO (100 mL)생성된 용액을 오일 염수에서 120℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 냉각시켰다. 생성된 용액을 500 mL의 DCM으로 희석시켰다. 고체를 여과하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0-60%)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용시켰다. 그 결과 N-[6-(3-히드록시-2-메톡시프로폭시)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-4-메틸벤젠-1-설포나미드가 2.7 g (55.82%)의 고체로 수득되었다. ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3 , ppm) 8.09 (s, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.46 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.28-4.23 (m, 2H), 3.59-3.44 (m, 8H), 2.37 (s, 3H), 0.92-0.86 (m, 3H), 0.01 (s, 9H).
- [0507] 3-메톡시-1-토실-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,3,4,7-테트라히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제판의 합성불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 100-mL의 3구 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 빙조에서 방울로 첨가하였다: N-[6-(3-히드록시-2-메톡시프로폭시)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-4-메틸벤젠-1-설포나미드 (500 mg, 0.96 mmol, 1 당량), PPh_3 (1.2 g, 4.79 mmol, 5.0 당량) 및 THF (10 mL) 및 DEAD (834 mg, 4.79 mmol, 5.0 당량)생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 후생성된 용액을 50 mL의 DCM으로 희석하였다. 그 후 생성된 혼합물을 3 x 20 ml의 물 및 1 x 20 ml의 고염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0-60%)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용시켰다. 그 결과 370 mg (76.65%)의 3-메톡시-1-토실-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,3,4,7-테트라히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제판이 백색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): $\text{M}+\text{H}=504$, R,T= 2.40분
- [0508] 3-메톡시-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,3,4,7-테트라히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제판의 합성 N_2 가 있는 상태에서 250 mL의 3구 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: Na (158 mg, 6.9 mmol, 1.0 당량), 나프탈렌 (884 mg, 6.9 mmol, 10 당량) 및 DME (3 ml) 그리고 반응 혼합물을 Na 및 나프탈렌이 완전히 용해될 때까지 실온에서 교반하였다. 여기에 -78℃에서 THF (5 mL)에 있는 3-메톡시-1-토실-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,3,4,7-테트라히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제판 (350 mg, 0.69 mmol, 1 당량) 용액을 첨가하였다. 그후 그 생성된 용액을 TLC를 사용해서 확인 시 출발

물질이 남아 있지 않을 때까지 -60℃ 내지 -40℃에서 2-3시간 동안 교반하였다. 다음 -10℃에서 5 mL의 NH₄Cl을 첨가하여 반응을 종로시켰고, 생성된 용액을 3x10 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼에 적용하였고 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/3)로 용해시켰다. 그 결과 214 mg (88%)의 3-메톡시-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,3,4,7-테트라히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀가 백색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): M+H=350, R,T= 2.26분

[0509]

메틸 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메톡시-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤조에이트의 합성불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 100 mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 (1.34 g, 2.52 mmol, 4.00 당량), 톨루엔(20 mL), 3-메톡시-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,3,4,7-테트라히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀 (220 mg, 0.63 mmol, 1 당량), Cs₂CO₃ (1.02 g, 3.15 mmol, 5 당량) 및 XantPhos Pd 2G (25 mg, 0.06 mmol, 0.1 당량) 그리고 생성된 용액을 110 °C에서 밤새 교반한 후 생성된 용액을 30 mL의 물로 희석시켰다. 그 후 생성된 용액을 2x30 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 후, 생성된 혼합물을 고염수 1x30 mL로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 다음 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0-50%)를 사용하여 실리카 겔 컬럼에 적용시켰다. 그 결과 403 mg 조질 (80.0%)의 메틸 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)) 메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메톡시-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤조에이트가 노란색 고체로 수득되었다.

[0510]

메틸 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메톡시-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일) 벤조에이트의 합성40-mL 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메톡시-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤조에이트 (380 mg, 0.48 mmol, 1 당량), THF (20 mL), TBAF · 3H₂O (756 mg, 2.4 mmol, 5 당량) 및 에탄-1, 2-디아민 (576 mg, 9.6 mmol, 20 당량) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 70℃에서 밤새 교반하고, 생성된 용액을 20 mL의 물로 희석한 후, 생성된 용액을 3 x 30 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 그 생성된 혼합물을 2 x 20 mL의 고염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 다음 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0-50%)를 사용하여 실리카 겔 컬럼에 적용시켰다. 그 결과 338 mg (93%)의 메틸 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸))피페라진-1-일)-2-(3-메톡시-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤조에이트가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): M+H=670, R,T= 2.00분

[0511]

4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메톡시-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤조산의 합성40-mL 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메톡시-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤조에이트 (200 mg, 0.30 mmol, 1 당량), MeOH (6 mL), 1,4-디옥산 (6 mL), H₂O (2 mL) 및 NaOH (72 mg, 1.8 mmol, 6.00 당량)생성된 용액을 유조에서 60℃에서 밤새 교반하였고, 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 용액의 pH 값을 HCl(2mol/L)을 사용해서 pH 5-6으로 조정하고, 그리고생성된 용액을 2x50mL의 디클로로메탄/MeOH(v:v=10:1)으로 추출하고, 생성된 혼합물을 2x200mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 152 mg (81.0%)의 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸) 피페라진-1-일)-2-(3-메톡시-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤조산이 밝은 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): M+H=656, R,T= 2.43분

[0512]

4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메톡시-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드의 합성40-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메톡시-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤조산 산 (50 mg, 0.08 mmol, 1 당

량), DCM (3 mL), 3-니트로-4-[[[(옥산-4-일)메틸]아미노]벤젠-1-설포아미드(25.2 mg, 0.08 mmol, 1.00 당량), EDCI (30.6 mg, 0.16 mmol, 2 당량), DMAP (39.0 mg, 0.32 mmol, 4당량) 그리고 생성된 용액을 25℃에서 밤새 교반하고, 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 하기 조건(IntelFlash-1)에서 조 생성물은 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 컬럼: C18 역상 컬럼; 이동 상, 물 (10MMOL/L $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + 0.05\%\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) 및 CH_3CN (30분에 20.0% CH_3CN 에서 최대 90.0%); 검출기, UV 220nm. 그 결과 32 mg (40.0%)의 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸) 피페라진-1-일)-2-(3-메톡시-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1 (7H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피롤-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=953$, $R,T= 3.44$ 분 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 11.00 (ds, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 3H), 6.78-6.65 (m, 2H), 6.57-6.54 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.05-3.15 (m, 20H), 3.13 (s, 1H), 2.70-2.35 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 3H), 0.97 (s, 6H).

[0513] **화합물 3-7:** 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[4-(((2R)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노]-3-니트로벤젠술포닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 제조

[0514] 4-(((2R)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로벤젠-1-설포아미드의 합성 100-mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-플루오로-3-니트로벤젠-1-설포아미드 (1.43 g, 0.007 mmol, 1 당량), 1-[(2R)-1,4-디옥산-2-일]메탄아민 염산염 (1 g, 6.510 mmol, 1 당량), THF (30 mL), Cs_2CO_3 (8.48 g, 0.026 mmol, 4 당량) 생성된 용액을 유조에서 50℃에서 밤새 교반하고, 여과하여 고체를 수집하였다. 고체를 감압하에 오븐에서 건조시켰다. 그 결과 4-(((2R)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로벤젠-1-설포아미드 1.8 g (87.14%)이 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=318$, $R,T= 0.740$ 분.

[0515] 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트의 합성 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 100-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 (4.35 g, 8.21 mmol, 1.87 당량), 톨루엔 (50 mL), 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔 (1.4 g, 4.39 mmol, 1 당량), Cs_2CO_3 (7.1 g, 21.85 mmol, 4.98 당량), XantPhos Pd 2G (584 mg, 0.66 mmol, 0.15 당량) 그리고 생성된 용액을 110℃에서 밤새 교반한 후 생성된 용액을 300 mL의 물로 희석하였다. 생성된 용액을 2x100 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 생성된 혼합물을 1x300 mL의 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 2.1 g (62%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트가 갈색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): $M+H=770$, $R,T= 1.318$ 분

[0516] 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성 40-mL 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-1 (2.1 g, 3.29 mmol, 1 당량), THF (20 mL), TBAF.3H₂O (5 g) 및 에탄-1,2-디아민 (1.4 g) 그리고 생성된 용액을 70 °C의 오일 염수에서 밤새도록 교반하였다. 그리고 생성된 용액은 200 mL의 물로 희석시켰다. 생성된 용액을 3x30 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 생성된 혼합물을 2x200 mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 그리고 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5)를 사용해서 재결정화하였다. 그 결과 1.4 g (80%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트가 백색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): $M+H=640$, $R,T= 1.023$ 분

[0517] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산의 합성40-mL 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트 (1.4 g, 2.24 mmol, 1 당량), EtOH (25 mL), 디옥산 (25 mL) 및 4M NaOH (5mL) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 용액의 pH 값을 HCl (2 mol/L)을 사용해서 5-6으로 조정하고,여과하여 고체를 수집하였다. 그 결과 1.1 g (80%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산이 백색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): M+H=626, R,T= 2.138분

[0518] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[4-([[(2R)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠술포닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 합성40-mL 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산 (150 mg, 0.240 mmol, 1 당량), DCM (3 mL), 4-([[(2R)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠-1-술포아미드 (76 mg, 0.240 mmol, 1.00 당량), EDCI (92 mg, 0.480 mmol, 2.00 당량) 및 DMAP (117 mg, 0.958 mmol, 4.00 당량)그 후 생성된 용액을 25℃에서 밤새 교반한 후생성된 혼합물을 진공 농축하였다. 그리고 하기의 조건(2#SHIMADZU(HPLC-01)) 하에서 조생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다: * 컬럼: X Bridge Prep C18 OBD 컬럼, * 입자 크기: 5μm인 19 x 150mm, * 이동상: ACN 및 물 (0.05% NH₃.H₂O) (1분 내에 20%의 B상에서 75%의 B상으로 구매, 7분 내에 95% 유지, 1분 내에 95%로, 1분 내에 20%로 하강), * 검출기: UV 254/220 nm 파장 이용그 결과 28 mg (12.63%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[4-([[(2R)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠술포닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=925, R,T= 3.425분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)을 사용해서 이루어졌다. Shimadzu LCMS 2020, 50*3.0 SUPELCO Ascentis Express C18, 2.7 μm, 용리액 A은 물 (0.05% TFA); 용리액 B는 아세트니트릴; 7.0분 내에 5% 아세트니트릴에서 95% 아세트니트릴로 선형 구매, 40℃의 오븐 온도, 1.5 mL/분의 컬럼 유량¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.90 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 8.60- 8.41 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.19 - 6.06 (m, 1H), 4.20 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.88 - 3.71 (m, 3H), 3.69 - 3.32 (m, 8H), 3.28 (s, OH), 3.20 (s, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.22 (d, J = 18.1 Hz, 6H), 1.98 (s, 4H), 1.51 -1.34 (m, 2H), 0.95 (s, 6H)

[0519] **화합물 3-8:** 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[4-([[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠술포닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 제조

[0520] 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트의 합성불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 100-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 (4.35 g, 8.21 mmol, 1.87 당량), 톨루엔 (50 mL), 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔 (1.4 g, 4.39 mmol, 1 당량), Cs₂CO₃ (7.1 g, 21.85 mmol, 4.98 당량), XantPhos Pd 2G (584 mg, 0.66 mmol, 0.15 당량) 그리고생성된 용액을 110℃에서 밤새 교반한 후생성된 용액을 300 mL의 물로 희석하였다. 생성된 용액을 2x100 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 생성된 혼합물을 1x300 mL의 염수로 세척하고,혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 2.1 g (62%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트가 갈색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): M+H=770, R,T= 1.318분

[0521] 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-옥사-2,4,10-트리

아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성40-mL 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)]에톡시]메틸)-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-1 (2.1 g, 3.29 mmol, 1 당량), THF (20 mL), TBAF.3H₂O (5 g) 및 에탄-1,2-디아민 (1.4 g) 그리고 생성된 용액을 70 °C의 오일 염수에서 밤새도록 교반하였다. 그리고 생성된 용액은 200 mL의 물로 희석시켰다. 그 생성된 용액을 3x30 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 생성된 혼합물을 2x200 mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 그리고 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5)를 사용해서 재결정화하였다. 그 결과 1.4 g (80%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트가 백색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): M+H=640, R,T= 1.023분.

[0522] 4-([[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠-1-술폰아미드의 합성: 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 100-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-플루오로-3-니트로벤젠-1-설폰아미드 (1.43g, 0.007mmol, 1당량), 1-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메탄아민 염산염 (1 g, 6.510 mmol, 1 당량), THF (30 mL) 및 Cs₂CO₃ (8.48 g, 0.026 mmol, 4 당량) 생성된 용액을 유조에서 50°C에서 밤새 교반하고,여과하여 고체를 수집하였다. 고체를 감압하에 오븐에서 건조시켰다. 그 결과 1.82g(88.10%)의 4-([[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠-1-술폰아미드를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=318, R,T= 0.741분.

[0523] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[4-([[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠술폰닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 합성40-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산 (150 mg, 0.240 mmol, 1 당량), DCM (3 mL), 4-([[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠-1-술폰아미드 (76 mg, 0.240 mmol, 1.00 당량), EDCI (92 mg, 0.480 mmol, 2.00 당량) 및 DMAP (117 mg, 0.958 mmol, 4.00 당량)그 후 생성된 용액을 25°C에서 밤새 교반한 후생성된 혼합물을 진공 농축하였다. 그리고 하기의 조건(2#SHIMADZU(HPLC-01)) 하에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다: * 컬럼: X Bridge Prep C18 OBD 컬럼, * 입자 크기: 5 μm인 19 x 150mm, * 이동상: ACN 및 물 (0.05% NH₃.H₂O) (1분 내에 20%의 B상에서 75%의 B상으로 구배, 7분 내에 95% 유지, 1분 내에 95%로, 1분 내에 20%로 하강), * 검출기: UV 254/220 nm 파장 이용그 결과 29 mg (13.08%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[4-([[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠술폰닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=925, R,T= 3.426분¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.90 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 8.60- 8.41 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.19 - 6.06 (m, 1H), 4.20 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.88 - 3.71 (m, 3H), 3.69 - 3.32 (m, 8H), 3.28 (s, OH), 3.20 (s, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.22 (d, J = 18.1 Hz, 6H), 1.98 (s, 4H), 1.51 -1.34 (m, 2H), 0.95 (s, 6H).

[0524] **화합물 3-9:** 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-(옥사-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]-2-[2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]벤즈아미드의 제조

[0525] 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250 mL의 4구 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 3,3-디에톡시프로판-1-올 (7.70 g, 64.437 mmol, 1.50 당량) 및 THF (60.00 mL)그런 다음 0°C에서 NaH (3.40 g, 85.915 mmol, 2.00 당량)를 조금씩 첨가한 후, 여기에 2-플루오로-3-니트로피리딘 (6.10 g, 42.958 mmol, 1.00 당량)을 0°C에서 나누어서 첨가하였다. 그리고 그 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 그 후 물/얼음 60 mL를 첨가하여 반응을 종료시키고생성된 용액을 2x50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 그런 다음 생성된 혼합물을 30 mL의 물로 세척하고, 생성된 혼합물을 고염수 30mL로 세척한 후, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 농축시켰다. 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 6.0g(Y=51.7%)의 2-(3,3-디에톡시프로폭시)-3-메틸피리딘은 밝은 노란색 오일로 수득되었다.

- [0526] 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 3구 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 1-(3,3-디에톡시프로폭시)-2-니트로벤젠 (6.00 g, 22.222 mmol, 1.00 당량), Pd/C (700.00 mg, 2.222 mmol, 0.10 당량) 및 EtOH (80 ml) 그리고 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 2-(3,3-디에톡시프로폭시)아닐린 5.0 g(Y=94.3%)이 밝은 노란색 오일로 수득되었다.
- [0527] 100-mL의 3구 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 2-(3,3-디에톡시프로폭시)피리딘-3-아민(650.00 mg, 2.708 mmol, 1.00 당량) 및 DCM (10.00 mL) 그리고 -10℃에서 교반하면서 TFA (1.50 g, 13.542 mmol, 5.00 당량)를 방울로 첨가한 후, 여기에 -10℃에서 교반하면서 트리에틸실란 (1.50 g, 13.542 mmol, 5.00 당량)을 방울로 첨가하였다. 그리고 생성된 용액을 얼음/염소에서 -10℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 10 mL의 물/얼음을 첨가하여 반응을 종료시켰다. 그런 다음 생성된 용액을 2x20 mL의 디클로로메탄으로 추출하고 유기층을 합하였고, 생성된 혼합물을 고염수 20 mL로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리시켰다. 그 결과 1H,2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀 80mg(Y=19.7%)이 무색 오일로 수득되었다.
- [0528] 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 50 mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 1H,2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀 (60.00 mg, 0.400 mmol, 1.00 당량), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 (350.00 mg, 0.600 mmol, 1.50 당량), Cs₂CO₃ (455.00 mg, 1.000 mmol, 2.50 당량) 및 톨루엔(12 mL), 2G-Xantphos-Pd 전촉매 (11.00 mg, 0.004 mmol, 0.01 당량) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 110℃에서 18시간 동안 교반한 후, 그 반응 혼합물을 수조를 사용하여 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 125mg(조질)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]벤조에이트가 무색 오일로 수득되었다.
- [0529] 50-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]벤조에이트 (30.00 mg, 0.050 mmol, 1.00 당량), 4 N NaOH (1.00 mL), EtOH (5.00 mL) 및 디옥산 (5.00 mL) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 용액의 pH 값을 HCl (4 mol/L)을 사용해서 pH 2-3으로 조정하고, 생성된 용액을 2x20 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 다음 생성된 혼합물을 고염수 20 mL로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 그 결과 20 mg(Y=68.3%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]벤조산이 무색 오일로 수득되었다.
- [0530] 50-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]벤조산 (20.00 mg, 0.034 mmol, 1.00 당량), 3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠설포아미드 (12.00 mg, 0.038 mmol, 1.10 당량), EDCI (13.00 mg, 0.068 mmol, 2.00 당량), DMAP (9.00 mg, 0.068 mmol, 2.00 당량) 및 DCM (5.00 mL) 그리고 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 10 mL의 물로 희석하였다. 다음 생성된 용액을 2x20 mL의 디클로로메탄으로 추출하고 유기층을 합하였고, 생성된 혼합물을 고염수 10 mL로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 하기 조건 하에서 조 생성물을 Prep-HPLC를 사용해서 정제하였다: * 컬럼: Xbridge Prep C18 컬럼, * 입자 크기: 5um인 19*150mm, * 이동상: A는 물(10mM NH₄HCO₃ 0.05% 암모니아 포함), B는 ACN, 8분 내에 20-45%의 B 구배, * 유량: 20mL/분, * 검출기: UV 220nm 파장 이용 그리고 수집된 용액을 진공 농축하여 CH₃CN을 제거하고 생성된 용액을 동결건조에 의해 건조시켰다. 그 결과 7 mg(Y=23.2%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠설포닐]-2-[2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]벤즈아미드를 노란색 고체로 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-108-0: (ES, m/z): M+1=884, R.T= 2.065분(DMSO, 300ppm): 11.86 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.63- 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.38 (m, 3H), 7.06 - 7.09 (m, 3H), 6.65 - 6.72 (m, 2H), 6.46 - 6.57 (m, 2H), 4.26 -4.28 (m, 2H), 3.86 - 3.90 (m, 2H), 3.53- 3.60 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.17 (s, 4H), 2.73-2.78 (m, 2H), 2.19 -2.28 (m, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.85 (s, 2H), 1.65 -1.74 (m, 2H), 1.42 (s, 2H), 1.12 -1.38 (m, 4H), 0.98 (s, 6H).
- [0531] **화합물 3-10:** 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12,12-디플루

오로-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-(3-니트로-4-[[[(옥산-4-일)메틸]아미노]벤젠설포닐]벤즈아미드]의 제조

[0532] **N-(2,2-디플루오로-3-히드록시프로필)-4-메틸벤젠-1-술폰아미드의 합성:** 40-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 3-아미노-2,2-디플루오로프로판-1-올 (1 g, 9.002 mmol, 1 당량), DCM (10 mL), Et₃N (1.37 g, 13.539 mmol, 1.50 당량) 및 TsCl (1.72 g, 9.002 mmol, 1.0 당량) 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:2)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 600 mg (25.13%)의 N-(2,2-디플루오로-3-히드록시프로필)-4-메틸벤젠-1-술폰아미드가 백색 고체로 수득되었다. ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.76- 7.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.35 - 7.32 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.04- 5.00 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).

[0533] N-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-2,2-디플루오로프로필]-4-메틸벤젠-1-술폰아미드의 합성: 10 mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (2.60 g, 7.530 mmol, 1.00 당량), N-(2,2-디플루오로-3-히드록시프로필)-4-메틸벤젠-1-술폰아미드 (2 g, 7.539 mmol, 1 당량) 및 디옥산 (20 mL, 236.082 mmol, 31.31 당량). 그리고 NaH (453 mg, 11.3 mmol, 1.5 당량, 60%)를 0℃에서 조금씩 첨가한 후, 생성된 용액을 90℃에서 밤새 동안 교반한 다음, 그 생성된 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:5)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 N-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-2,2-디플루오로프로필]-4-메틸벤젠-1-술폰아미드가 무색 오일로 수득 되었다. LC-MS(ES, *m/z*): M+1=590.

[0534] 12,12-디플루오로-10-(4-메틸벤젠설포닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1,3(7),5,8-테트라엔의 합성: 100-mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: N-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-2,2-디플루오로프로필]-4-메틸벤젠-1-술폰아미드 (2.4 g, 4.064 mmol, 1 당량), 2-(2-메틸프로파노일)시클로헥산-1-온 (0.14 g, 0.832 mmol, 0.20 당량), CuI (0.15 g, 0.813 mmol, 0.2 당량), Cs₂CO₃ (2.65 g, 8.128 mmol, 2 당량) 및 DMSO (25 mL, 351.964 mmol, 86.61 당량) 그리고 생성된 용액을 120℃에서 밤새 교반한 후 생성된 용액을 50 mL H₂O 및 50 mL EA로 희석하였다. 고체를 여과하였다. 그 후 생성된 용액을 에틸 아세테이트 3x50 mL로 추출한 뒤 유기층을 고염수 3x50 mL로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 1.5 g (72.42%)의 12,12-디플루오로-10-(4-메틸벤젠설포닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1,3(7),5,8-테트라엔이 노란색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.37(s, 1H), 7.42-7.39 (m, 3H), 7.16-7.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.61-6.60(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.58(s, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[0535] 12,12-디플루오로-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 나프탈렌 (2.26 g, 17.660 mmol, 6 당량), DME (20 mL, 206.633 mmol, 70.21 당량) 및 Na (0.65 g, 28.255 mmol, 9.6 당량). 그리고 생성된 용액을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 후, 그 생성된 용액을 40 mL의 둥근 바닥 플라스크에 첨가한 후 다음 물질도 첨가하였다: 12,12-디플루오로-10-(4-메틸벤젠설포닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔 (1.5 g, 2.943 mmol, 1 당량) 및 THF (20 mL, 246.860 mmol, 83.87 당량) 다음 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였고, NH₄Cl 10 mL를 첨가하여 반응을 종료시켰다. 그리고 생성된 용액을 농축된 에틸 아세테이트 3x50 mL로 추출하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 0.5 g (47.79%)의 12,12-디플루오로-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 백색 고체로 수득되었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.34-7.28 (m, 1H), 7.25-7.23(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.37-6.36(m, 1H), 5.58-5.53(m, 2H), 4.57-4.48 (m, 2H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.59-3.52 (m, 2H), 1.30-1.28 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[0536] 메틸 4-클로로-2-(12,12-디플루오로-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트의 합성: 8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음

물질을 첨가하였다: 메틸 2-브로모-4-클로로벤조에이트 (210.56 mg, 0.844 mmol, 1.5 당량), 12,12-디플루오로-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔 (200 mg, 0.563 mmol, 1 당량), 피리딘-2-카복실산 (13.85 mg, 0.113 mmol, 0.2 당량), DMSO (5 mL), Cs₂CO₃ (549.97 mg, 1.688 mmol, 3 당량) 및 CuI (21.43 mg, 0.113 mmol, 0.2 당량) 그리고 생성된 용액을 130℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 10 mL의 물을 첨가하여 반응을 종료시켰다. 생성된 용액을 3x20 mL의 농축된 에틸 아세테이트로 추출하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:10)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 180 mg (46.40%)의 메틸 4-클로로-2-(12,12-디플루오로-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트가 백색 고체로 수득되었다. LC-MS (ES, m/z): M+1=524

[0537]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(12,12-디플루오로-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트의 합성: 8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-클로로-2-(12,12-디플루오로-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트 (180.00 mg, 0.343 mmol, 1.00 당량), 1-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진 (131.44 mg, 0.412 mmol, 1.2 당량), 톨루엔 (3.00 mL), Cs₂CO₃ (335.74 mg, 1.030 mmol, 3 당량) 및 tBuXPhos Pd G3 전촉매 (27.29 mg, 0.034 mmol, 0.1 당량) 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 100 mg의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(12,12-디플루오로-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트가 백색 고체로 수득되었다. LC-MS (ES, m/z): M+1=806.4

[0538]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12,12-디플루오로-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성: 40-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(12,12-디플루오로-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트 (100 mg, 0.124 mmol, 1당량), TBAF (648.41 mg, 2.480 mmol, 20 당량), THF (10 mL) 및 에탄-1,2-디아민 (149.04 mg, 2.480 mmol, 20 당량) 그리고 생성된 용액을 70℃에서 12시간 동안 교반한 후 생성된 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 50 mg (59.63%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12,12-디플루오로-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트를 백색 고체로 수득되었다. LC-MS(ES, m/z): M+1=676.3

[0539]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12,12-디플루오로-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산의 합성: 8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12,12-디플루오로-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트 (50 mg, 0.074 mmol, 1 당량), 디옥산 (1 mL), MeOH (1 mL), H₂O (1 mL) 및 NaOH (17.74 mg, 0.444 mmol, 6.00 당량) 그리고 생성된 용액을 70℃에서 12시간 동안 교반한 후 용액의 pH 값을 HCl (1 mol/L)로 6으로 조정하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 20 mg (40.85%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12,12-디플루오로-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산이 백색 고체로 수득되었다. H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.70-7.63 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.03-6.93 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.67-6.63 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.64-3.47 (m, 3H), 3.40-3.31 (m, 4H), 2.88 (s, 1H), 2.42-2.27 (m, 5H), 2.10-2.07 (m, 3H), 1.38-1.26 (m, 8H), 1.25-1.24 (m, 2H), 1.02 (s, 6H), 1.42 (m, 2H), 0.88-0.85 (m, 2H).

[0540]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12,12-디플루오로-14-옥사-

2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-(3-니트로-4-[(옥산-4-일)메틸]아미노)벤젠술포닐)벤즈아미드의 합성: 8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12,12-디플루오로-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산 (20.00 mg, 0.030 mmol, 1.00 당량), 3-니트로-4-[(옥산-4-일)메틸]아미노)벤젠-1-설포아미드 (11.43 mg, 0.036 mmol, 1.2 당량), DCM (3 mL), DMAP (14.76 mg, 0.121 mmol, 4 당량) 및 EDCI (11.58 mg, 0.060 mmol, 2 당량) 그리고 생성된 용액을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 하기의 조건(Waters-2767) 하에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다: * 컬럼: X-bridge RP18, * 입자 크기: 5 μm인 19 x 100mm, * 이동상: 물 중 0.03% 암모니아 (0.03% NH₄HCO₃ & NH₄OH) 및 CH₃CN (6분 내에 32% CH₃CN에서 최대 52%로 구배), * 검출기: UV 254 nm 파장 이용 그 결과 11.5 mg (39.68%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12,12-디플루오로-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-(3-니트로-4-[(옥산-4-일)메틸]아미노)벤젠술포닐)벤즈아미드가 백색 고체로 수득되었다. LC-MS-0: (ES, m/z): M+1=961.47¹H-NMR-0(300MHz, d-DMSO, ppm): δ 11.01 (s, 1H), 8.34-8.33 (d, J =3.0 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 6.82-6.80 (m, 3H), 6.02 (s, 1H), 3.86-3.51 (m, 7H), 3.39-3.17 (m, 5H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.24-2.20 (m, 6H), 2.00 (s, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.30 (s, 1H), 0.95 (s, 6H).

[0541] **화합물 3-11:** N-(4-[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노)-3-니트로벤젠술포닐)-4-(4-[[2-(4-히드록시페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 제조

[0542] **4-([(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠-1-설포아미드의 합성:** 100mL 둥근 바닥 플라스크에 4-플루오로-3-니트로벤젠-1-설포아미드(1.43 g, 0.007 mmol, 1 당량), 1-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메탄아민 히드로클로라이드 (1 g, 6.510 mmol, 1 당량), THF (30 mL), Cs₂CO₃ (8.48 g, 0.026 mmol, 4 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 유조에서 50℃에서 밤새 교반하고, 여과하여 고체를 수집하였다. 고체를 감압하에 오븐에서 건조시켰다. 그 결과 1.82g(88.10%)의 4-([(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠-1-설포아미드를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS(ES, m/z): M+1=318

[0543] **2-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]옥시]프로필]이소인돌-1,3-디온의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 1,000-mL의 3구 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (53.50 g, 154.944 mmol, 1 당량)이어서 2-(3-히드록시프로필)이소인돌-1,3-디온 (31.80 g, 154.944 mmol, 1 당량)을 조금씩 첨가하였다. 여기에 디옥산 (500.00 mL), NaH (9.30 g, 232.415 mmol, 1.50 당량, 60%)을 첨가하고, 생성된 용액을 80℃에서 4시간 동안 교반한 후 반응 혼합물을 물/얼음 빙조에서 냉각시켰다. 그리고 500 mL AcOH/얼음/물을 첨가하여 반응을 종료시키고, 생성된 용액을 2x500 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 생성된 혼합물을 3 x 500 mL의 고염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:10)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 58 g (70.56%)의 2-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]옥시]프로필]이소인돌-1,3-디온이 무색 오일로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=554

[0544] **3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]옥시]프로판-1-아민의 합성:** 500-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 2-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]옥시]프로필]이소인돌-1,3-디온 (58.00 g, 109.332 mmol, 1.00 당량), EtOH (300.00 mL) 및 NH₂NH₂H₂O (68.42 g, 1093.321 mmol, 10 당량, 80%) 그리고 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 농축하고, 다음 200 mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 그리고 생성된 용액을 2x500 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 후 생성된 혼합물을 2x300 mL의 고염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:2)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 37.5 g (85.66%)의 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]옥시]프로판-1-아민이 노란 오일로 수득되었다.

[0545] **4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성:** 1000-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]옥시]프로판-1-아민 (37.50 g, 93.658 mmol, 1.00 당

량), 톨루엔 (500.00 mL), t-BuONa (27.00 g, 280.947 mmol, 3.00 당량) 및 BrettPhos Pd G3 (4.25 g, 4.688 mmol, 0.05 당량) 그리고 생성된 용액을 110℃에서 4시간 동안 교반한 후 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 16.1 g (53.81%)의 갈색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=320

[0546]

4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9)
16.1g(53.81%), 2,5,7-테트라엔의 합성: 500-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 (46.95 g, 88.268 mmol, 2 당량), 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔 (14.10 g, 44.134 mmol, 1.00 당량), Cs₂CO₃ (43.14 g, 132.403 mmol, 3 당량), 톨루엔 (300 mL) 및 xantphos Pd (2136.10 mg, 2.205 mmol, 0.207 mmol, 0.05 equiv)그 후 생성된 용액을 100℃에서 6시간 동안 교반한 후 생성된 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 35 g (102.93%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트가 갈색 조질 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=770

[0547]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산의 합성: 1,000-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트 (35.00 g, 34.523 mmol, 1.00 당량, 76%), 디옥산 (200 mL), MeOH (200 mL), H₂O (100 mL) 및 NaOH (11.05 g, 276.270 mmol, 8.00 당량) 그리고 생성된 용액을 70℃에서 밤새도록 교반한 후 생성된 혼합물을 농축시켰다. 다음 물 100 mL를 첨가하여 반응을 중단하고, 용액의 pH 값은 AcOH로 6으로 조정하였다. 여과하여 고체를 수집하였다. 그 결과 31 g (118.70%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산이 백색 조질 고체로 수득되었다. LC-MS (ES, *m/z*): M+1=756

[0548]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2-(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드의 합성: 250-mL 및 2000-mL 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-[[2-(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포나미드 (13.00 g, 40.980 mmol, 1 당량), 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산 (31.00 g, 40.980 mmol, 1.00 당량), DCM (1200.00 mL), DMAP (20.03 g, 163.921 mmol, 4 당량) 및 EDCI (15.71 g, 81.961 mmol, 2 당량) 그리고 생성된 용액을 30℃에서 5일 동안 교반한 후에 500 mL의 물을 첨가하여 반응을 종료시켰다. 그런 다음 생성된 용액을 2x300 mL의 디클로로메탄으로 추출한 후 생성된 혼합물을 3x500 mL의 고염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 17 g (39.29%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2-(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=1056

[0549]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2-(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드 및 N-(4-[[2-(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-4-(4-[[2-(4-히드록시페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 합성: 250-mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2-(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-

2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라테카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드 (17.00 g, 16.102 mmol, 1.00 당량), THF (100 mL), TBAF (84.20 g, 322.035 mmol, 20.00 당량) 및 에탄-1,2-디아민 (19.35 g, 322.043 mmol, 20 당량) 그리고 생성된 용액을 70℃에서 3일 동안 교반한 후 200 mL의 물을 첨가하여 반응을 종료시켰다. 이어서 생성된 용액을 에틸 아세테이트 3x100 mL로 추출하였고, 생성된 혼합물을 3 x 100 mL의 고염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물은 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0:1-1:0)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용되었다. 그 결과 200 mg (1.37%)의 N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]-4-(4-[[2-(4-히드록시페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라테카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드가 백색 고체로 수득되었다. ¹H NMR-200 (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.29 (s, 1H), 12.05 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.72-6.70 (m, 2H), 6.15 (d, *J* = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 4.98-4.94 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.96-3.94 (m, 2H), 3.91-3.76 (m, 3H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.21 (s, 4H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 6H), 1.98 (s, 4H), 1.43-1.39 (m, 2H), 0.95 (s, 6H).

[0550] **화합물 3-12:** 2-[7-아미노-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)벤즈아미드의 제조

[0551] **5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민의 합성:** 1,000-mL 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 6-플루오로피리딘-2-아민 (30 g, 267.601 mmol, 1 당량), CH₃CN (500 mL) 및 NBS (52 g, 292.161 mmol, 1.09 당량) 그리고 생성된 용액을 25℃에서 6시간 동안 교반하였고, 그 후 생성된 용액을 1,000 mL의 물로 희석하였다. 그런 다음 생성된 용액을 3x500 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합한 후, 그 생성된 혼합물을 2 x 2,000 mL의 고염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 조 생성물이 5:1의 비율로 PE:EA로부터 재결정화되었다. 여과하여 고체를 수집하였다. 그 결과 33 g (64.56%)의 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민이 백색 고체로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, ppm) δ 7.61 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H).

[0552] **터트-부틸 N-(5-브로모-6-플루오로피리딘-2-일)카바메이트의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 500-mL의 3구 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민 (10.00 g, 52.355 mmol, 1.00 당량) 및 THF (100.00 mL) 그리고 0℃에서 교반하면서 NaHMDS (42.00 mL, 84.000 mmol, 1.60 당량)를 방울로 첨가하였고 그 생성된 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그 후 0℃에서 여기에 Boc₂O (11.47 g, 52.555 mmol, 1.00 당량)를 첨가한 후 이어서 생성된 용액을 25℃에서 밤새도록 교반한 다음, NH₄Cl 수용액을 첨가하여 반응을 종료시켰다. 생성된 용액을 3x300 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 2 x 1,000 mL의 고염수로 세척하였고, 그 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 8.7 g (57.08%)의 터트-부틸 N-(5-브로모-6-플루오로피리딘-2-일)카바메이트가 백색 고체로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 10.23 (s, 1H), 8.17 - 8.11 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

[0553] **터트-부틸 N-[5-브로모-6-[3-(1,3-디옥소이소인돌-2-일)프로폭시]피리딘-2-일]카르바메이트의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 3구 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 2-(3-히드록시프로필)이소인돌-1,3-디온 (6.53 g, 31.821 mmol, 1.10 당량) 및 THF (100.00 mL)이어서 NaH (1.74 g, 43.504 mmol, 1.51 당량, 60%)를 0℃에서 조금씩 첨가하였고, 생성된 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 여기에 0℃에서 터트-부틸 N-(5-브로모-6-플루오로피리딘-2-일)카바메이트 (8.40 g, 28.854 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였으며 생성된 용액을 오일 염수에서 70℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 다음 수성 NH₄Cl을 첨가하여 반응을 중지시키고, 생성된 용액을 3x200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1x1000 mL 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 그리고 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:4)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 10.9 g (79.31%)의 터트-부틸 N-[5-브로모-6-[3-(1,3-디옥소이소인돌-2-일)프로폭시]피리딘-2-일]카바메이트가 백색 고체로 수득되었다. ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.72 (s, 1H), 7.94 - 7.71 (m, 5H), 7.27

(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.33 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 3.76 (t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 2.07(p, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 1.46 (s, 9H).

[0554] **터트-부틸 N-[6-(3-아미노프로폭시)-5-브로모피리딘-2-일]카바메이트의 합성:** 250-mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 터트-부틸 N-[5-브로모-6-[3-(1,3-디옥소이소인돌-2-일)프로폭시]피리딘-2-일]카르바메이트 (5.00 g, 10.497 mmol, 1.00 당량), EtOH (50.00 mL) 및 $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (6.60 g, 105.600 mmol, 10.06 당량, 80%) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 50℃에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 500mL의 물로 희석시켰다. 생성된 용액을 3x200mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1x1000 ml 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)이 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 3.4 g (93.55%)의 터트-부틸 N-[6-(3-아미노프로폭시)-5-브로모피리딘-2-일]카바메이트가 노란색 고체로 수득되었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 7.87 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 4.35 (t, $J = 6.4\text{ Hz}$, 2H), 2.67 (t, $J = 6.7\text{ Hz}$, 2H), 1.77 (p, $J = 6.5\text{ Hz}$, 2H), 1.47 (s, 9H)

[0555] **터트-부틸 N-[1H,2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-7-일]카바메이트의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 100-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 터트-부틸 N-[6-(3-아미노프로폭시)-5-브로모피리딘-2-일]카바메이트 (3.40 g, 9.820 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (40.00 mL), t-BuONa (2.84 g, 29.552 mmol, 3.01 당량) 및 Xphos Pd G3 (702.00 mg, 0.829 mmol, 0.08 당량) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 1.11 g (42.60%)의 터트-부틸 N-[1H,2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-7-일]카바메이트가 노란색 고체로 수득되었다. ^1H -NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 9.19 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H), 5.26 (t, $J = 3.2\text{ Hz}$, 1H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.06 (td, $J = 5.8, 3.1\text{ Hz}$, 2H), 1.87 (p, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H), 1.44 (s, 9H).

[0556] **메틸 2-[7-[(터트-부톡시카르보닐)아미노]-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 40-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 (956.33 mg, 1.798 mmol, 1.80 당량), 톨루엔 (10.00 mL), 터트-부틸 N-[1H,2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-7-일]카바메이트 (265.00 mg, 0.999 mmol, 1.00당량), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (206.78 mg, 0.200 mmol, 0.20 당량), 크산트포스 (231.17 mg, 0.400 mmol, 0.40 당량) 및 Cs_2CO_3 (976.31 mg, 2.996 mmol, 3.00 당량)생성된 용액을 유조에서 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 그리고 생성된 용액은 200mL의 물로 희석시켰다. 생성된 용액을 3x50mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1x300mL의 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 430 mg (60.10%)의 메틸 2-[7-[(터트-부톡시카르보닐)아미노]-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS(ES, m/z): $M+1=716$

[0557] **2-[7-[(터트-부톡시카르보닐)아미노]-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조산의 합성:** 40mL 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 2-[7-[(터트-부톡시카르보닐)아미노]-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 (300.00 mg, 0.419 mmol, 1.00 당량), MeOH (5.00 mL) 및 디옥산 (5.00 mL), NaOH (4M, 1.00 mL) 그리고 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 4시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 용액의 pH 값을 HCl (2 mol/L)을 사용해서 6-7로 조정하고, 생성된 용액을 3x50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1x300 ml의 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(2:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 190 mg (64.60%)의 2-[7-[(터트-부톡시카르보닐)아미노]-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조산이 노란색 오일로 수득되었다. LC-MS(ES, m/z): $M+1=702$

[0558] **터트-부틸 N-[1-[5-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]카르바모일]페닐]-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-7-일]카바메이트의 합성:** 40mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 2-[7-[(터트-부톡시카르보닐)아미노]-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조산 (180.00 mg, 0.256 mmol, 1.00 당량), DCM (5.00 mL), 4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포나미드 (81.40 mg, 0.257 mmol, 1.00 당량), EDCI (99.00 mg, 0.516 mmol, 2.01 당량) 및 DMAP (125.00 mg, 1.023 mmol, 3.99 당량) 생성된 용액을 유조에서 30℃에서 밤새 교반하고, 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물은 디클로로메탄/에틸 아세테이트 (5% CH₃OH 포함) (4:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용시켰다. 그 결과 120 mg (46.75%)의 터트-부틸 N-[1-[5-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]카르바모일]페닐]-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-7-일]카르바메이트가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS(ES, *m/z*): M+1=1001

[0559] 2-[7-아미노-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]벤즈아미드의 합성: 8-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 터트-부틸 N-[1-[5-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]카르바모일]페닐]-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-7-일]카바메이트 (120.00 mg, 0.120 mmol, 1.00 당량), 1,4-디옥산 (3.00 mL) 중 HCl (가스) 그리고 생성된 용액은 25℃에서 4시간 동안 교반되던 후 생성된 혼합물은 진공 농축하였다. 용액의 pH 값은 NH₃·H₂O (28%)를 사용해서 pH 7로 조정하였다. 하기 조건 (Prep-HPLC-006) 하에서 조 생성물을 Prep-HPLC를 사용해서 정제하였다: * 컬럼: X Bridge Shield RP18 OBD 컬럼, * 입자 크기: 5μm, 19*150mm, * 이동상: 물 (0.05% NH₃·H₂O) 및 CH₃CN (40% 상 B에서 7분 내에 최대 70%), * 검출기: UV 254/220 nm
그 결과 4.1 mg (3.80%)의 2-[7-아미노-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS(ES, *m/z*): M+1=901, ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.85 (s, 1H), 8.73- 8.47 (m, 2H), 7.81 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.69 - 6.42 (m, 3H), 5.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.88 - 3.73 (m, 3H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.59 - 3.33 (m, 6H), 3.15 (s, 4H), 2.75 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 2.22 (d, *J* = 16.2 Hz, 6H), 1.99 (s, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.42 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.95 (s, 6H).

[0560] **화합물 3-13:** 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸]아미노)벤젠술포닐]-2-[13-(피리딘-2-일)-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드 염산염의 제조

[0561] **3-히드록시-3-(피리딘-2-일)프로판니트릴의 합성:** 100-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 3-옥소-3-(피리딘-2-일)프로판니트릴 (4.00 g, 27.369 mmol, 1.00 당량) 및 MeOH (40.00 mL)이어서 NaBH₄ (2.07 g, 54.739 mmol, 2.00 당량)를 0℃에서 조금씩 첨가하고, 그 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고 5 mL의 물을 첨가하여 종료시켰다. 생성된 혼합물을 농축하고, 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 2.3 g(56.72%)의 3-히드록시-3-(피리딘-2-일)프로판니트릴이 백색 고체로 수득되었다. LC-MS-1: (ES, *m/z*): 149.1 [M+H]⁺

[0562] **3-아미노-1-(피리딘-2-일)프로판-1-올의 합성:** 100-mL 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 3-히드록시-3-(피리딘-2-일)프로판니트릴 (2.30 g, 15.523 mmol, 1.00 당량), THF (30.00 mL)이어서 LiAlH₄ (1.18 g, 31.046 mmol, 2.00 당량)를 0℃에서 조금씩 첨가하였고, 생성된 용액을 물/얼음 염수에서 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음 3 mL의 물을 첨가하여 반응을 종료시켰다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그 결과 2.1 g(조질)의 3-아미노-1-(피리딘-2-일)프로판-1-올이 갈색 고체로 수득되었다. LC-MS-2: (ES, *m/z*): 148.2 [M+H]⁺.

[0563] **터트-부틸 N-[3-히드록시-3-(피리딘-2-일)프로판]카르바메이트의 합성:** 100-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 3-아미노-1-(피리딘-2-일)프로판-1-올 (2.00 g, 미정제), DCM (30 mL), Boc₂O (5.74 g,

26.282 mmol, 2.00 당량) 및 TEA (2.66 g, 26.287 mmol, 2.00 당량) 그리고 생성된 용액을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물은 실리카 겔 컬럼에 적용시켰고, 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 700 mg (21.11%)의 터트-부틸 N-[3-히드록시-3-(피리딘-2-일)프로필] 카르바메이트가 황백색 고체로 수득되었다. LC-MS-2: (ES, m/z): 253.1 [M+H]⁺

[0564]

갈색 오일의 터트-부틸 N-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피콜로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3-(피리딘-2-일)프로필]카바메이트의 합성: 50-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 터트-부틸 N-[3-히드록시-3-(피리딘-2-일)프로필]카르바메이트 (700.00 mg, 2.774 mmol, 1.00 당량), 디옥산 (15.00 mL), NaH (222.00 mg, 9.251 mmol, 3.33 당량) 및 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피콜로[2,3-b]피리딘 (957.94 mg, 2.774 mmol, 1.00 당량) 생성된 용액을 70℃에서 3시간 동안 교반하고, 그 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, 2 mL의 물을 첨가하여 반응을 종료시켰다. 생성된 혼합물을 농축하고, 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 600 mg (37.44%)의 터트-부틸 N-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피콜로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3-(피리딘-2-일)프로필]카바메이트가 갈색 오일로 수득되었다. LC-MS-4(ES, m/z):577.2 [M+H]⁺

[0565]

3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피콜로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3-(피리딘-2-일)프로판-1-아민의 합성: 50-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 터트-부틸 N-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피콜로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3-(피리딘-2-일)프로필]카바메이트 (600.00 mg, 1.039 mmol, 1.00 당량), CH₃CN (5.00 mL) 및 ZnBr₂ (2.34 g, 10.388 mmol, 10.00 당량) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 80℃에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물은 실리카 겔 컬럼에 적용시켰고, 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 350 mg (70.56%)의 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피콜로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3-(피리딘-2-일)프로판-1-아민이 노란색 오일로 수득되었다. LC-MS-4: (ES, m/z):477.2 [M+H]⁺

[0566]

13-(피리딘-2-일)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 50-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피콜로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3-(피리딘-2-일)프로판-1-아민 (300.00 mg, 0.628 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (5.00 mL, 0.054 mmol, 0.09 당량), BrettPhos Pd G3 (56.96 mg, 0.063 mmol, 0.10 당량) 및 t-BuONa (181.15 mg, 1.885 mmol, 3.00 당량) 생성된 용액을 오일 염수에서 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 13-(피리딘-2-일)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 갈색 고체로 수득되었다. LC-MS-6: (ES, m/z):397.2 [M+H]⁺

[0567]

밝은 노란색 오일인 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[13-(피리딘-2-일)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성: 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 8-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 13-(피리딘-2-일)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔(80.00mg, 0.202mmol, 1.00당량), 톨루엔(3.00mL, 0.033mmol, 0.16당량), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4- 클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 (128.77 mg, 0.242 mmol, 1.20 당량), Cs₂CO₃ (197.18 mg, 0.605 mmol, 3.00 당량), 크산포스 Pd 2G (17.89 mg, 0.020 mmol, 0.10 당량) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 110℃에서 3시간 동안 교반하였고, 생성된 혼합물을 농축하고, 그 후 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 75 mg (43.86%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[13-(피리딘-2-일)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트가 밝은 노란색 오일로 수득되었다. LC-MS-7 (ES, m/z):847.5 [M+H]⁺.

[0568]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[13-(피리딘-2-일)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산의 합성: 8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페

닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[13-(피리딘-2-일))-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조레이트 (80.00 mg, 0.094 mmol, 1.00 당량), MeOH (0.50 mL), 디옥산 (0.50 mL), H₂O (0.25 mL, 0.014 mmol, 0.15 당량) 및 NaOH (15.10 mg, 0.378 mmol, 4.00 당량)생성된 용액을 유조에서 70℃에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그리고 생성된 용액을 2 mL의 H₂O로 희석하였고 그 용액의 pH 값을 AcOH로 pH 6으로 조정함 다음, 생성된 용액을 농축된 디클로로메탄 3x2 mL로 추출하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리시켰다. 그 결과 60 mg(76.26%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[13-(피리딘-2-일))-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산이 백색 고체로 수득되었다. LC-MS-8 (ES, m/z):833.4 [M+H]⁺

[0569]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-((옥산-4-일메틸)아미노)벤젠술포닐]-2-[13-(피리딘-2-일))-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 합성: 8-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[13-(피리딘-2-일))-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산 (20.00 mg, 0.024 mmol, 1.00 당량), 3-니트로-4-((옥산-4-일메틸)아미노)벤젠설포아미드 (7.57 mg, 0.024 mmol, 1.00 당량), DCM (1.00 mL), EDCI (9.20 mg, 0.048 mmol, 2.00 당량) 및 DMAP (5.86 mg, 0.048 mmol, 2.00 당량) 그리고 생성된 용액을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)이 포함된 Prep-TLC로 정제하였다. 그 결과 17 mg (62.65%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-((옥산-4-일메틸)아미노)벤젠설포닐]-2-[13-(피리딘-2-일))-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS-8 (ES, m/z):1130.7 [M+H]⁺

[0570]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-((옥산-4-일메틸)아미노)벤젠설포닐]-2-[13-(피리딘-2-일))-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드 염산염의 합성: 8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-((옥산-4-일메틸)아미노)벤젠설포닐]-2-[13-(피리딘-2-일))-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드 (15.00 mg), THF (2M, 1.00 mL) 중 TBAF 및 에탄-1,2-디아민 (0.25 mL)생성된 용액을 유조에서 70℃에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)이 포함된 Prep-TLC로 정제하였다. 하기 조건 하에서 조 생성물을 Prep-HPLC를 사용해서 정제하였다: * 컬럼: Xbridge Prep C18 OBD 컬럼, * 입자 크기: 5 um인 19*150mm, * 이동상: A는 물 중 0.1% HCl, B는 ACN, * 구배: 7.9분 내에 6-95%의 B 구배, * 유량: 20 mL/분, * 검출기: UV 220nm 파장 이용그 결과 3.2 mg (23.8%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-((옥산-4-일메틸)아미노)벤젠설포닐]-2-[13-(피리딘-2-일))-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드 염산염이 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS-0 (ES, m/z): 1000.5 [M-HCl+H]⁺, ¹H NMR-0 (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.81 (s, 1H), 8.62-8.57 (m, 1H), 8.42-8.25 (m, 1H), 8.01-8.75 (m, 3H), 7.45-7.34 (m, 3H), 7.18-7.10 (m, 1H), 7.05-6.88 (m, 3H), 6.83-6.55 (m, 3H), 6.27-6.17 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.13-3.90 (m, 3H), 3.82-3.33 (m, 10H), 3.24-3.02 (m, 2H), 2.70-2.48 (m, 2H), 2.43-2.31 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.96-1.8 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.46-1.20 (m, 6H), 1.01 (d, J = 2.1 Hz, 6H)

[0571]

화합물 3-14: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐)-2-[13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드 염산염의 제조:

[0572]

메틸 6-아미노-3-브로모-5-요오도피리딘-2-카르복실레이트의 합성: 500-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 6-아미노-3-브로모피리딘-2-카르복실레이트 (20.00 g, 86.562 mmol, 1.00 당량), HOAc (200.00 mL) 및 TFA (10.00 mL)이어서 NIS (29.35 g, 130.453 mmol, 1.51 당량)를 25℃에서 조금씩 첨가한 후,

생성된 용액을 25℃에서 밤새 교반하였다. 그리고 생성된 용액을 2000 mL의 물로 희석하였고, 다음 생성된 용액을 3x500 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합한 후, 그 생성된 혼합물을 2 x 2000 mL의 고염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 조 생성물을 1:1의 비율로 PE:EA로부터 재결정화하였다. 여과하여 고체를 수집하였다. 그 결과 메틸 6-아미노-3-브로모-5-요오도피리딘-2-카르복실레이트 25.8 g (83.50%)를 빨간색 고체로 수득되었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*, ppm) δ 8.14 (s, 1H), 5.21 (br, 2H), 3.99 (s, 3H).

[0573] **메틸 6-아미노-3-브로모-5-(2-에톡시에테닐)피리딘-2-카르복실레이트의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 500-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 6-아미노-3-브로모-5-요오도피리딘-2-카르복실레이트 (24.00 g, 67.237 mmol, 1.00 당량), 2-(2-에톡시에테닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (26.50 g, 133.791 mmol, 1.99 당량), *i*-PrOH (300 mL), K_3PO_4 (42.60 g, 200.691 mmol, 2.98 당량), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.50 g, 6.681 mmol, 0.10 당량) 및 루포스 (3.13 g, 6.708 mmol, 0.10 당량) 그 생성된 용액을 유조에서 30℃에서 밤새 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 메틸 6-아미노-3-브로모-5-(2-에톡시에테닐)피리딘-2-카르복실레이트 10.7 g (52.85%)가 갈색 오일로 수득되었다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*, ppm) δ 8.10 (s, 0.5H), 7.57 (s, 0.5H), 6.90 (d, J = 12.6 Hz, 0.5H), 6.41 (d, J = 7.1 Hz, 0.5H), 3.97 (s, 3H).

[0574] **메틸 5-브로모-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-카르복실레이트의 합성:** 250-mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 6-아미노-3-브로모-5-(2-에톡시에테닐)피리딘-2-카르복실레이트 (10.70 g, 35.532 mmol, 1.00 당량), MeOH (100.00 mL) 및 농축 HCl (20.00 mL, 12 N) 그리고 생성된 용액을 25℃에서 밤새 교반하였고, 생성된 혼합물을 진공 농축하고, 용액의 pH 값을 NaOH (2 mol/L)로 pH 7로 조정했다. 여과하여 고체를 수집하였다. 그 결과 메틸 5-브로모-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-카르복실레이트 9 g (99.30%)가 갈색 고체로 수득되었다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*, ppm) δ 11.60 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.69 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H)

[0575] **메틸 5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-카르복실레이트의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 5-브로모-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-카르복실레이트 (9.00 g, 35.284 mmol, 1.00 당량) 및 DMF (100.00 mL)이어서 0℃에서 NaH (2.83 g, 70.757 mmol, 2.01 당량, 60%)를 조금씩 첨가하였고, 그 생성된 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 여기에 SEM-Cl (8.82 g, 52.903 mmol, 1.50 당량)을 0℃에서 첨가한 후 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음 500 mL의 물을 첨가하여 반응을 종료시켰다. 그리고 생성된 용액을 2x200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였고, 그 생성된 혼합물은 1 x 500 mL의 고염수로 세척되었다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 8.2 g (60.31%)의 메틸 5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-카르복실레이트가 노란색 오일로 수득되었다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*, ppm) δ 8.17 (s, 1H), 7.50 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.60- 3.45 (m, 2H), 0.99 - 0.88 (m, 2H), -0.05 (s, 9H).

[0576] **(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)메탄올의 합성:** 250-mL 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-카르복실레이트 (5.00 g, 12.976 mmol, 1.00 당량) 및 THF (50.00 mL)이어서 LAH (990.00 mg, 26.084 mmol, 2.01 당량)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 그리고 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반한 후 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 를 첨가하여 반응을 종료시킨 후 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 (5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)메탄올 1.7 g (36.67%)이 밝은 노란색으로 수득되었다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*, ppm) δ 8.10 (s, 1H), 7.36 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.63- 3.50 (m, 2H), 0.98 - 0.88 (m, 2H), -0.05 (s, 9H).

[0577] **에틸 2-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)메톡시]아세테이트의 합성:** 100-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: (5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)메탄올 (1.70 g, 4.758 mmol, 1.00 당량) 및 THF (20.00 mL)이어서 NaH (669.00 mg, 16.727 mmol, 3.52 당량, 60%)를 0℃에서 조금씩 첨가하였고, 생성된 용액을 0℃에서 30분 동안 교반한 후 여기

에 에틸 브로모아세테이트 (2.38 g, 14.251 mmol, 3.00 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 70℃에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이어서 200 mL의 수성 NH₄Cl을 첨가하여 반응을 종료시켰고, 생성된 용액을 2x100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 그 생성된 혼합물은 1 x 500 mL의 고염수로 세척되었다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 1.7 g (80.58%)의 에틸 2-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)메톡시]아세테이트가 노란색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, ppm) δ 8.10 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 1.34 - 1.27 (m, 3H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), -0.05 (s, 9H).

[0578]

2-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)메톡시]아세트아미드의 합성: 50-mL 압력 탱크 반응기에 다음 물질을 첨가하였다: 에틸 2-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)메톡시]아세테이트 (1.70 g, 3.834 mmol, 1.00 당량) 및 MeOH (20.00 mL) 중 NH₃(g) 생성된 용액을 오일 염수에서 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 조 생성물이 5:1의 비율로 PE:EA로부터 재결정화되었다. 여과하여 고체를 수집하였다. 그 결과 1.2 g (75.53%)의 2-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)메톡시]아세트아미드가 백색 고체로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, ppm) δ 8.13 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.64 - 3.46 (m, 2H), 1.03 - 0.85 (m, 2H), -0.04 (s, 9H).

[0579]

4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔 -11-원의 합성: 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 100-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 2-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)메톡시]아세트아미드(1.20g, 2.896mmol, 1.00당량), 디옥산 (20.00 mL), 메틸[2-(메틸아미노)에틸]아민 (256.00 mg, 2.904 mmol, 1.00 당량), CuI (553.00 mg, 2.904 mmol, 1.00 당량) 및 K₂CO₃ (1.20 g, 8.683 mmol, 3.00 당량) 그리고 생성된 용액은 오일 염수에서 밤새도록 100℃로 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 527 mg (54.57%)의 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-11-온이 백색 고체로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, ppm) δ 8.65 (br, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.66 - 3.45 (m, 2H), 0.98 - 0.87 (m, 2H), -0.04 (s, 9H).

[0580]

4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 100-mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔 (527.00 mg, 1.580 mmol, 1.00 당량), THF (10.00 mL) 및 LAH (150.00 mg, 3.952 mmol, 2.50 당량) 그리고 생성된 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반한 후 Na₂SO₄ · 10H₂O를 첨가하여 반응을 종료시킨 다음 그 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 350 mg (69.32%)의 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS (ES, *m/z*): M+1=320

[0581]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트의 합성: 40-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 (1.16 g, 2.181 mmol, 1.99 당량), 톨루엔 (20.00 mL), 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔 (350.00 mg, 1.096 mmol, 1.00 당량), Cs₂CO₃ (1.07 g, 3.284 mmol, 3.00 당량) 및 Xantphos Pd 2G (146.00 mg, 0.165 mmol, 0.15 당량) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 110℃에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 하기 조건(IntelFlash-1) 하에서 조 생성물을 Flash-Prep-HPLC를 사용해서 정제하였다: * 컬럼: C18 역상 컬럼 * 이동상: 물(0.01% TFA) 및 CH₃CN, 구배:

15분 내에 20%의 CH₃CN에서 80%로 구배, * 유량: 80 mL/분, * 검출기: UV 254/220 nm 파장 이용 그 결과 150 mg (17.77%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트가 노란색 오일로 수득되었다. LC-MS(ES, *m/z*): M+1=770

[0582]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산의 합성: 100-mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트 (150.00 mg, 0.195mmol, 1.00당량), MeOH (5.00 mL), 디옥산 (5.00 mL) 및 NaOH (1.00 mL, 4.000 mmol, 20.55 당량) 그리고 생성된 용액을 유조에서 70 °C에서 4시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 용액의 pH 값을 HCl (2 mol/L)을 사용해서 pH 6-7로 조정하고, 생성된 용액을 3x50mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 그리고 생성된 혼합물을 1 x 200 mL의 고염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 100 mg (67.90%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산이 밝은 노란색 오일로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=756

[0583]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드의 합성: 40-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산 (100.00 mg, 0.132 mmol, 1.00 당량), DCM (5.00 mL), 4-[[2(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포나미드 (42.00 mg, 0.132 mmol, 1.00 당량), EDCI (51.00 mg, 0.266 mmol, 2.01 당량) 및 DMAP (64.00 mg, 0.524 mmol, 3.96 당량) 생성된 용액을 유조에서 30°C에서 밤새 교반하고, 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물은 디클로로메탄/에틸 아세테이트(1:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용시켰다. 그 결과 50 mg (35.83%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다.

[0584]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐)-2-[13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드 염산염의 합성: 40-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드 (50.00 mg, 0.047 mmol, 1.00 당량), 1.0 M TBAF/THF (5.00 mL) 및 에틸렌디아민(100.00 mg, 1.664 mmol, 35.13 당량) 생성된 용액을 오일 염수에서 70°C에서 3.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 그리고 생성된 용액은 100 mL의 H₂O로 희석한 후 생성된 용액을 3x30 mL의 디클로로메탄을 사용해서 추출하고 유기층을 합하였다. 그리고 생성된 혼합물을 1 x 200 mL의 고염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 그리고 잔류물은 디클로로메탄/에틸 아세테이트 (10% MeOH 포함) (1:1)를 사용하여 Prep-TLC로 정제했다. 하기 조건 하에서 생성물을 Prep-HPLC를 사용해서 정제하였다: * 컬럼: SunFire Prep C18, * 입자 크기: 5um인 19*150mm, * 이동상: 물 (0.1% FA 함유) 및 CH₃CN (15분 내에 20%에서 최대 85%로 구배), * 유량: 15 mL/min, * 검출기: UV 254/220 nm의 파장 이용수집된 용액은 진공 농축하여 CH₃CN을 제거하고 그 생성된 용액을 동결건조해서 건조시켰다(농축 HCl(1방울) 첨가). 그 결과 4.5 mg (9.88%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐)-2-[13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드 염산염이 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS (ES, *m/z*): M+1=925 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.80 (s, 1H), 11.22 (s,

1H), 10.71 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 8.62 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.55 - 7.21 (m, 5H), 7.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.98 - 6.58 (m, 4H), 6.13 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.03- 3.46 (m, 17H), 3.13 (d, $J = 30.4$ Hz, 2H), 2.78 (q, $J = 11.2, 10.0$ Hz, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.46 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.23 (s, 2H), 0.97 (s, 6H).

[0585] **화합물 3-15:** 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]-2-[7-(메틸아미노)-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]벤즈아미드 염산염의 제조

[0586] **터트-부틸 N-(5-브로모-6-플루오로피리딘-2-일)-N-메틸카바메이트의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음을 첨가하였다: 터트-부틸 N-(5-브로모-6-플루오로피리딘-2-일)카바메이트 (3.30 g, 11.336 mmol, 1.00 당량) 및 DMF (50.00 mL)이후 NaH (570.00 mg, 14.251 mmol, 1.26 당량, 60%)를 0℃에서 조금씩 첨가하였고, 그 생성된 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 여기에 0℃에서 CH₃I (1.86 g, 13.104 mmol, 1.16 당량)를 첨가한 후 그 생성된 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음 500 mL의 수성 NH₄Cl을 첨가하여 반응을 종료시켰다. 그리고 생성된 용액을 2x200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였고, 생성된 혼합물을 1x1000ml 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 3.48 g (100.61%)의 터트-부틸 N-(5-브로모-6-플루오로피리딘-2-일)-N-메틸카바메이트가 백색 고체로 수득되었다. LC-MS (ES, m/z): M-t-Bu+1=249

[0587] **터트-부틸 N-[5-브로모-6-[3-(1,3-디옥소이소인돌-2-일)프로폭시]피리딘-2-일]-N-메틸카바메이트의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250 mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음을 첨가하였다: 2-(3-히드록시프로필)이소인돌-1,3-디온 (2.58 g, 12.572 mmol, 1.10 당량) 및 THF (40.00 mL)이어서 0℃에서 NaH (687.00 mg, 17.177 mmol, 1.50 equiv, 60%)를 조금씩 첨가하고 생성된 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 여기에 0℃에서 터트-부틸 N-(5-브로모-6-플루오로피리딘-2-일)-N-메틸카바메이트 (3.49 g, 11.437 mmol, 1.00 당량)를 추가한 후 생성된 용액을 오일 염수에서 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 다음 500 mL의 수성 NH₄Cl을 첨가하여 반응을 중지시키고, 그리고 생성된 용액을 2x200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였고, 생성된 혼합물을 1x1000 mL 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 4.2 g (74.89%)의 터트-부틸 N-[5-브로모-6-[3-(1,3-디옥소이소인돌-2-일)프로폭시]피리딘-2-일]-N-메틸카바메이트가 백색 고체로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 7.90- 7.78 (m, 5H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.09 (p, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)

[0588] **터트-부틸 tert-부틸 N-[6-(3-아미노프로폭시)-5-브로모피리딘-2-일]-N-메틸카바메이트의 합성:** 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 터트-부틸 N-[5-브로모-6-[3-(1,3-디옥소이소인돌-2-일)프로폭시]피리딘-2-일]-N-메틸카바메이트 (4.20 g, 8.565 mmol, 1.00 당량), EtOH (50.00 mL) 및 N₂H₄·H₂O (5.37 g, 85.909 mmol, 10.03 당량, 80%) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 50℃에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 500mL의 물로 희석시켰다. 그리고 생성된 용액을 2x200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였고, 생성된 혼합물을 1x1000 mL 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 그 결과 3.02 g (97.87%)의 터트-부틸 N-[6-(3-아미노프로폭시)-5-브로모피리딘-2-일]-N-메틸카바메이트가 노란색 오일로 수득되었다. LC-MS (ES, m/z): M+1=360

[0589] **터트-부틸 N-메틸-N-[1H,2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-7-일]카바메이트의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 100-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음을 첨가하였다: 터트-부틸 N-[6-(3-아미노프로폭시)-5-브로모피리딘-2-일]-N-메틸카바메이트 (3.00 g, 8.328 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (30.00 mL), Xphos Pd G3 (600.00 mg, 0.709 mmol, 0.09 당량) 및 t-BuONa (2.41 g, 25.077 mmol, 3.01 당량) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 터트-부틸 N-메틸-N-[1H,2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-7-일]카바메이트 1 g (42.99%)가 갈색 고체로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.47

(t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 6.1, 4.8$ Hz, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.89 (p, $J = 5.7$ Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)

[0590]

메틸 2-[7-[(tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노]-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트의 합성: 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 40-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: tert-부틸 N-메틸-N-[1H,2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-7-일]카바메이트 (500.00 mg, 1.790 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (20.00 mL), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 (1.71 g, 3.215 mmol, 1.80 당량), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (369.00 mg, 0.356 mmol, 0.20 당량) 및 크산트포스 (414.00 mg, 0.715 mmol, 0.40 당량), Cs_2CO_3 (1.75 g, 5.371 mmol, 3.00 당량) 생성된 용액을 유조에서 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 1.1 g (84.14%)의 메틸 2-[7-[(tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노]-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS (ES, m/z): $M+1=730$

[0591]

2-[7-[(tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노]-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조산의 합성: 100-mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 2-[7-[(tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노]-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 (700.00 mg, 0.958 mmol, 1.00 당량), 디옥산 (5.00 mL), MeOH (5.00 mL) 및 NaOH (1.00 mL, 4.000 mmol, 4.17 당량) 그리고 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 4시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 그리고 생성된 용액은 100 mL의 물로 희석시켰다. 용액의 pH 값을 HCl (2 mol/L)을 사용해서 6-7로 조정하고, 생성된 용액을 3x100mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물은 1 x 500 mL의 고염수로 세척되었다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 조 생성물은 1:10의 비율로 EtOAc:PE로부터 재결정화되었다. 여과하여 고체를 수집하였다. 그 결과 415 mg (60.45%)의 2-[7-[(tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노]-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조산이 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS(ES, m/z): $M+1=716$

[0592]

tert-부틸 N-[1-[5-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[[4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]카르바모일]페닐]-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-7-일]-N-메틸카바메이트의 합성: 40-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 2-[7-[(tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노]-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조산 (200.00 mg, 0.279 mmol, 1.00 당량), DCM (5.00 mL), 4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]아미드 (89.00 mg, 0.280 mmol, 1.00 당량), EDCI (108.00 mg, 0.563 mmol, 2.02 당량) 및 DMAP (137.00 mg, 1.121 mmol, 4.02 당량) 그 생성된 용액을 유조에서 30℃에서 밤새 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)이 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 120 mg (42.32%)의 tert-부틸 N-[1-[5-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[[4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]카르바모일]페닐]-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-7-일]-N-메틸카바메이트가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS(ES, m/z): $M+1=1015$

[0593]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]-2-[7-(메틸아미노)-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1-일]벤즈아미드 염산염의 합성: 50-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: tert-부틸 N-[1-[5-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[[4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]카르바모일]페닐]-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-7-일]-N-메틸카바메이트 (120.00 mg, 0.118 mmol, 1.00 당량) 및 1,4-디옥산 (5.00 mL) 중 HCl(가스) 그리고 생성된 용액은 25℃에서 4시간 동안 교반되던 후 생성된 혼합물은 진공 농축하였다. 용액의 pH 값은 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 로 pH 8로 조정하고, 하기의 조건(Prep-HPLC-006) 하에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다: * 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, * 입자 크기: 5 μm 인 19 x 150mm, * 이동상: 물 (0.05% FA) 및 ACN (7분 내에 40%의 B상에서 70%의 B상으로 구배, * 검출기:

UV 254/220 nm 파장 이용수집된 용액은 진공 농축하여 CH₃CN을 제거하고 그 생성된 용액을 동결건조해서 건조시켰다(농축 HCl(1방울) 첨가). 그 결과 20 mg (18.49%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2-(2S)-1,4-옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-[7-(메틸아미노)-2H,3H,4H-피리도[2,3-b][1, 4]옥사제핀-1-일]벤즈아미드 염산염이 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS (ES, m/z): M-HCl+1=915, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.95 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93- 7.76 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.59 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.08 - 3.06 (m, 19H), 2.73 (s, 5H), 2.41 (s, 2H), 2.01 (d, J = 21.8 Hz, 4H), 1.47 (s, 2H), 0.97 (s, 6H).

[0594] **화합물 3-16:** 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3S 또는 3R)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술포닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드 & 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3R 또는 3S)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진 -7-일술포닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 제조

[0595] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3S)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술포닐]-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드(추정)의 합성: 8-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산 (25.00 mg, 0.033 mmol, 1.00 당량), (3S)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술포나미드 (11.35 mg, 0.033 mmol), 1.00 당량), EDCI (12.67 mg, 0.066 mmol, 2.00 당량), DMAP (12.11 mg, 0.099 mmol, 3.00 당량) 및 DCM (1.00 mL) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 35℃에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)이 포함된 Prep-TLC로 정제하였다. 그 결과 22 mg (61.53%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3S) 22 mg(61.53%))-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술포닐]-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS (ES, m/z): 1081 [M+H]

[0596] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3S)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술포닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 합성: 8-mL의 바이알에 다음의 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3S)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술포닐]-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드 (20.00 mg, 0.018 mmol, 1.00 당량), 에탄-1,2-디아민 (0.20 mL) 및 THF 중 TBAF (1 mL, 2 M) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 70℃에서 48시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그리고 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (10:1)을 사용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 그 후 하기 조건으로 조 생성물을 Prep-HPLC를 사용해서 정제하였다: * 칼럼: X Bridge Prep C18 OBD, * 입자 크기: 5 um의 19*150 mm, * 이동상, A: 물 중 0.1% NH₃-H₂O; B: ACN, * 구배: 7.9분에 6%에서 85%의 B로 구배, * 유량: 20 ml/분; * 검출기, 220 nm 그 결과 6 mg (34.11%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3S)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술포닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS (ES, m/z): 951.4 [M +H] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 12.22 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.76-6.72 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.10-3.90 (m, 4H), 3.78-3.20 (m, 9H), 2.85 (s, 2H), 2.45-2.14 (m, 6H), 2.03 (s, 2H), 1.90-1.32 (m, 10H), 0.96(s, 6H)

[0597] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3R)-5-니트로-3-(옥산-

4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술포닐]-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드의 합성: 8-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산 (25.00 mg, 0.033 mmol, 1.00 당량), (3R)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-술포나미드 (11.35 mg, 0.033 mmol, 1.00 당량), EDCI (12.67 mg, 0.066 mmol, 2.00 당량), DMAP (12.11 mg, 0.099 mmol, 3.00 당량) 및 DCM (1.00 mL) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 35℃에서 14 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)이 포함된 Prep-TLC로 정제하였다. 그 결과 20 mg (55.94%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3R)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술포닐]-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS (ES, m/z): 1081 [M+H]

[0598]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3R)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술포닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드의 합성: 8-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3R)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술포닐]-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드 (18.00 mg, 1 당량), 에탄-1,2-디아민 (0.20 mL) 및 THF 중 TBAF (1 mL, 2M) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 70℃에서 48시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그리고 잔류물은 디클로로메탄/메탄올(10:1)을 사용하는 Prep-TLC로 정제하였고, 하기 조건 하에서 조 생성물을 Prep-HPLC를 사용해서 정제하였다: * 컬럼: Xbridge Prep C18 OBD 컬럼, * 입자 크기: 5um인 19*150mm, * 이동상: A는 물 중 0.1% NH₃-H₂O, B는 ACN, * 구배: 7.9분 내에 6-80%의 B 구배, * 유량: 20 mL/분, * 검출기: UV 220 nm 파장 이용 그 결과 7 mg (44.21%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3R)-5-니트로-3-(옥산-4-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술포닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS-PH-PHNW-4-141-0: (ES, m/z): 951.4 [M +H] ¹H NMR- PH-PHNW-4-141-0 (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 12.23 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, z, 2H), 6.77-6.71 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.10-3.90 (m, 4H), 3.78-3.20(m, 9H), 2.45-2.13 (m, 6H), 2.03 (s, 2H), 1.89 -1.37 (m, 10H), 0.98 (s, 6H).

[0599]

화합물 3-17: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3S 또는 3R)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술포닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드 & 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3R 또는 3S)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술포닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드의 제조

[0600]

(2R)-1,4-디옥산-2-카르브알데히드의 합성: 500-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: (2S)-1,4-디옥산-2-일메탄올 (30.00 g, 253.953 mmol, 1.00 당량), CH₃CN (250.00 mL) 및 IBX (120.89 g, 431.724 mmol, 1.70 당량) 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 4시간 동안 교반하고, 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그 결과 30 g (조질)의 (2R)-1,4-디옥산-2-카르브알데히드가 무색 오일로 수득되었다. H-NMR-1: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9.66 (s, 1H), 4.12-3.77 (m, 7H).

[0601]

2-아미노-2-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]아세토니트릴의 합성: 500-mL의 압력 탱크 반응기에 다음 물질을 첨가하였다: (2R)-1,4-디옥산-2-카르브알데히드 (30.00 g, 258.362 mmol, 1.00 당량) NH₃/ MeOH(7M) (300.00 mL)이어서 TMSCN (38.40 g, 387.071 mmol, 1.50 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르 (3:1)를 사용해서 용리시켰다. 그 수집된 분획을 합하고 농축하였다. 그 결과 (2S)-2-아미노-2-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]아세토니트릴 18 g (49.01%)가 노란색 오일로 수득되었다. LCMS-2 (ES, m/z): M+1: 143.

- [0602] **아미노((2S)-1,4-디옥산-2-일)아세트산의 합성:** 100-mL의 둥근 바닥 플라스크에 2-아미노-2-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]아세트니트릴 (18.00 g, 126.620 mmol, 1.00 당량), NaOH(4M) (40.00 mL)그 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 밤새 교반하였다. 용액의 pH 값을 HOAc로 6으로 조정하고,여과하여 고체를 수집하였다. 고체를 감압하에 오븐에서 건조시켰다. 그 결과 아미노((2S)-1,4-디옥산-2-일)아세트산 8.8 g (43.13%)이 백색 고체로 수득되었다. LCMS-3 (ES, m/z): M+1: 162.
- [0603] **2-아미노-2-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]에탄올의 합성:** 250-mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 아미노((2S)-1,4-디옥산-2-일)아세트산 (8.80 g, 54.605 mmol, 1.00 당량) 및 THF (120.00 mL, 1.664 mmol, 0.03 당량)이어서 LiAlH₄ (6.22 g, 163.883 mmol, 3.00 당량)를 0℃에서 여러 배치로 첨가한 후, 그 생성된 용액을 오일 염수에서 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 그 후 12 g의 Na₂SO₄ · 10H₂O를 첨가하여 반응을 종료시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그 결과 4.5 g (55.99%)의 2-아미노-2-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]에탄올이 백색 고체로 수득되었다. LCMS-4 (ES, m/z): M+1: 148
- [0604] **3-브로모-4-([1-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-2-히드록시에틸]아미노)-5-니트로벤젠설포나미드의 합성:** 250-mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 3-브로모-4-클로로-5-니트로벤젠설포나미드 (4.00 g, 12.677 mmol, 1.00 당량), CH₃CN (120.00 mL), DIEA (6.55 g, 0.051 mmol, 4 당량) 및 2-아미노-2-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]에탄올 (4.48 g, 0.030 mmol, 2.4 당량)생성된 용액을 80℃로 유조에서 48시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고,다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(9:1)를 사용해서 용리시켰다. 그 수집된 분획을 합하고 농축하였다. 그 결과 3.2 g (59.22%)의 3-브로모-4-([1-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-2-히드록시에틸]아미노)-5-니트로벤젠설포나미드가 노란색 고체로 수득되었다. LCMS-5 (ES, m/z): M-1: 424
- [0605] **(3S 또는 3R)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-술폰아미드& (3R 또는 3S)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-술폰아미드의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 100-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 3-브로모-4-([1-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-2-히드록시에틸]아미노)-5-니트로벤젠설포나미드 (1.00 g, 2.346 mmol, 1.00 당량), 디옥산 (40.00 mL), Cs₂CO₃ (1911.01mg, 5.865 mmol, 2.50 당량) 및 t-BuXPhos Pd G3 (186.05 mg, 0.235 mmol, 0.10 당량)생성된 용액을 100℃로 유조에서 8시간 동안 교반하고,이어서 40 mL의 물을 첨가하여 반응을 종료시켰다. 생성된 용액은 3x40 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 그 후 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 용리시켰다. 그 수집된 분획을 합하고 농축하였다. 하기 조건에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다. 컬럼, X-bridge RP18; 이동 상, 물 중 0.05% 암모니아와 CH₃CN(5분에 45% CH₃CN에서 최대 60%); 검출기, UV 254nm. 그 결과 20 mg (2.47%)의 (3S 또는 3R)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-술폰아미드가 노란색 고체로 수득되었고, 40 mg (4.94%)의 (3R 또는 3S)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-술폰아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS-6: (ES, m/z): M-1:344
- [0606] **4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3S 또는 3R)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술폰닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라테카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 합성:** 8-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라테카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산 (18.13 mg, 0.029 mmol, 1 당량), (3S 또는 3R)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-술폰아미드 (10.00 mg, 0.029mmol, 1.00당량), DCM (3.00 mL), EDCI (11.10 mg, 0.058 mmol, 2.00 당량) 및 DMAP (14.15 mg, 0.116 mmol, 4.00 당량)생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고,하기 조건에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다. 컬럼, X-bridge RP18; 이동 상, 물 중 0.05% 암모니아와 CH₃CN(5분에 45% CH₃CN에서 최대 60%); 검출기, UV 254nm. 그 결과 3.2 mg (11.59%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3S 또는 3R)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-7-일술폰닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라테카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS-0: (ES, m/z): M+1: 953¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, ppm) δ 12.09 (d, *J* = 26.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35(s, 2H),7.16 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 6.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.25 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.00- 3.37 (m, 14H), 3.31 (s, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.63

(s, 2H), 2.32 (d, $J = 35.6$ Hz, 5H), 2.08 (d, $J = 25.8$ Hz, 2H), 1.48(s, 1H), 1.28 (s, 2H), 1.01 (s, 6H).

[0607]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3R 또는 3S)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조사진-7-일술포닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 합성: 8-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산 (18.13 mg, 0.029 mmol, 1 당량), (3S 또는 3S)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조사진-7-일술포나미드 (10.00 mg, 0.029 mmol, 1.00 당량), DCM (3.00 mL), EDCI (11.10 mg, 0.058 mmol, 2.00 당량) 및 DMAP (14.15 mg, 0.116 mmol, 4.00 당량) 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 하기 조건에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다. 컬럼, X-bridge RP18; 이동 상, 물 중 0.05% 암모니아와 CH₃CN(5분에 45% CH₃CN에서 최대 60%); 검출기, UV 254nm. 그 결과 3.1mg(11.23%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[(3R 또는 3S)-3-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조사진-7-일술포닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS-0: (ES, m/z): $M+1$: 953¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, ppm) δ 12.05 (d, $J = 29.4$ Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 6.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.25 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.15 - 3.44 (m, 16H), 3.31 (s, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.32 (d, $J = 37.5$ Hz, 4H), 2.08 (d, $J = 25.3$ Hz, 2H), 1.50 (s, 4H), 1.28 (s, 1H), 1.01 (s, 6H).

[0608]

화합물 3-30:
(R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드의 합성

[0609]

50-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메탄올(5 mL) 중 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드 (15 mg, 0.015 mmol, 1.00 당량)의 용액하기 조건(SHIMADZU LC-20AT) 하에서 생성된 용액을 Chiral-Prep-HPLC를 사용해서 정제하였다: * 컬럼: CHIRALPAK ID-3, * 입자 크기: 3 μ m인 4.6*50 mm, * 이동상: A는 n-헥산/DCM=5/1, B는 EtOH/MeOH=1/1, * 검출기: PDA 그 결과 2.5 mg(33%)의 (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1$ =991, R,T= 1.61분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)을 사용해서 이루어졌다. Shimadzu LCMS 2020, 50*3.0 Agilent Poroshell HPH-C18, * 입자 크기: 2.7 μ m, * 용리액 A: 물(0.05% 암모니아수), * 용리액 B: 아세토니트릴, * 7.0분 내에 5% 아세토니트릴에서 95% 아세토니트릴로의 선형 구배, * 오븐 온도: 40 °C, * 유량: 1.5 mL/min. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 11.43 (ds, 1H), 9.99 (ds, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.40 (ds, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.02-6.93 (m, 3H), 6.71-6.64 (m, 3H), 6.27 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.05-3.15 (m, 23H), 2.70-2.35 (m, 7H), 2.03 (s, 3H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 3H), 1.00 (s, 6H).

[0610]

화합물 3-31:
(S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드의 합성

[0611]

50-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메탄올 (5 mL) 중 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드 (15 mg, 0.015 mmol, 1.00 당량)의 용액하기 조건(SHIMADZU LC-20AT) 하에서 생성된 용액을 Chiral-Prep-HPLC를 사용해서 정제하였다: * 컬럼: CHIRALPAK ID-3, * 입자 크기: 3 μ m인 4.6*50 mm, * 이동상: A는 n-헥산/DCM=5/1, B는 EtOH/MeOH=1/1, * 검출기: PDA 그 결과 2.5 mg (33%)의 (S)-4-

(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸))-3,4-디히드로-2H-피롤로 [3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=991$, R_T= 1.61분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)을 사용해서 이루어졌다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 Agilent Poroshell HPH-C18, 2.7 μ m; 용리액 A: 물(0.05% 암모니아수); 용리액 B: 아세토니트릴; 7.0분에 5% 아세토니트릴에서 95% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40 °C; 유속: 1.5 mL/분. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 11.43 (ds, 1H), 9.99 (ds, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.40 (ds, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.02-6.93 (m, 3H), 6.71-6.64 (m, 3H), 6.27 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.05-3.15 (m, 23H), 2.70-2.35 (m, 7H), 2.03 (s, 3H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 3H), 1.00 (s, 6H).

[0612] **화합물 3-32:** 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[13,13-디플루오로-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-(4-[(2R)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노)-2-니트로벤젠술포닐)벤즈아미드 염산염의 제조

[0613] **1-브로모-3,3-디에톡시-1,1-디플루오로프로판의 합성:** 250-mL의 밀봉된 튜브에 다음 물질을 첨가하였다: 에톡시 에텐 (14.40 g, 199.703 mmol, 1.00 당량), EtOH (80.00 mL), 디브로모디플루오로메탄 (62.85 g, 0.300 mmol, 1.5 당량), Na₂S₂O₄ (52.15 g, 0.300 mmol, 1.5 당량) 및 NaHCO₃ (50.33 g, 0.599 mmol, 3 당량) 생성된 용액을 유조에서 60°C에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 물/얼음 200 mL를 첨가하여 반응을 종로시켰다. 생성된 용액을 3x200 mL의 석유 에테르로 추출하였다. 생성된 혼합물을 2 x 100 mL의 물로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 그 결과 12 g (24.32%)의 1-브로모-3,3-디에톡시-1,1-디플루오로프로판이 노란색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.82 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.7-3.55 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 2H), 2.83 (td, J = 14.7, 5.1 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

[0614] **에틸 3-브로모-3,3-디플루오로프로파노에이트의 합성:** 250-mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 1-브로모-3,3-디에톡시-1,1-디플루오로프로판 (12.00 g, 48.567 mmol, 1.00 당량), DCM (120.00 mL), m-CPBA (11.73 g, 0.068 mmol, 1.4 당량) 및 H₂SO₄ (0.10 g, 0.001 mmol, 0.02 당량) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 55°C에서 밤새 교반한 후, 고체를 여과하였다. 그리고 용액의 pH 값을 NaHCO₃ (5 mol/L)로 pH 8로 조정하였다. 그리고 생성된 용액을 2x120 mL의 디클로로메탄을 사용해서 추출한 후용액을 진공 농축시켰다. 그 결과 에틸 3-브로모-3,3-디플루오로프로파노에이트 8 g (75.90%)이 밝은 노란색 오일로 수득되었다.

[0615] **5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-올의 합성:** 100-mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (3.00 g, 8.688 mmol, 1.00 equiv), NMP (50.00 mL) 및 H₂O (5.00 mL), KOH (1.46 g, 0.026 mmol, 3 당량) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 135°C에서 3시간 동안 교반한 후, 다음 50mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 다음 생성된 용액을 4x50 mL의 에틸 아세테이트를 사용해서 추출하고 진공 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 용리시켰다. 그 수집된 분획을 합하고 농축하였다. 그 결과 5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-올 1.5 g (50.29%)가 백색 고체로 수득되었다. LCMS (ES, m/z): $M+1$: 343/345.

[0616] **에틸 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3,3-디플루오로프로파노에이트의 합성:** 50-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-올 (1.02 g, 2.971 mmol, 1.00 당량), DMF (10.00 mL), TEA (0.75 g, 0.007 mmol, 2.5 당량), 에틸 3-브로모-3,3-다이플루오로프로파노에이트 (0.64 g, 0.003 mmol, 1 당량) 그리고 생성된 용액을 0°C 내지 실온에서 밤새 교반한 후, 다음 20mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 그 생성된 용액을 3x20 mL의 에틸 아세테이트를 사용해서 추출하고 농축시켰다. 그 후 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용시키고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)를 사용해서 용리시켰다. 그 수집된 분획을 합하고 농축하였다. 그 결과 1.6 g (112.33%)의 에틸 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3,3-디플루오로프로파노에이트가 노란색 오일로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1$: 479/481

[0617] **3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3,3-디플루오로프로판-1-올의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 100-mL의 3구 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하

였다: 에틸 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3,3-디플루오로프로판오에이트 (1.60 g, 3.338mmol, 1.00 당량), THF (20.00 mL), LiAlH₄ (0.51 g, 0.013 mmol, 4 당량) 그리고 그 생성된 용액을 -78 내지 -30℃에서 2시간 동안 교반한 다음 20 mL의 물을 첨가하여 반응을 종료시킨 후, 고체를 여과하였다. 그 생성된 용액을 3x20 mL의 에틸 아세테이트를 사용해서 추출하고 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:4)로 용리시킨 후, 그 수집된 분획을 합하고 진공 농축시켰다. 그 결과 900 mg (61.66%)의 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3,3-디플루오로프로판-1-올이 밝은 노란색 오일로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1:437/439

[0618] **3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3,3-디플루오로프로필 메탄술포네이트의 합성:** 100-mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3,3-디플루오로프로판-1-올 (900.00 mg, 2.058 mmol, 1.00 당량), DCM (20.00 mL), TEA (624.69 mg, 6.173 mmol, 3 당량) 및 메탄설포닐 클로라이드 (259.27 mg, 2.26 mmol, 1.10 당량) 그리고 생성된 용액을 0℃ 내지 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 다음 20mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 그 생성된 용액을 3x20 mL의 에틸 아세테이트를 사용해서 추출하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 용리시켰다. 그 수집된 분획을 합하고 진공 농축시켰다. 그 결과 1 g (94.28%)의 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3, 3-디플루오로프로필 메탄술포네이트가 노란색 오일로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1:515/517

[0619] **3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3,3-디플루오로프로판-1-아민의 합성:** 50-mL의 밀봉된 튜브에 다음 물질을 첨가하였다. 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3,3-디플루오로프로필 메탄술포네이트 (1.00 g, 1.94 mmol, 1.00 당량). NH₃/MeOH (7M) (20.00 mL) 그 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 그 결과 600 mg (70.87%)의 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3,3-디플루오로프로판-1-아민이 노란색 오일로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1:436/438

[0620] **13,13-디플루오로-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 40-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3,3-디플루오로프로판-1-아민 (600.00 mg, 1.375 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (10.00 mL), t-BuONa (396.42 mg, 4.125 mmol, 3 당량) 및 XPhos Pd G3 전촉매 (116.38 mg, 0.137 mmol, 0.10 당량) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)를 사용해서 용리시켰다. 그 수집된 분획을 합하고 농축하였다. 그 결과 400 mg (81.84%)의 13,13-디플루오로-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 옅은 노란색 오일로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1:356

[0621] **메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(13,13-디플루오로-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 100-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 13,13-디플루오로-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔 (400.00 mg, 1.125 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (30.00 mL), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 (838.00 mg, 1.575 mmol, 1.40 당량), Cs₂CO₃ (1099.93 mg, 3.376 mmol, 3 당량) 및 XantPhos Pd G2 전촉매 (65.11 mg, 0.113 mmol, 0.1 당량) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 110℃에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)를 사용해서 용리시켰다. 그 수집된 분획을 합하고 농축하였다. 그 결과 400 mg (44.08%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(13,13-디플루오로-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트가 노란색 오일로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1:806

- [0622] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(13,13-디플루오로-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산의 합성: 40mL의 바이알에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(13,13-디플루오로-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트 (200.00 mg, 0.248 mmol, 1.00 당량) 및 디옥산 (2.00 mL), MeOH (2.00 mL), NaOH(4M) (0.40 mL, 1.600 mmol, 6.45 당량)그 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고,용액의 pH 값을 HCl (2 mol/L)로pH 6으로 조정한 다음, 그 생성된 용액을 진공 농축된 에틸 아세테이트 3x20 mL를 사용해서 추출하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리시켰다. 그 수집된 분획을 합하고 농축하였다. 그 결과 100 mg (508.85%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(13,13-디플루오로-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산이 백색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1:792
- [0623] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(13,13-디플루오로-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)-N-(4-[[2(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐)벤즈아미드의 합성: 50 mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(13,13-디플루오로-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산(100.00mg, 0.126mmol, 1.00당량), 4-[[2(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포나미드 (40.04 mg, 0.126 mmol, 1.00당량), DCM (20.00 mL), EDCI (48.38 mg, 0.25 mmol, 2.00 당량) 및 DMAP (61.67 mg, 0.505 mmol, 4.00 당량)생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그 후 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 용리시켰다. 그 수집된 분획을 합하고 진공 농축시켰다. 그 결과 80 mg (58.07%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(13,13-디플루오로-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)-N-(4-[[2(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐)벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1:1091.
- [0624] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[13,13-디플루오로-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-(4-[[2(2R)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-2-니트로벤젠설포닐)벤즈아미드 염산염의 합성: 8-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(13,13-디플루오로-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)-N-(4-[[2(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐)벤즈아미드 (50.00 mg, 0.046 mmol, 1.00 당량), THF (5.00 mL), TBAF (119.75 mg, 0.458 mmol, 10.00 당량) 및 에틸렌 디아민 (27.52 mg, 0.458 mmol, 10.00 당량) 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고,하기 조건 하에서 조 생성물을 Prep-HPLC를 사용해서 정제하였다: * 컬럼: X-bridge RP18 * 이동상: 물 중 0.05% HCl 및 CH₃CN (5분 내에 45%의 CH₃CN에서 60%로 구배), * 검출기: UV 254 nm 파장 이용그 결과 15.1 mg (33.04%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[13,13-디플루오로-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-(4-[[2(2R)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-2-니트로벤젠설포닐)벤즈아미드 염산염이 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1-HCl: 961.¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.68 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.60 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.28 (m, 4H), 7.24 - 7.07 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.70- 6.56 (m, 2H), 6.22 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 3.94 - 3.74 (m, 5H), 3.71 - 3.58 (m, 4H), 3.56 - 3.39 (m, 5H), 3.31 (s, 2H), 3.22 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.89 -2.67 (m, 2H), 2.35 (d, *J* = 36.3 Hz, 4H), 2.06 (s, 2H), 1.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.97 (s, 6H)
- [0625] **화합물 3-33:** 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[4-[[2(2R)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐]-2-[(13R)-13-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드(추정)의 합성

- [0626] **메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트의 합성:** 250-mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: DMA (150 mL) 중 1-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진(15.09 g, 47.32 mmol, 1.00 당량)의 용액, DIEA (12.9 g, 99.81 mmol, 2.00 당량) 및 메틸 2-브로모-4-플루오로벤조에이트 (11.6 g, 49.78 mmol, 1.00 당량). 생성된 용액을 100도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 다음 50mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 생성된 용액을 3x100mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x100mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:5)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 결과적으로 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 7g(조질)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=533, 531.
- [0627] **4-([[(2R)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠-1-설폰아미드의 합성:** 100-mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-플루오로-3-니트로벤젠-1-설폰아미드 (1.43 g, 0.007 mmol, 1 당량), 1-[(2R)-1,4-디옥산-2-일]메탄아민 염산염 (1 g, 6.510 mmol, 1 당량), THF (30 mL) 및 Cs₂CO₃ (8.48 g, 0.026 mmol, 4 당량)그 생성된 용액을 유조에서 50℃에서 밤새 교반하고,여과하여 고체를 수집하였다. 고체를 감압하에 오븐에서 건조시켰다. 그 결과 4-([[(2R)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠-1-설폰아미드 1.8 g (87.14%)가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=318, R.T= 0.740분.
- [0628] **N-(3-히드록시부틸)-4-메틸벤젠-1-설폰아미드의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-아미노부탄-2-올 염산염 (4 g, 31.847 mmol, 1 당량), DCM (40 mL) 및 TEA (3.56 g, 35.181 mmol, 1.10 당량)이어서 0℃에서 4-메틸벤젠-1-설폰닐 클로라이드 (6.08 g, 31.893 mmol, 1.00 당량)를 조금씩 첨가하였고, 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후 생성된 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 N-(3-히드록시부틸)-4-메틸벤젠-1-설폰아미드 4.4 g (56.78%)가 무색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*, ppm) δ 7.82 - 7.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.39 - 7.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.06 - 3.82 (m, 1H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
- [0629] **N-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일]옥시]부틸]-4-메틸벤젠-1-설폰아미드의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 3구 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: N-(3-히드록시부틸)-4-메틸벤젠-1-설폰아미드 (4.4 g, 18.083 mmol, 1.10 당량) 및 THF (60 mL)이어서 NaH (1.97 g, 49.255 mmol, 3.00 당량, 60%)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 후 여기에 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (5.66 g, 16.392 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 50℃에서 밤새 동안 교반하였다. 그리고 반응 혼합물을 25℃로 냉각시킨 후 NH₄Cl 500 mL를 첨가하여 반응을 종료시킨 후, 그리고 생성된 용액을 2x200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였고, 생성된 혼합물은 1 x 500 mL의 고염수로 세척되었다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 N-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일]옥시]부틸]-4-메틸벤젠-1-설폰아미드 6 g (64.37%)이 무색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*, ppm) δ 8.04 (s, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.23- 7.11 (m, 3H), 6.41 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 5.89 - 5.33 (m, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.08 -1.78 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.94 - 0.85 (m, 2H), -0.06 (s, 9H).
- [0630] **13-메틸-10-(4-메틸벤젠설폰닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: N-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일]옥시]부틸]-4-메틸벤젠-1-설폰아미드 (6 g, 10.552 mmol, 1 당량), DMSO (60 mL), 피리딘-2-카르복실산 (1.04 g, 8.448 mmol, 0.80 당량), CuI (2.41 g, 12.654 mmol, 1.20 당량) 및 K₂CO₃ (4.38 g, 31.692 mmol, 3.00 당량) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 125℃에서 2일 동안 교반하였고, 반응 혼합물을 25℃로 냉각시킨 후 생성된 용액을 500 mL의 물로 희석시켰다. 생성된 용액을 3x200mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 2 x 1,000 mL의 고염수로 세척하였고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결

과 2.8 g (54.41%)의 13-메틸-10-(4-메틸벤젠설포닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 고체 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-d, ppm) δ 8.10 (s, 1H), 7.53- 7.40 (m, 2H), 7.30 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 6.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.37 -4.23 (m, 1H), 3.94 - 3.80 (m, 1H), 3.62 - 3.36 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.89 -1.64 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.01 - 0.76 (m, 2H), -0.07 (s, 9H).

[0631]

13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: Na (793.5 mg, 34.51 mmol, 6.01 당량), 나프탈렌 (4.42 g, 34.48 mmol, 6.01 당량) 및 DME (20 mL)혼합물을 Na/나프탈렌의 형성이 완료될 때까지 실온에서 40분 동안 교반하였다. 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 또 다른 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 13-메틸-10-(4-메틸벤젠설포닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔(2.8 g, 5.741 mmol, 1 당량) 및 THF (20 mL)그런 다음 -78℃에서 상기 용액을 첨가한 후 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였고, NH₄Cl 500 mL를 첨가하여 반응을 종료시켰다. 생성된 용액을 3x200mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물은 1 x 500 mL의 고염수로 세척되었다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 1.2 g (62.67%)의 13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 노란색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 7.43- 7.26 (m, 2H), 6.27 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.14 -4.04 (m, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 3H), 3.28 - 3.10 (m, 1H), 2.95 -2.77 (m, 1H), 2.09 -1.85 (m, 1H), 1.85 -1.64 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 - 0.78 (m, 2H), -0.09 (s, 9H).

[0632]

13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 하기 조건 하에서 조 생성물 (0.5 g)을 Chiral-Prep-HPLC을 사용해서 정제하였다. * 기기명: SHIMADZU LC-20AD, * LC 매개변수, * 펌프 모드, * 이진 구배(Binary gradient), * 펌프 B의 시작 농도: 50.0%, * 총 유량: 15 mL/min, * A상: n-헥산 (0.1% DEA), * B상: 에탄올, * 컬럼명: CHIRALpak IA-3, * 길이: 50 mm, * 내부 직경: 4.6 mm, * 입자 크기: 3.0 μm, * 컬럼 온도: 25 °C, * PDA 모델: SPD-M20A, * 파장: 190 nm ~ 500 nm그 결과 220 mg (피크 1, R로 추정됨) [α]_D²⁰ = -6.78° (C=CH₂Cl₂ 중 0.129 g/100 mL, T=27°C) (13R 또는 S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 노란색 오일로 수득되었고, 230 mg (피크 2, S로 추정됨) [α]_D²⁰ = +11.84° (C=CH₂Cl₂ 중 0.106 g/100 mL, T=27°C) (13S 또는 R)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 노란색 오일로 수득되었다.

[0633]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성: 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 40-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: (13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔 (210.00 mg, 0.630 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (5.00 mL), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스]-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 (669.87 mg, 1.259 mmol, 2.00 당량), Cs₂CO₃ (1025.80 mg, 3.148 mmol, 5.00 당량) 및 Xantphos Pd 2G 전촉매 (111.70 mg, 0.126 mmol, 0.20 당량)생성된 용액을 오일 염수에서 110℃에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 240 mg (31.09%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트가 노란색 오일로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=784.

[0634] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일 메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드)의 합성: 8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트 (200 mg, 0.255 mmol, 1.00 당량), H₂O (1.00 mL), MeOH (2.00 mL), 디옥산 (2.00 mL), NaOH (61.18 mg, 1.530 mmol, 6.00 equiv).그리고 생성된 용액을 70℃에서 12시간 동안 교반한 후 생성된 혼합물을 농축시켰다. 용액의 pH 값을 HCl (1 mol/L)로 5으로 조정한 다음,여과하여 고체를 수집하였다. 그 결과 180 mg (91.64%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산이 백색 고체로 수득되었다. H-NMR (CDCl₃, 300 ppm): δ 8.17 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.00-6.79 (m, 4H), 6.35 (s, 1H), 5.70-5.67 (d, J = 9 Hz, 1H), 5.56-5.52 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.38-4.35(m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.12 (s, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.28 (s, 1H), 1.01 (s, 7H), 0.98-0.95 (m, 3H), 0.00(s, 9H).

[0635] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔1-일]메틸]이페라진-1-일)-N-[4-[[[(2R)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐]-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드)의 합성: 8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-([[(2R)-1,4-디옥산-2-일]메틸]미노)-3-니트로벤젠-1-설포아미드 (41.18 mg, 0.130 mmol, 1 당량), 4-(4-[[2-(4-클로로페닐) 4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산 (100.00 mg, 0.130 mmol, 1.00 당량), DCM (3 mL), DMAP (63.42 mg, 0.519 mmol, 4.00 당량) 및 EDCI (49.76 mg, 0.260 mmol, 2 당량) 그리고 생성된 용액을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물은 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0:1-1:0)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용되었다. 그 결과 80 mg (57.62%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔1-일]메틸]이페라진-1-일)-N-[4-([[(2R)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠설포닐]-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다.

[0636] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[4-([[(2R)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠설포닐]-2-[(13R)-13-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드)의 합성: 8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가 하였다: 4-4-[[2-(4-클로로페닐)4,4-디메틸시클로헥스1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[4-([[(2R)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠설포닐]-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드 (80.00 mg, 0.075 mmol, 1.00 당량), THF (5.00 mL), 에탄-1,2-디아민 (89.89 mg, 1.496 mmol, 20 당량) 및 TBAF (391.05 mg, 1.496 mmol, 20 당량) 그리고 생성된 용액을 70℃에서 48시간 동안 교반한 후생성된 혼합물을 농축시켰다. 하기의 조건(Waters-2767) 하에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다: * 컬럼: X-bridge RP18, * 입자 크기: 5 μm인 19 x 100mm, * 이동상: 물 중 0.03% 암모니아 (0.03% NH₄HCO₃ & NH₄OH) 및 CH₃CN (6분 내에 32% CH₃CN에서 최대 52%로 구배), * 검출기: UV 254 nm 파장 이용그 결과 25 mg (35.58%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[4-([[(2R)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠설포닐]-2-[(13R)-13-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. H-NMR: (d-DMSO, 300M Hz, ppm): δ 8.87-8.86 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.75-6.72 (m, 2H), 6.60-6.50 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.92-3.67 (m, 7H), 3.45-3.31 (m, 8H), 2.85(s, 2H), 2.38-2.25 (m, 6H), 2.09-2.03 (m, 3H), 1.71-1.69 (m, 3H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.06-0.99(m, 6H).

[0637] 화합물 3-34: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(4-플루오로옥산-4-일)메틸]아미노]-3-니트로벤젠설포닐]-2-[(13S)-13-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1 (9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드)의 합성

- [0638] **메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트의 합성:** 250-mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: DMA (150 mL) 중 1-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진(15.09 g, 47.32 mmol, 1.00 당량)의 용액, DIEA (12.9 g, 99.81 mmol, 2.00 당량) 및 메틸 2-브로모-4-플루오로벤조에이트 (11.6 g, 49.78 mmol, 1.00 당량)생성된 용액을 100도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 다음 50mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 생성된 용액을 3x100mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x100mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:5)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 결과적으로 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 7g(조질)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): *M*+1=533, 531.
- [0639] **1,6-디옥사스피로[2.5]옥탄-2-카보니트릴의 합성:** 3,000-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 옥산-4-온 (204.2 g, 2039.74 mmol, 1.1 당량), 2-클로로아세트니트릴 (140 g, 1854.30 mmol, 1 당량) 및 *t*-BuOH (200 mL) 그리고 생성된 용액을 25℃에서 30분 동안 교반한 다음, 25℃에서 40분 동안 교반하면서 터트-부탄올 (2000 mL) 중 *t*-BuOK (249.7 g, 2225.25 mmol, 1.20 당량)의 용액을 방울로 첨가하였다. 그 후 생성된 용액을 25℃에서 밤새 교반한 후 생성된 용액을 400 mL의 물로 희석한 다음 80 mL의 10% 염화수소로 반응을 종료시켰다. 그리고 생성된 혼합물을 부피의 1/3로 농축하였고, 생성된 용액을 3x800 mL의 에테르로 추출한 다음 유기층을 합한 후, 생성된 혼합물을 고염수 3000 mL로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 그 결과 1,6-디옥사스피로[2.5]옥탄-2-카르보니트릴 162 g (62.78%)가 갈색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*, *ppm*) δ 3.95 - 3.81 (m, 4H), 2.17 -2.02 (m, 1H), 1.99 -1.77 (m, 2H), 1.66 -1.54 (m, 1H).
- [0640] **2-(4-플루오로옥산-4-일)-2-히드록시아세트니트릴의 합성:** 2000 mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 1,6-디옥사스피로[2.5]옥탄-2-카보니트릴 (162 g, 1164.18 mmol, 1 당량), DCM (800 mL) 그리고 0℃에서 교반하면서 70% HF/Py (150 mL, 0.95 당량)를 방울로 첨가한 후생성된 용액을 오일 염수에서 40℃에서 밤새 교반하였다. 그 후 생성된 용액을 에틸 아세테이트 1,500 mL로 희석하고 포화 수용액 NaHCO₃에 부은 후, 추가 고체 NaHCO₃를 사용해서 버블링이 멈출 때까지 혼합물을 조심스럽게 중화했다. 그리고 생성된 용액을 2x1000 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합한 후, 생성된 혼합물을 1% 염화수소 1x3000 mL 및 고염수 1x3000 mL로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 2-(4-플루오로옥산-4-일)-2-히드록시아세트니트릴 95 g (51.27%)가 노란색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*, *ppm*) δ 4.39 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.83-3.70 (m, 2H), 2.08 -1.77 (m, 4H).
- [0641] **(4-플루오로옥산-4-일)메탄올의 합성:** 2000-mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 2-(4-플루오로옥산-4-일)-2-히드록시아세트니트릴 (95 g, 596.88 mmol, 1 당량), *i*-PrOH (1500 mL) 및 H₂O (375 mL)그 후 NaBH₄ (35 g, 925.12 mmol, 1.55 당량)를 0℃에서 조금씩 첨가하고, 그 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반한 후 100 mL의 아세톤을 첨가하여 반응을 종료시키고 추가로 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. EtOAc (200 mL)를 사용하여 고체를 세척하고, 여과된 것을 진공 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 66 g (82.43%)의 (4-플루오로옥산-4-일)메탄올이 노란색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*, *ppm*) δ 3.90- 3.70 (m, 2H), 3.62 (d, *J* = 20.6 Hz, 1H), 1.88 -1.61 (m, 2H).
- [0642] **(4-플루오로옥산-4-일)메틸 메탄설포네이트의 합성:** 2000-mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: (4-플루오로옥산-4-일)메탄올 (66 g, 491.99 mmol, 1 당량), DCM (600 mL) 및 TEA (74.7 g, 737.98 mmol, 1.5 당량) 그리고 MsCl (84.5 g, 737.66 mmol, 1.50 당량)을 0℃에서 교반하면서 방울로 첨가하였고, 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반한 후에생성된 용액을 2000 mL의 물로 희석하였다. 그리고 그 생성된 용액을 2x500 mL의 디클로로메탄으로 추출하였고, 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 진공 농축했다. 그 결과 (4-플루오로옥산-4-일)메틸 메탄설포네이트 100 g (95.77%)이노란색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4.32 (d, *J* = 21.6 Hz, 1H), 3.83- 3.49 (m, 2H), 1.92 -1.62 (m, 2H).
- [0643] **4-(아지도메틸)-4-플루오로옥산의 합성:** 2000-mL의 4구 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: (4-플루

오로옥산-4-일)메틸 메탄설포네이트 (100 g, 471.16 mmol, 1 당량), DMF (1000 mL), NaHCO₃ (93.0 g, 1107.06 mmol, 2.35 당량) 및 NaN₃ (90 g, 1384.40 mmol, 2.94 당량)를 생성된 용액을 오일 염수에서 120℃에서 밤새 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 다음 3000mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 그런 다음 생성된 용액을 3x500 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합한 후, 그 생성된 혼합물을 3x3000 mL의 고염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 그 결과 4-(아지도메틸)-4-플루오로옥산 70 g (93.34%)이 더 이상 정제가 필요 없는 노란색 오일로 수득되었다.

[0644] **1-(4-플루오로옥산-4-일)메탄아민의 합성:** 2000 mL의 압력 탱크 반응기에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(아지도메틸)-4-플루오로옥산 (70 g, 439.80 mmol, 1 당량), EtOAc (700 mL) 및 10% Pd/C (7 g, 3472.43 mmol) 그리고 플라스크를 비우고 질소로 3회 플러싱하였고, 이어서 수소(2-5 atm 압력)로 플러싱한 후, 그 생성된 용액을 25℃에서 밤새 교반한 다음 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 그 결과 52 g (조질)의 1-(4-플루오로옥산-4-일)메탄아민이 노란색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, MeOD-*d*₄, ppm) δ 3.88 - 3.69 (m, 2H), 2.76 (d, *J* = 20.5 Hz, 1H), 1.85 - 1.68 (m, 2H)

[0645] **4-[[4-(4-플루오로옥산-4-일)메틸]아미노]-3-니트로벤젠-1-설포아미드의 합성:** 2000-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 1-(4-플루오로옥산-4-일)메탄아민 (52.0 g, 390.49 mmol, 1.00 당량), THF (1000 mL), 4-플루오로-3-니트로벤젠-1-설포아미드 (86 g, 390.61 mmol, 1 당량) 및 Cs₂CO₃ (254.5 g, 781.21 mmol, 2 당량) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 50℃에서 4시간 동안 교반하였고, 생성된 용액을 3000 mL의 물로 희석하였다. 여과하여 고체를 수집하였다. 그 결과 4-[[4-(4-플루오로옥산-4-일)메틸]아미노]-3-니트로벤젠-1-설포아미드 50.6 g (38.86%)가 노란색 고체 및 수상의 일부 조 생성물로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8.58 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 3.84 - 3.70 (m, 4H), 3.59 - 3.45 (m, 2H), 1.87 - 1.66 (m, 4H).

[0646] **N-(3-히드록시부틸)-4-메틸벤젠-1-설포아미드의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-아미노부탄-2-올 염산염 (4 g, 31.847 mmol, 1 당량), DCM (40 mL) 및 TEA (3.56 g, 35.181 mmol, 1.10 당량)이어서 0℃에서 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드 (6.08 g, 31.893 mmol, 1.00 당량)를 조금씩 첨가하였고, 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후 생성된 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 N-(3-히드록시부틸)-4-메틸벤젠-1-설포아미드 4.4 g (56.78%)가 무색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*, ppm) δ 7.82 - 7.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.39 - 7.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.06 - 3.82 (m, 1H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[0647] **N-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)옥시]부틸]-4-메틸벤젠-1-설포아미드의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 3구 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: N-(3-히드록시부틸)-4-메틸벤젠-1-설포아미드 (4.4 g, 18.083 mmol, 1.10 당량) 및 THF (60 mL)이어서 NaH (1.97 g, 49.255 mmol, 3.00 당량, 60%)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 후 여기에 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (5.66 g, 16.392 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 50℃에서 밤새 동안 교반하였다. 그리고 반응 혼합물을 25℃로 냉각시킨 후 NH₄Cl 500 mL를 첨가하여 반응을 종료시킨 후, 그리고 생성된 용액을 2x200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였고, 생성된 혼합물은 1 x 500 mL의 고염수로 세척되었다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 N-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)옥시]부틸]-4-메틸벤젠-1-설포아미드 6 g (64.37%)이 무색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*, ppm) δ 8.04 (s, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.23- 7.11 (m, 3H), 6.41 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 5.89 - 5.33 (m, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.08 - 1.78 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.94 - 0.85 (m, 2H), -0.06 (s, 9H).

[0648] **13-메틸-10-(4-메틸벤젠설포닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: N-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)옥시]부틸]-4-메틸벤젠-1-설포아미드 (6 g, 10.552 mmol, 1 당량), DMSO (60 mL), 피리딘-2-카르복실

산 (1.04 g, 8.448 mmol, 0.80 당량), CuI (2.41 g, 12.654 mmol, 1.20 당량) 및 K_2CO_3 (4.38 g, 31.692 mmol, 3.00 당량) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 125℃에서 2일 동안 교반하였고, 반응 혼합물을 25℃로 냉각시킨 후 생성된 용액을 500 mL의 물로 희석시켰다. 생성된 용액을 3x200mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 2 x 1,000 mL의 고염수로 세척하였고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 2.8 g (54.41%)의 13-메틸-10-(4-메틸벤젠설폰닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 노란색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$ -d, ppm) δ 8.10 (s, 1H), 7.53- 7.40 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.37 -4.23 (m, 1H), 3.94 - 3.80 (m, 1H), 3.62 - 3.36 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.89 -1.64 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.01 - 0.76 (m, 2H), -0.07 (s, 9H).

[0649]

13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: Na (793.5 mg, 34.51 mmol, 6.01 당량), 나프탈렌 (4.42 g, 34.48 mmol, 6.01 당량) 및 DME (20 mL) 혼합물을 Na/나프탈렌의 형성이 완료될 때까지 실온에서 40분 동안 교반하였다. 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 또 다른 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 13-메틸-10-(4-메틸벤젠설폰닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔 (2.8 g, 5.741 mmol, 1 당량) 및 THF (20 mL) 다음 -78℃에서 상기 용액을 첨가한 후 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였고, NH_4Cl 500 mL를 첨가하여 반응을 종료시켰다. 생성된 용액을 3x200mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물은 1 x 500 mL의 고염수로 세척되었다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 1.2 g (62.67%)의 13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 노란색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$, ppm) δ 7.43- 7.26 (m, 2H), 6.27 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.14 -4.04 (m, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 3H), 3.28 - 3.10 (m, 1H), 2.95 -2.77 (m, 1H), 2.09 -1.85 (m, 1H), 1.85 -1.64 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.88 - 0.78 (m, 2H), -0.09 (s, 9H).

[0650]

13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 하기 조건 하에서 조 생성물 (0.5 g)을 Chiral-Prep-HPLC을 사용해서 정제하였다. * 기기명: SHIMADZU LC-20AD, * LC 매개변수, * 펌프 모드, * 이진 구배(Binary gradient), * 펌프 B의 시작 농도: 50.0%, * 총 유량: 15 mL/min, * A상: n-헥산 (0.1% DEA), * B상: 에탄올, * 컬럼명: CHIRALpak IA-3, * 길이: 50 mm, * 내부 직경: 4.6 mm, * 입자 크기: 3.0 μm, * 컬럼 온도: 25 °C, * PDA 모델: SPD-M20A, * 파장: 190 nm ~ 500 nm 그 결과 220 mg (피크 1, R로 추정됨) [*a*] = -6.78° (*C*=CH₂Cl₂ 중 0.129 g/100 mL, *T*=27°C)의 (13R 또는 S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 노란색 오일로 수득되었고, 230 mg (피크 2, S로 추정됨) [*a*] = +11.84° (*C*=CH₂Cl₂ 중 0.106 g/100 mL, *T*=27°C)의 (13S 또는 R)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 노란색 오일로 수득되었다.

[0651]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성: 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 40-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: (13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔 (210.00 mg, 0.630 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (5.00 mL), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 (669.87 mg, 1.259 mmol, 2.00 당량), Cs_2CO_3 (1025.80 mg, 3.148 mmol, 5.00 당량) 및 Xantphos Pd 2G 전촉매 (111.70 mg, 0.126 mmol, 0.20 당량) 생성된 용액을 오일 염수에서 110℃에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리

카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 240 mg (31.09%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트가 노란색 오일로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): *M*+1=784.

[0652]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산의 합성: 8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트 (200 mg, 0.255 mmol, 1.00 당량), H₂O (1.00 mL), MeOH (2.00 mL), 디옥산(2.00 mL) 및 NaOH (61.18 mg, 1.530 mmol, 6.00 당량) 그리고 생성된 용액을 70℃에서 12시간 동안 교반한 후 생성된 혼합물을 농축시켰다. 용액의 pH 값을 HCl (1 mol/L)로 pH 5으로 조정한 다음, 여과하여 고체를 수집하였다. 그 결과 180 mg (91.64%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산이 백색 고체로 수득되었다. H-NMR: (CDCl₃, 300 ppm): δ 8.17 (s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.00-6.79 (m, 4H), 6.35 (s, 1H), 5.70-5.67 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5.56-5.52 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.38-4.35(m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.12 (s, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.28 (s, 1H), 1.01 (s, 7H), 0.98-0.95 (m, 3H), 0.00(s, 9H).

[0653]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[4-플루오로옥산-4-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠술포닐)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 합성: 8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산 (100.00 mg, 0.130 mmol, 1.00 당량), 4-[[4-플루오로옥산-4-일]메틸]아미노-3-니트로벤젠-1-설폰아미드 (43.26 mg, 0.130 mmol, 1.00 당량), DCM (3 mL), DMAP (63.42 mg, 0.519 mmol, 4.00 당량) 및 EDCI (49.76 mg, 0.260 mmol, 2.00 당량) 그리고 생성된 용액을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물은 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0:1-1:0)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용되었다. 그 결과 80 mg (56.77%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[4-플루오로옥산-4-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠술포닐)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다.

[0654]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[4-플루오로옥산-4-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠술포닐)-2-[(13S)-13-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 합성: 8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[4-플루오로옥산-4-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠술포닐)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드 (80.00 mg, 0.074 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL), TBAF (385.28 mg, 1.474 mmol, 20 당량) 및 에탄-1,2-디아민 (88.56 mg, 1.474 mmol, 20.00 당량) 그리고 생성된 용액을 70℃에서 48시간 동안 교반한 후 생성된 혼합물을 농축시켰다. 하기의 조건(Waters-2767)으로 조 생성물을 Prep-HPLC를 사용해서 정제하였다. * 컬럼: X-브리지 RP18, * 입자크기: 5um, 19*100mm, * 이동상: 물 중 0.03% 암모니아(0.03% NH₄HCO₃ & NH₄OH) 및 CH₃CN(6분 내에 32% CH₃CN에서 최대 52%), * 검출기: UV 254 nm 파장 이용. 그 결과 25 mg (35.51%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[4-플루오로옥산-4-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠술포닐)-2-[(13S)-13-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. H-NMR: (d-DMSO, 300M Hz, ppm): δ 8.59-8.67(m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.03-7.94 (m, 2H), 7.15-7.14 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 3H), 6.76-6.73 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 3.96-3.69 (m, 5H), 3.49-3.25 (m, 7H), 2.85(s, 2H), 2.37-2.25 (m, 6H), 2.15-2.04 (m, 3H), 1.89-1.83 (m, 3H), 1.71-1.69(m, 4H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.06-0.99(m, 6H).

- [0655] **화합물 3-35:** 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12-시아노-12-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드의 합성
- [0656] **에틸 2-시아노-3-히드록시-2-메틸프로파노에이트의 합성:** 500-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 에틸 2-시아노프로피오네이트 (20.00 g, 157.303 mmol, 1.00 당량), CH₃CN (200.00 mL), 포름알데히드 (32.00 g, 394.325 mmol, 2.51 당량, 37%) 및 TEA (800.00 mg, 7.906 mmol, 0.05 당량) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 50℃에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 그 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:4)로 용리시킨 후, 그 결과 에틸 2-시아노-3-히드록시-2-메틸프로파노에이트 20 g (80.90%)가 무색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-d, ppm) δ 5.01 -4.72 (m, 1H), 4.38 -4.23 (m, 2H), 4.04 - 3.82 (m, 2H), 1.60 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 1.35 (td, J = 7.1, 2.7 Hz, 3H).
- [0657] **3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로판니트릴의 합성:** 250-mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 에틸 2-시아노-3-히드록시-2-메틸프로파노에이트 (12.00 g, 76.351 mmol, 1.00 당량) 및 MeOH (120.00 mL)이어서 NaBH₄ (4.40 g, 116.301 mmol, 1.52 당량)를 0℃에서 조금씩 첨가한 후, 생성된 용액을 25℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 다음 20 mL의 물을 첨가하여 반응을 종료시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리시켰다. 그 결과 8 g (91.01%)의 3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로판니트릴이 밝은 노란색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄, ppm) δ 3.74 - 3.50 (m, 4H), 1.29 (s, 3H).
- [0658] **2-[[[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피콜로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]메틸]-3-히드록시-2-메틸프로판니트릴의 합성:** 500-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피콜로[2,3-b]피리딘 (12.00 g, 34.754 mmol, 1.00 당량), CH₃CN (200.00 mL), 3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로판니트릴 (8.00 g, 69.485 mmol, 2.00 당량) 및 Cs₂CO₃ (28.34 g, 86.981 mmol, 2.50 당량) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 80℃에서 12시간 동안 교반하고반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 그리고 그 생성된 용액을 500 mL의 H₂O로 희석한 다음생성된 용액을 2x300 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 뒤 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1x1000 mL 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 용리시켰다. 그 결과 6 g (39.20%)의 2-[[[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피콜로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]메틸]-3-히드록시-2-메틸프로판니트릴이 밝은 노란색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-d, ppm) δ 8.08 (s, 1H), 7.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.70 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.62 - 3.46 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.05 - 0.85 (m, 2H), -0.03 (s, 8H)
- [0659] **N-[6-[2-시아노-2-(히드록시메틸)-2-메틸에톡시]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피콜로[2,3-b]피리딘-5-일]-4-메틸벤젠술포나미드의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 2-[[[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피콜로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]메틸]-3-히드록시-2-메틸프로판니트릴 (6.00 g, 13.624 mmol, 1.00 당량), DMSO (50.00 mL), p-톨루엔술포나미드 (4.67 g, 27.276 mmol, 2.00 당량), 피콜린산 (1.35 g, 10.966 mmol, 0.80 당량), CuI (3.12 g, 16.382 mmol, 1.20 당량) 및 K₂CO₃ (5.66 g, 40.954 mmol, 3.01 당량)생성된 용액을 120℃에서 유조에서 2일 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 500 mL의 H₂O로 희석하였고, 생성된 용액을 3x200 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 2 x 1,000 mL의 고염수로 세척하였고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 그 후 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 N-[6-[2-시아노-2-(히드록시메틸)-2-메틸에톡시]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피콜로[2,3-b]피리딘-5-일]-4-메틸벤젠술포나미드 2.45 g (33.89%)가 백색 고체로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-d, ppm) δ 8.14 (s, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 7.9, 6.3 Hz, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.34 (s,

3H), 0.97 - 0.84 (m, 2H), -0.05 (s, 9H).

[0660] 12-메틸-10-(4-메틸벤젠설포닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-12-카보니트릴의 합성: 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: N-[6-[2-시아노-2-(히드록시메틸)-2-메틸에톡시]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-4-메틸벤젠설포나미드 (2.45 g, 4.616 mmol, 1.00 당량), THF (30 mL) 및 PPh₃ (2.42 g, 9.227 mmol, 2.00 당량)이어서 DEAD (1.61 g, 9.245 mmol, 2.00 당량)를 0℃에서 교반하면서 방울로 첨가한 후 생성된 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후 생성된 용액을 500 mL의 H₂O로 희석한 다음 생성된 용액을 2x200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물은 1 x 500 mL의 고염수로 세척되었다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 2 g (84.50%)의 12-메틸-10-(4-메틸벤젠설포닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-12-카보니트릴이 노란색 고체로 수득되었다.

[0661] 12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-12-카보니트릴 합성: 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 40-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: Na (539.00 mg, 23.445 mmol, 6.01 당량), 나프탈렌 (3.00 g, 23.406 mmol, 6.00 당량) 및 DME (10.00 mL)혼합물을 Na/나프탈렌의 형성이 완료될 때까지 실온에서 40분 동안 교반하였다. 그 다음 위의 용액을 -78℃에서 THF (10.00 mL) 중 12-메틸-10-(4-메틸벤젠설포닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-12-카보니트릴 (2.00 g, 3.901 mmol, 1.00 당량)에 추가했다. 그 후 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였고, 이어서 500 mL의 수성 NH₄Cl을 첨가하여 반응을 종료시켰다. 그리고 생성된 용액을 3x200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물은 1 x 500 mL의 고염수로 세척되었다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 1 g (71.50%)의 12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-12-카보니트릴이 노란색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 7.44 (s, 1H), 7.40 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.65 - 5.52 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.51 - 4.36 (m, 1H), 3.86 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 3H), 2.94 (dd, J = 13.2, 2.3 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 0.89 - 0.71 (m, 2H), -0.08 (s, 9H).

[0662] 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(12-시아노-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트의 합성: 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 100-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 (1.18 g, 2.218 mmol, 1.99 당량), 톨루엔 (10.00 mL), 12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-12-카보니트릴 (400.00 mg, 1.116 mmol, 1.00 당량), Cs₂CO₃ (1.82 g, 5.586 mmol, 5.01 당량) 및 Xantphos Pd 2G 전촉매 (149.00 mg, 0.168 mmol, 0.15 당량)생성된 용액을 오일 염수에서 110℃에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 그 후 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 330 mg (36.54%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(12-시아노-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트가 노란색 오일로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=809.

[0663] 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12-시아노-12-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성: 100-mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(12-시아노-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트(330.00 mg, 0.408 mmol, 1.00 당량), THF (20.00 mL), TBAF · 3H₂O (5.00 g) 및 에틸렌디아민 (2.50 g, 41.597 mmol, 102.04 당량) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 70℃에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된

혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(2:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 220 mg (79.45%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12-시아노-12-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라테카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=679.

[0664]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12-시아노-12-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라테카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산의 합성: 40-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12-시아노-12-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라테카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트 (190.00 mg, 0.280 mmol, 1.00 당량), MeOH (12.00 mL), 디옥산 (12.00 mL), H₂O (4.00 mL) 및 LiOH·H₂O (353.00 mg, 8.412 mmol, 30.07 당량) 생성된 용액을 오일 염수에서 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 용액의 pH 값을 HCl (2 mol/L)을 사용해서 6-7로 조정하고, 그 생성된 용액을 2x100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물은 1 x 500 mL의 고염수로 세척되었다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트를 사용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 그 결과 80 mg (42.99%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12-시아노-12-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라테카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산이 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=665

[0665]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-5,7-테트라엔-10-일]벤조산의 합성: 40-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12-시아노-12-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라테카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산 (40.00 mg, 0.060 mmol, 1.00 당량), DCM (2.00 mL), 3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포나미드 (19.00 mg, 0.060 mmol, 1.00 당량), EDCI (23.00 mg, 0.120 mmol, 2.00 당량), DMAP (29.00 mg, 0.237 mmol, 3.95 당량) 그리고 생성된 용액을 25℃에서 밤새 교반하였고, 그 생성된 혼합물을 진공 농축하였다. 그리고 하기의 조건(2#SHIMADZU(HPLC-01)) 하에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다: * 컬럼: X Bridge Prep C18 OBD 컬럼, * 입자 크기: 5μm인 19 x 150mm, * 이동상: ACN 및 물 (0.05% NH₃·H₂O) (1분 내에 20%의 B상에서 75%의 B상으로 구배, 7분 내에 95% 유지, 1분 내에 95%로, 1분 내에 20%로 하강), * 검출기: UV 254/220 nm 파장 이용 그 결과 18.8 mg (32.48%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[12-시아노-12-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라테카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=962, R.T= 1.461분. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)을 사용해서 이루어졌다. Shimadzu LCMS 2020, SUPELCO Ascentis Sxpress C18, 50*3.0 mm, 2.7 μm, 용리액 A는 물(0.05% TFA), 용리액 B는 아세트니트릴, 3.0분 내에 5% 아세트니트릴에서 100% 아세트니트릴로의 선형 구배, 오븐 온도는 40 °C, 유량은 1.5mL/min.¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.60- 7.31 (m, 4H), 7.23- 7.00 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 26.1 Hz, 4H), 6.04 (s, 1H), 3.88 (dd, *J* = 11.7, 4.0 Hz, 2H), 3.38 - 3.12 (m, 7H), 2.77 (d, *J* = 19.8 Hz, 2H), 2.24 (d, *J* = 20.9 Hz, 6H), 1.99 (s, 4H), 1.66 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.36 -1.03 (m, 8H), 0.96 (s, 6H).

[0666]

화합물 3-36: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라테카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-(3-니트로-4-[(옥산-4-일)메틸]아미노)벤젠술포닐]벤즈아미드의 합성

[0667]

N-(3-히드록시부틸)-4-메틸벤젠-1-술포나미드의 합성: 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-아미노부탄-2-올 염산염 (4 g, 31.847 mmol, 1 당량), DCM (40 mL) 및 TEA (3.56 g, 35.181 mmol, 1.10 당량)이어서 0℃에서 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드 (6.08 g, 31.893 mmol, 1.00 당량)를 조금씩 첨가하였고, 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후 생성된 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 N-(3-히드록시부틸)-4-메틸벤젠-1-술포나미드 4.4 g (56.78%)가 무색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*, ppm) δ 7.82 - 7.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.39 - 7.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.06 - 3.82 (m, 1H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.20 (d, *J* =

6.2 Hz, 3H).

[0668] **N-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]옥시]부틸]-4-메틸벤젠-1-술폰아미드의 합성:** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 3구 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: N-(3-히드록시부틸)-4-메틸벤젠-1-술폰아미드 (4.4 g, 18.083 mmol, 1.10 당량) 및 THF (60 mL)이어서 NaH (1.97 g, 49.255 mmol, 3.00 당량, 60%)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 후 여기에 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (5.66 g, 16.392 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 50℃에서 밤새 동안 교반하였다. 그리고 반응 혼합물을 25℃로 냉각시킨 후 NH₄Cl 500 mL를 첨가하여 반응을 종료시킨 후, 그리고 생성된 용액을 2x200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였고, 생성된 혼합물은 1 x 500 mL의 고염수로 세척되었다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 N-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]옥시]부틸]-4-메틸벤젠-1-술폰아미드 6 g (64.37%)이 무색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-d, ppm) δ 8.04 (s, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.23- 7.11 (m, 3H), 6.41 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 5.89 - 5.33 (m, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.08 -1.78 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.94 - 0.85 (m, 2H), -0.06 (s, 9H).

[0669] **13-메틸-10-(4-메틸벤젠설폰닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성.** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: N-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]옥시]부틸]-4-메틸벤젠-1-설폰아미드 (6 g, 10.552 mmol, 1 당량), DMSO (60 mL), 피리딘-2-카복실산 (1.04 g, 8.448 mmol, 0.80 당량), CuI (2.41 g, 12.654 mmol, 1.20 당량), K₂CO₃ (4.38 g, 31.692 mmol, 3.00 당량) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 125℃에서 2일 동안 교반하였고, 그 반응 혼합물을 25℃로 냉각시킨 후 생성된 용액을 500 mL의 물로 희석시켰다. 생성된 용액을 3x200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 2 x 1000 mL의 고염수로 세척하였고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 2.8 g (54.41%)의 13-메틸-10-(4-메틸벤젠설폰닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 노란색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-d, ppm) δ 8.10 (s, 1H), 7.53- 7.40 (m, 2H), 7.30 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 6.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.37 -4.23 (m, 1H), 3.94 - 3.80 (m, 1H), 3.62 - 3.36 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.89 -1.64 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.01 - 0.76 (m, 2H), -0.07 (s, 9H)

[0670] **13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성;** 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: Na (793.5 mg, 34.51 mmol, 6.01 당량), 나프탈렌 (4.42 g, 34.48 mmol, 6.01 당량) 및 DME (20 mL)혼합물을 Na/나프탈렌의 형성이 완료될 때까지 실온에서 40분 동안 교반하였다. 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 또 다른 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 13-메틸-10-(4-메틸벤젠설폰닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔(2.8 g, 5.741 mmol, 1 당량) 및 THF (20 mL) 다음 -78℃에서 상기 용액을 첨가한 후 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였고, NH₄Cl 500 mL를 첨가하여 반응을 종료시켰다. 생성된 용액을 3x200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물은 1 x 500 mL의 고염수로 세척되었다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 1.2 g (62.67%)의 13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 노란색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 7.43- 7.26 (m, 2H), 6.27 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.14 -4.04 (m, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 3H), 3.28 - 3.10 (m, 1H), 2.95 -2.77 (m, 1H), 2.09 -1.85 (m, 1H), 1.85 -1.64 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 - 0.78 (m, 2H), -0.09 (s, 9H).

[0671] **13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-**

1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 하기 조건 하에서 조 생성물 (0.5 g)을 Chiral-Prep-HPLC를 사용해서 정제하였다. * 기기명: SHIMADZU LC-20AD, * LC 매개변수, * 펌프 모드, * 이진 구배(Binary gradient), * 펌프 B의 시작 농도: 50.0%, * 총 유량: 15 mL/min, * A상: n-헥산 (0.1% DEA), * B상: 에탄올, * 컬럼명: CHIRALpak IA-3, * 길이: 50 mm, * 내부 직경: 4.6 mm, * 입자 크기: 3.0 μ m, * 컬럼 온도: 25 $^{\circ}$ C, * PDA 모델: SPD-M20A, * 파장: 190 nm ~ 500 nm 그 결과 220 mg (피크 1, R로 추정됨) $[\alpha]_D^{25} = -6.78^{\circ}$ (C=CH₂Cl₂ 중 0.129 g/100 mL, T=27 $^{\circ}$ C)의 (13R 또는 S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 노란색 오일로 수득되었고, 230 mg (피크 2, S로 추정됨) $[\alpha]_D^{25} = +11.84^{\circ}$ (C=CH₂Cl₂ 중 0.106 g/100 mL, T=27 $^{\circ}$ C)의 (13S 또는 R)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 노란색 오일로 수득되었다.

[0672]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성: 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 40-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: (13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔 (210.00 mg, 0.630 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (5.00 mL), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 (669.87 mg, 1.259 mmol, 2.00 당량), Cs₂CO₃ (1025.80 mg, 3.148 mmol, 5.00 당량) 및 Xantphos Pd 2G 전촉매 (111.70 mg, 0.126 mmol, 0.20 당량) 생성된 용액을 오일 염수에서 110 $^{\circ}$ C에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 240 mg (31.09%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트가 노란색 오일로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=784.

[0673]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산의 합성: 8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트 (200 mg, 0.255 mmol, 1.00 당량), H₂O (1.00 mL), MeOH (2.00 mL), 디옥산 (2.00 mL) 및 NaOH (61.18 mg, 1.530 mmol, 6.00 당량) 그리고 생성된 용액을 70 $^{\circ}$ C에서 12시간 동안 교반한 후 생성된 혼합물을 농축시켰다. 용액의 pH 값을 HCl (1 mol/L)로 pH 5으로 조정하고, 여과하여 고체를 수집하였다. 그 결과 180 mg (91.64%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산이 노란색 고체로 수득되었다. H-NMR-PH-PHNW-4-82-1: (CDCl₃, 300 ppm): δ 8.17 (s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.00-6.79 (m, 4H), 6.35 (s, 1H), 5.70-5.67 (d, J = 9 Hz, 1H), 5.56-5.52 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.38-4.35(m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.12 (s, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.28 (s, 1H), 1.01 (s, 7H), 0.98-0.95 (m, 3H), 0.00(s, 9H).

[0674]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-(3-니트로-4-[[[(옥산-4-일)메틸]아미노]벤젠설폰닐)벤즈아미드의 합성: 8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산 (100.00 mg, 0.130 mmol, 1.00 당량), 3-니트로-4-[[[(옥산-4-일)메틸]아미노]벤젠-1-설폰아미드 (40.93 mg, 0.130 mmol, 1 당량), DCM (3 mL), DMAP (63.42 mg, 0.519 mmol, 4 당량) 및 EDCI (49.76 mg, 0.260 mmol, 2.00 당량) 그리고 생성된 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물은 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0:1-1:0)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용되었다. 그 결과 80 mg (57.72%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-

1-일)-2-[(13S))-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-(3-니트로-4-[(옥산-4-일)메틸]아미노)벤젠설포닐)벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=1066.46.

[0675]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-(3-니트로-4-[(옥산-4-일)메틸]아미노)벤젠설포닐)벤즈아미드의 합성: 8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-(3-니트로-4-[(옥산-4-일)메틸]아미노)벤젠설포닐)벤즈아미드 (80.00 mg, 0.075 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL), TBAF (391.77 mg, 1.498 mmol, 20.00 당량) 및 에탄-1,2-디아민(90.05 mg, 1.498 mmol, 20 당량) 그리고 생성된 용액을 70℃에서 48시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 농축시켰다. 하기의 조건(Waters-2767) 하에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다. * 컬럼: X-bridge RP18, * 입자 크기: 5 μm인 19x100mm, * 이동상: 물 중 0.03% 암모니아(0.03% NH₄HCO₃ & NH₄OH) 및 CH₃CN (6분 내에 52% CH₃CN에서 최대 52%로 구배), * 검출기: UV 254nm 파장 이용. 그 결과 25 mg (35.59%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-(3-니트로-4-[(옥산-4-일)메틸]아미노)벤젠설포닐)벤즈아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS-PH-PHNW-4-77-0B: (ES, m/z): M+1=937.54. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)을 사용해서 이루어졌다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세트니트릴; 선형 구배.H-NMR-PH-PHNW-4-77-0B: (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.84 - 8.78 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.98-7.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.28-7.27(m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 3H), 6.76-6.73 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.02-3.93 (m, 3H), 3.46-3.30 (m, 7H), 3.10 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.37 (s, 4H), 2.25 (s, 2H), 2.15-2.03 (m, 3H), 1.85-1.80(m, 1H), 1.70 (s, 4H), 1.60 (s, 2H), 1.50-1.46 (m, 4H), 1.00 (s, 6H).

[0676]

화합물 3-37: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[4-([(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠설포닐]-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드 및 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[(1,4-디옥산-2-일)메틸]아미노)-3-니트로벤젠설포닐)-2-[(13S)-13-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 합성

[0677]

N-(3-히드록시부틸)-4-메틸벤젠-1-술폰아미드의 합성: 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 4-아미노부탄-2-올 염산염 (4 g, 31.847 mmol, 1 당량), DCM (40 mL) 및 TEA (3.56 g, 35.181 mmol, 1.10 당량)이어서 0℃에서 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드 (6.08 g, 31.893 mmol, 1.00 당량)를 조금씩 첨가하였고, 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후 생성된 혼합물을 진공 농축하였다. 그 후 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 N-(3-히드록시부틸)-4-메틸벤젠-1-술폰아미드 4.4 g (56.78%)가 무색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*, ppm) δ 7.82 - 7.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.39 - 7.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.06 - 3.82 (m, 1H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). NMR 스펙트럼의 측정은 BBOF의 프로브 헤드가 있는 Bruker AvanceIII HD 300MHz를 사용해서 이루어졌다.

[0678]

N-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)옥시]부틸]-4-메틸벤젠-1-술폰아미드의 합성: 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 3구 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: N-(3-히드록시부틸)-4-메틸벤젠-1-술폰아미드 (4.4 g, 18.083 mmol, 1.10 당량) 및 THF (60 mL)이어서 NaH (1.97 g, 49.255 mmol, 3.00 당량, 60%)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 후 여기에 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (5.66 g, 16.392 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 50℃에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 25℃로 냉각시킨 후, 반응은 500 mL의 NH₄Cl 수용액을 통해 종료시켰다. 그리고 생성된 용액을 2x200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였고, 생성된 혼합물은 1 x 500 mL의 고염수로 세척되었다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적

용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 6 g (64.37%)의 N-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]부틸]-4-메틸벤젠-1-술폰아미드가 무색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-d, ppm) δ 8.04 (s, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.23- 7.11 (m, 3H), 6.41 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 5.89 - 5.33 (m, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.08 -1.78 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.94 - 0.85 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). NMR 스펙트럼의 측정은 BBOF의 프로브 헤드에 있는 Bruker AvanceIII HD 300MHz를 사용해서 이루어졌다.

[0679]

13-메틸-10-(4-메틸벤젠설폰닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: N-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]부틸]-4-메틸벤젠-1-설폰아미드 (6 g, 10.552 mmol, 1 당량), DMSO (60 mL), 피리딘-2-카르복실산 (1.04 g, 8.448 mmol, 0.80 당량), CuI (2.41 g, 12.654 mmol, 1.20 당량) 및 K₂CO₃ (4.38 g, 31.692 mmol, 3.00 당량) 그리고 생성된 용액을 오일 염수에서 125℃에서 2일 동안 교반하였고, 반응 혼합물을 25℃로 냉각시킨 후 생성된 용액을 500 mL의 물로 희석시켰다. 생성된 용액을 3x200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 2 x 1000 mL의 고염수로 세척하였고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 2.8 g (54.41%)의 13-메틸-10-(4-메틸벤젠설폰닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 노란색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-d, ppm) δ 8.10 (s, 1H), 7.53- 7.40 (m, 2H), 7.30 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 6.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.37 -4.23 (m, 1H), 3.94 - 3.80 (m, 1H), 3.62 - 3.36 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.89 -1.64 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.01 - 0.76 (m, 2H), -0.07 (s, 9H). NMR 스펙트럼의 측정은 BBOF의 프로브 헤드에 있는 Bruker AvanceIII HD 300 MHz를 이용해서 이루어졌다.

[0680]

13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: Na (793.5 mg, 34.51 mmol, 6.01 당량), 나프탈렌 (4.42 g, 34.48 mmol, 6.01 당량) 및 DME (20 mL)혼합물을 Na/나프탈렌의 형성이 완료될 때까지 실온에서 40분 동안 교반하였다. 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 또 다른 250-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 13-메틸-10-(4-메틸벤젠설폰닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔(2.8 g, 5.741 mmol, 1 당량) 및 THF (20 mL) 그리고 -78℃에서 상기 Na/나프탈렌 용액을 첨가한 후 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. NH₄Cl 500 mL를 첨가하여 반응을 종료시켰다. 생성된 용액을 3x200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물은 1 x 500 mL의 고염수로 세척되었다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔 1.2 g (62.67%)이 노란색 오일로 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 7.43- 7.26 (m, 2H), 6.27 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.14 -4.04 (m, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 3H), 3.28 - 3.10 (m, 1H), 2.95 -2.77 (m, 1H), 2.09 -1.85 (m, 1H), 1.85 -1.64 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 - 0.78 (m, 2H), -0.09 (s, 9H). NMR 스펙트럼의 측정은 BBOF의 프로브 헤드에 있는 Bruker AvanceIII HD 300MHz를 사용해서 이루어졌다.

[0681]

13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 조 생성물(0.5 g)을 아래의 조건으로 Chiral-Prep-HPLC에 의해 정제하였다. * 기명: SHIMADZU LC-20AD, * LC 매개변수, * 펌프 모드, * 이진 구배(Binary gradient), * 펌프 B의 시작 농도: 50.0%, * 총 유량: 15 mL/min, * A상: n-헥산(0.1% DEA), * B상: 에탄올, * 컬럼명: CHIRALpak IA-3, * 길이: 50mm, * 내부 직경: 4.6 mm, * 입자 크기: 3.0 μm, * 컬럼 온도: 25 °C, * PDA 모델: SPD-M20A, * 파장: 190 nm ~ 500 nm그 결과 220 mg (피크 1, R로 가정) [α]_D²⁰ = -6.78° (C=CH₂Cl₂ 중에 0.129 g/100 mL, T=27°C) (13R 또는 S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데

카-1(9),2,5,7-테트라엔이 노란색 오일로, 230 mg (피크 2, S로 가정) $[a]_D^{25} = +11.84^\circ$ ($C = CH_2Cl_2$ 중에 0.106 g/100 mL, $T = 27^\circ C$) (13S 또는 R)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{1,3}][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 노란색 오일로 수득되었다.

[0682]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13R)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{1,3}][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성: 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 40-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: (13R)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{1,3}][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔 (210.00 mg, 0.630 mmol, 1.00 당량), 톨루엔(5.00 mL), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 (669.87 mg, 1.259 mmol, 2.00 equiv), CS_2CO_3 (1025.80 mg, 3.148 mmol, 5.00 equiv) 및 Xantphos Pd 2G 전촉매 (111.70 mg, 0.126 mmol, 0.20 당량)생성된 용액을 오일 염수에서 110°C에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 그 후 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 240 mg (31.09%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13R)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{1,3}][3,7]]테트라데카-1(9), 2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트가 노란색 오일로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=784$.

[0683]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13R)-13-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{1,3}][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성: 40-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13R)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{1,3}][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트 (240.00 mg, 64%), THF (10.00 mL), TBAF · 3H₂O (3.00 g) 및 에틸렌디아민 (1.50 g)생성된 용액을 오일 염수에서 70°C에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(2:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 80 mg(37.47%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13R)-13-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{1,3}][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트가 백색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=654$.

[0684]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13R)-13-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{1,3}][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산의 합성: 40-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13R)-13-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{1,3}][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트 (80.00 mg, 0.073 mmol, 1.00 당량, 60%), MeOH (3.00 mL), 디옥산(3.00 mL), 4M NaOH (0.60 mL, 2.400 mmol, 32.71 당량)생성된 용액을 오일 염수에서 70°C에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 용액의 pH 값은 HCl (2 mol/L)을 사용해서 pH 6-7로 조정되었다. 그리고 생성된 용액을 2x30 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 그리고 나서 생성된 혼합물을 1 x 200 mL의 고염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트를 사용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 그 결과 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13R)-13-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{1,3}][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산이 백색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=640$.

[0685]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노)-3-니트로벤젠설포닐)-2-[(13R)-13-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{1,3}][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조아미드의 합성: 40-mL의 바이알에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13R)-13-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{1,3}][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산 (40.00 mg, 0.062 mmol, 1.00 당량), DCM (10.00 mL), 4-[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노)-3-니트로벤젠설포나미드 (20.00 mg, 0.063 mmol, 1.01 당량), EDCI (24.00 mg, 0.125 mmol, 2.00 당량), DMAP (31.00 mg, 0.254 mmol, 4.06 당량) 그리고 생성된 용액을 25°C에서 밤새 교반하였고, 생성된 혼합물을 진공 농축하였다. 그리고 하기의 조건(2#SHIMADZU(HPLC-01)) 하에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다: * 컬럼: X Bridge Prep C18 OBD 컬럼, * 입자 크기: 5 μm인 19 x

150mm, * 이동상: ACN 및 물 (0.05% NH₃.H₂O) (1분 내에 20%의 B상에서 75%의 B상으로 구배, 7분 내에 95% 유지, 1분 내에 95%로, 1분 내에 20%로 하강), * 검출기: UV 254/220 nm 파장 이용 그 결과 12.6 mg(21.47%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일 메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]-2-[(13R)-13-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조아미드가 노란색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=939, R.T= 3.510분, 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)을 사용해서 이루어졌다. Shimadzu LCMS 2020, 50*3.0 SUPELCO Ascentis Express C18, 2.7um, 용리액 A는 물(0.05% TFA), 용리액 B는 아세트오니 트릴에서 95% 아세트오니트릴로의 선형 구배, 40℃의 오븐 온도, 1.5 mL/min의 유량¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 11.17 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.2Hz, 2H), 7.63 (dd, *J* = 9.2, 2.3Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.6Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 2.9Hz, 1H), 7.13- 7.02 (m, 2H), 6.96 - 6.70 (m, 2H), 6.7, 2H), 6.12 (dd, *J* = 3.4, 1.8Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.92 - 3.42 (m, 11H), 3.30- 3.10 (m, 4H), 2.78 (s, 2H) 2.22 (d, *J* = 18.1Hz, 6H), 1.95 (d, *J* = 20.3Hz, 4H), 1.41 (d, *J* = 6.1Hz, 5H), 0.95 (s, 6H). NMR 스펙트 럼의 측정은 BBOF의 프로브 헤드에 있는 Bruker AvanceIII HD 300MHz를 사용해서 이루어졌다.

[0686]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성: 불활성 가스인 질소를 치환하여 유지되는 40-mL의 바이알에 다음 물질을 첨가하 였다: (13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테 트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔 (210.00 mg, 0.630 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (5.00 mL), 메틸 2-브로모-4-(4- [[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트 (669.87 mg, 1.259 mmol, 2.00 equiv), Cs₂CO₃ (1025.80 mg, 3.148 mmol, 5.00 equiv) 및 Xantphos Pd 2G 전촉매 (111.70 mg, 0.126 mmol, 0.20 당량)생성된 용액을 오일 염수에서 110℃에서 밤새 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각 시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리 카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 240 mg (31.09%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자 트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트가 노란색 오일로 수득되었다. LC- MS: (ES, *m/z*): M+1=784.

[0687]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4 -[[2-(트리 메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔- 10-일]벤조산의 합성: 8-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)- 4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]- 14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(200 mg, 0.255 mmol, 1.00 당량), H₂O (1.00 mL), MeOH (2.00 mL), 디옥산 (2.00 mL) 및 NaOH (61.18 mg, 1.530 mmol, 6.00 당량) 그리고 생성된 용액을 70℃에서 12시간 동안 교반한 후 생성된 혼합물을 농축시켰다. 용액의 pH 값 을 HCl(1mol/L)로 5으로 조정한 다음,여과하여 고체를 수집하였다. 그 결과 180 mg (91.64%)의 4-(4-[[2-(4-클 로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡 시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산이 노란색 고체로 수득되었다. H-NMR-PH-PHNW-4-82-1: (CDC13, 300 *ppm*): δ 8.17 (s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.00- 6.79 (m, 4H), 6.35 (s, 1H), 5.70-5.67 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5.56-5.52 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.38-4.35(m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.12 (s, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.28 (s, 1H), 1.01 (s, 7H), 0.98-0.95 (m, 3H), 0.00(s, 9H).NMR 스펙트 럼 측정은 BBOF 프로브 헤드에 있는 Bruker AvanceIII HD 300MHz로 수행되었다.

[0688]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2- 일]메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-트리메틸실릴 에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리 아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조아미드의 합성: 40mL 둥근 바닥 플라 스크 내에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸- 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카- 1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산(180.00mg, 0.234mmol, 1.00당량), 4-[[[(1,4-디옥산-2-일)메틸]아미노]-3-니 트로벤젠-1-설포아미드(88.96mg, 0.280mmol, 1.20당량), DCM(20.00mL), DMAP(114.16mg, 0.934mmol, 4당량),

EDC.HCl (89.57mg, 0.467mmol, 2당량)을 넣었다. 그리고 생성된 용액을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 180mg(72.02%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로벤젠술포닐]-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-82-2: (ES, *m/z*): M+1=1069.6. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 선형 구배.

[0689]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로벤젠술포닐]-2-[(13S)-13-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 합성: 40mL 둥근 바닥 플라스크 내에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(13S)-13-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-(3-니트로-4-[(옥산-3-일)메틸]아미노)벤젠술포닐)벤즈아미드(180.00mg, 0.169mmol, 1.00당량), THF(10.00mL), 에탄-1,2-디아민(202.61mg), 3.371mmol, 20.00당량), TBAF(881.48mg, 3.371mmol, 20당량)를 넣었다. 그리고 생성된 용액을 70℃에서 12시간 동안 교반한 후 생성된 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 Prep-HPLC로 하기 조건(Waters-2767)을 사용하여 정제하였다. 칼럼 엑스-브리지 RP18, 5μm, 19*100mm; 이동상, 물(0.03% NH₄HCO₃ & NH₄OH) 중 0.03% 암모니아 및 CH₃CN (6분 내 32% CH₃CN에서 52%로 상승); 검출기, UV 254 nm. 그 결과 30mg(18.94%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로벤젠술포닐)-2-[(13S)-13-메틸-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-82-0B: (ES, *m/z*): M+1=939.52. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 microm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 선형 구배 H-NMR-PH-PHNW-4-82-0B: (CDC13, 300ppm): δ 8.84-8.83 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.75-6.62 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 3.94-3.62 (m, 7H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.30 (s, 5H), 2.85 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 2.11-2.03 (m, 3H), 1.68-1.48 (m, 4H), 1.28 (s, 1H), 1.00 (s, 6H).

[0690]

화합물 3-38: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(3-니트로-4-[(옥산-4-일)메틸]아미노)벤젠술포닐)-2-[15-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.6.0.0^{3,7}]]펜타데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 제조.

[0691]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-15-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.6.0.0^{3,7}]]펜타데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-yl)벤조에이트의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 40mL 바이알 내에 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-15-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.6.0.0^{3,7}]]펜타데카-1(9),2,5,7-테트라엔(125mg, 0.375mmol, 1당량), 톨루엔(5mL), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트(359mg, 0.675mmol, 1.80당량), Cs₂CO₃(610mg, 1.874mmol, 5당량), 잔트포스 Pd 2G(266mg, 0.300mmol, 0.8당량)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 조에서 110℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 140mg((47.61%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-15-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.6.0.0^{3,7}]]펜타데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트를 황색 고체로서 수득하였다. TLC-MS: (ES, *m/z*): M+H=784, R.T= 1.236분. 체류의 측정을 역상 칼럼(C18)을 사용하여 수행하였다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 2.0분 내에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40℃; 유속: 1.5mL/분.

[0692]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[15-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.6.0.0^{3,7}]]펜타데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트의 합성. 40mL 바이알 내에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-15-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.6.0.0^{3,7}]]펜타데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트(140mg, 0.178mmol, 1당량), THF (10mL), 에탄-1,2-디아민(500mg, 8.319mmol, 46.62당량), TBAF.3H₂O(1g)를 넣

었다. 생성된 용액을 오일 조에서 70°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 그리고 생성된 용액은 100 mL의 물로 희석시켰다. 생성된 용액을 2x50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1x200mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(2:1)가 들어간 Prep-TLC로 정제했다. 그 결과 60mg(51.39%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[15-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.6.0.0^{3,7}]]펜타데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+H=654, R.T= 1.099분. 체류의 측정을 역상 칼럼(C18)을 사용하여 수행하였다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 키네틱스 2.6u XB-C18, 2.6 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴(0.05% TFA); 2.0분 내에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40°C; 유속: 1.5mL/분.

[0693]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[15-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.6.0.0^{3,7}]]펜타데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산의 합성: 40mL 바이알 내에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[15-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.6.0.0^{3,7}]]펜타데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(60mg, 0.092mmol, 1당량), MeOH(3mL), THF(1mL), H₂O(1mL), NaOH(37mg, 0.917mmol, 10.00당량)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 조에서 60°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 용액의 pH 값을 HCl(2mol/L)을 사용하여 4-5로 조정하였다. 그리고 생성된 용액을 2x30mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1x100mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트를 사용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 그 결과 16mg(27.25%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[15-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.6.0.0^{3,7}]]펜타데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산이 백색 고체로 생성되었다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+H=640, R.T= 1.396분. 체류의 측정을 역상 칼럼(C18)을 사용하여 수행하였다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0, Shinadzu shim-pack XR-ODS, 2.2 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 2.6분 내에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40°C; 유속: 1.0mL/분.

[0694]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(3-니트로-4-[(옥산-4-일)메틸]아미노)벤젠술포닐)-2-[15-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.6.0.0^{3,7}]]펜타데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 합성. 8mL 바이알 내에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[15-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.6.0.0^{3,7}]]펜타데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산(16mg, 0.025mmol, 1당량), DCM(3mL), 3-니트로-4-[(옥산-4-일)메틸]아미노)벤젠-1-술포아미드(7.9mg, 0.025mmol, 1당량), EDCI(9.6mg, 0.050mmol, 2당량), DMAP(12.2mg, 0.100mmol, 4당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC로 하기 조건(2# 시마즈(HPLC-01))을 사용하여 정제하였다. 칼럼 엑스-브리지 Prep C18 OBD 칼럼, 5um, 19*150mm; 이동상, ACN 및 물(0.05% NH₃·H₂O) (1분 내 B상 20%에서 75%까지, 7분 내 95%까지 상승, 1분 내 95% 유지, 1분 내 20%로 하락); 검출기, UV 254 및 220nm. 그 결과 4.5mg(19.21%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(3-니트로-4-[(옥산-4-일)메틸]아미노)벤젠술포닐)-2-[15-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.6.0.0^{3,7}]]펜타데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=937, R.T= 2.522분. 체류의 측정을 역상 칼럼(C18)을 사용하여 수행하였다. 시마즈 LCMS 2020; SUPELCO 아센티스 익스프레스 C18, 50*3.0mm, 2.7 μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 5분 내에 5% 아세토니트릴에서 100% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 40°C; 유속: 1.5mL/분.

[0695]

화합물 3-39: 4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노)-3-니트로벤젠술포닐)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 제조

[0696]

4-브로모-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-카르브알데히드의 합성: 250mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 CHCl₃(80.00mL), 디메틸포름아미드(7.13g, 97.5mmol, 2.5당량)를 첨가하였다. 이어서 0°C에서 교반하면서 인 트리브로마이드(24.28g, 89.7mmol, 2.30당량)를 방울로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 여기에 실온에서 2,2-디메틸옥산-4-원(5.00g, 39.01mmol, 1.00당량)을 첨가하였다. 이렇게 생성된 용액을 실온에서 12시간 동안 더 반응하도록 하였다. 이어서 물/얼음 200 mL를 첨가하여 반응을 종료시켰다. Na₂CO₃(s)

로 용액의 pH를 5로 조절했다. 생성된 용액을 3x50mL의 디클로로메탄으로 추출하여, 유기층을 합하고 농축시켰다. 잔류물을 EA 100mL에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 2x50mL 염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 그 결과 밝은 황색 오일로 5.6g(65.53%)의 4-브로모-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-카르보알데히드가 생성되었다. ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 9.84(s, 1H), 4.23(t, J = 2.5 Hz, 2H), 2.73(t, J = 2.5 Hz, 2H), 1.20(s, 6H).

[0697] 4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-카르보알데히드의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 100mL 둥근 바닥 플라스크 내에 4-브로모-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-카르보알데히드(5.40g, 24.6mmol, 1.00당량), DCE(50.00mL), p-클로로-벤젠보론산(4.63g, 29.6mmol, 1.2당량), 메탄 과산화나트륨(5.27g, 49.2mmol, 2당량), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1.73g, 2.46mmol, 0.1당량), 물(5mL)을 첨가하였다. 생성된 용액은 60°C 에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 냉각하고, 50mL의 물로 희석하였다. 생성된 용액을 3x50mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 50mL의 염수로 세척했다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10-2:5)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 5.2g(84.14%)의 4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-카르보알데히드를 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1$: 251.

[0698] 메틸 2-브로모-4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트의 합성: 100mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-카르보알데히드(2.00g, 7.9mmol, 1.00당량), DCE(20.00mL), 메틸 2-브로모-4-(피페라진-1-일)벤조에이트(2.36g, 7.9mmol, 1당량), $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (6.74g, 23.7mmol, 3당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 실온에서 여러 배치로 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3.35g, 15.8mmol, 2당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 반응하도록 하였다. 이어서, 반응물을 10mL의 첨가에 의해 토크하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10-2:5)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 3g(70.44%)의 메틸 2-브로모-4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트를 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1$: 533.

[0699] 2-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로필]이소인돌-1,3-디오네의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 3구 1000mL 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘(53.50g, 154.944mmol, 1당량)을 넣었다. 이어서 실온에서 2-(3-히드록시프로필)이소인돌-1,3-디오네(31.80g, 154.944mmol, 1당량)를 조금씩 첨가하였다. 여기에 실온에서 디옥산(500.00mL), NaH(9.30g, 232.415mmol, 1.50당량, 60%)를 첨가하였다. 생성된 용액을 80°C 에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 얼음/물 염수로 냉각시켰다. 그리고 500 mL AcOH/얼음/물을 첨가하여 반응을 종료시키고, 생성된 용액을 2x500 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 생성된 혼합물을 3 x 500 mL의 고염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:10)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 58 g (70.56%)의 2-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로필]이소인돌-1,3-디온이 무색 오일로 수득되었다. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 SUPELCO 아센티스 익스프레스 C18, 2.7um; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 7.0분 내에 5% 아세토니트릴에서 95% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 4°C ; 유속: 1.5mL/분. LC-MS: (ES, m/z): $M+1$: 554.

[0700] 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-yl)옥시]프로판-1-아민의 합성: 500mL 둥근 바닥 플라스크 내에 에톡시메틸프로필이소인돌-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]2-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)1,3-디오네(58.00g, 109.332mmol, 1.00당량), EtOH(300.00mL), $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (68.42g, 1093.32mmol, 10당량, 80%)을 넣었다. 그리고 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 농축하고, 다음 200mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을 2x500 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 생성된 혼합물을 2x300 mL의 염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:2)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 37.5 g (85.66%)의 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로판-1-아민이 노란 오일로 수득되었다.

[0701] 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]테트라테카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 1000mL 둥근 바닥 플라스크 내에 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메

틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일]옥시]프로판-1-아민(37.50g, 93.658mmol, 1.00당량), 톨루엔(500.00mL), t-BuONa(27.00g, 280.947mmol, 3.00당량), 브렛포스 Pd G3(4.25g, 4.688mmol, 0.05당량)을 넣었다. 생성된 용액을 110℃에서 4시간 동안 교반한 후, 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 16.1 g (53.81%)의 갈색 고체로 수득되었다. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 SUPELCO 아센티스 익스프레스 C18, 2.7um; 용리액 A: 물(0.05 % TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 7.0분 내에 5% 아세토니트릴에서 95% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 4℃; 유속: 1.5mL/분. LC-MS: (ES, m/z): M+1:320.

[0702]

메틸

4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 40mL 바이알에 메틸 2-브로모-4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트(500.00mg, 0.939mmol, 2.00당량), 톨루엔(5.00mL), 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔(150.00mg, 0.47mmol, 1.00당량), Cs₂CO₃(306.00mg, 0.94mmol, 2.00당량), 클로로[9,9-디메틸-4,5-bis(디페닐포스포노)크산텐][2-아미노-1,1-비페닐-2-일]팔라듐(II)(41.65mg, 0.047mmol, 0.10당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 110℃에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 생성된 용액을 H₂O 10mL로 희석한 다음, 4x10mL의 에틸 아세테이트로 추출하여, 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 염수 20mL로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5-1:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 그 결과 250mg(68.93%)의 메틸 4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1: 772.

[0703]

4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-y1)벤조산의 합성: 40mL 바이알 내에 메틸 4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-y1)벤조에이트(250mg 조, 0.324mmol, 1.00당량), 메탄올(3mL), 디옥산(3.00mL), NaOH(0.48mL, 1.940mmol, 6당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 70℃에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 생성된 용액을 H₂O 10mL로 희석한 다음, HOAc를 사용하여 용액의 pH 값을 5로 조정하였다. 생성된 용액을 4x10mL의 에틸 아세테이트로 추출하여, 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 염수 20x20mL로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2-2:1)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 125mg(50.92%)의 4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1: 758.

[0704]

4-(((2S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로벤젠-1-술폰아미드의 합성: 100mL의 둥근 바닥 플라스크 내에 4-플루오로-3-니트로벤젠-1-술폰아미드(1.43g, 0.007mmol, 1당량), 1-((2S)-1,4-디옥산-2-일)메탄아민 히드로클로라이드(1g, 6.510mmol, 1당량), THF(30mL), Cs₂CO₃(8.48g, 0.026mmol, 4당량)을 넣었다. 그 생성된 용액을 유조에서 50℃에서 밤새 교반하고, 여과하여 고체를 수집하였다. 고체를 감압하에 오븐에서 건조시켰다. 그 결과 1.82g(88.10%)의 4-(((2S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로벤젠-1-술폰아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1:318.

[0705]

4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-(((2S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로벤젠술폰)2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드의 합성: 40mL 바이알 내에 4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산(120.00mg, 0.158mmol, 1.00당량), DCM, 4-(((2S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로벤젠술폰아미드(60.00mg,

0.189mmol, 1.20당량), DMAP(38.66mg, 0.316mmol, 2.00당량), EDCI(36.40mg, 0.189mmol, 1.20당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 30℃에서 12시간 동안 교반한 후, H₂O 10mL로 희석하고, 4x10mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 염수 20mL로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(5:95)로 Pre-TLC에 적용하였다. 그 결과 100mg(59.75%)의 4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0⁰[3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1: 1057.

[0706]

4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0⁰[3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드)의 합성: 40mL의 바이알 내에 4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0⁰[3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드(100mg, 0.095mmol, 1.00당량), 테트라히드로푸란(4.00mL), 에틸렌디아민(113.00mg, 1.89mmol, 20당량), TBAF(1.89mL, 1.89mmol, 20당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 70℃에서 8시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 냉각시켰다. 이어서, 생성된 용액을 H₂O 10mL로 희석한 다음, 4x10mL의 에틸 아세테이트로 추출하여, 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 염수 20mL로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(95:5)로 Pre-TLC에 적용하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(95:5)로 Pre-TLC에 적용하였다. 조 생성물(50mg)을 Flash-Prep-HPLC에 의해 칼럼(C18)을 사용하여 정제하였다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 SUPELCO 아센티스 익스프레스 C18, 2.7μm; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 7.0분 내에 5% 아세토니트릴에서 95% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 4℃; 유속: 1.5mL/분. 그 결과 15mg의 4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0⁰[3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1:927. ¹H NMR(300MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.84 (s, 1H), 8.88 - 8.71(m, 2H), 8.47(s, 1H), 7.97(m, 2H), 7.38(s,3H), 7.14(s, 1H), 7.06(m, 2H), 6.97(s, 1H), 6.80- 6.63(m, 3H), 6.22(s, 1H), 4.58(s, 4H), 4.04 - 3.75(m, 7H), 3.75 - 3.55(m, 5H), 3.47(m, 2H), 3.31(m, 4H), 2.43(m, 7H), 1.33(m, 7H).

[0707]

화합물 3-40: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0⁰[3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드)의 제조.

[0708]

4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노]-3-니트로벤젠-1-술포아미드의 합성: 100mL 둥근 바닥 플라스크에 4-플루오로-3-니트로벤젠-1-술포아미드(1.43g, 0.007mmol, 1당량), 1-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메탄아민 히드로클로라이드(1g, 6.510mmol, 1당량), THF(30mL), Cs₂CO₃(8.48g, 0.026mmol, 4당량)을 넣는다. 그 생성된 용액을 유조에서 50℃에서 밤새 교반하고, 여과하여 고체를 수집하였다. 고체를 감압하에 오븐에서 건조시켰다. 그 결과 1.82g(88.10%)의 4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노]-3-니트로벤젠-1-술포아미드를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=318.

[0709]

2-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로필]이소인돌-1,3-디오네 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 3구 1000mL 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘(53.50g, 154.944mmol, 1당량)을 넣었다. 이어서 2-(3-히드록시프로필)이소인돌-1,3-디오네(31.80g, 154.944mmol, 1당량)를 섞어 도에서 조금씩 첨가하였다. 여기에 디옥산(500.00mL)을 섞어 도에서, NaH(9.30g, 232.415mmol, 1.50당량, 60%)을 첨가하였다. 그 생성된 용액을 80℃에서 4시간 동안 교반한 후 반응 혼합물을 물/얼음 빙조에서 냉각시켰다. 그리고 나서 500 mL AcOH/얼음/물을 첨가하여 반응을 종료시키고, 생성된 용액을 2x500 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 생성된 혼합물을 3 x 500 mL의 고염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:10)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 58g(70.56%)의 2-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로필]이소인돌-1,3-디오네를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=554

- [0710] 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로판-1-amine의 합성: 500mL의 둥근 바닥 플라스크 내에 2-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로필]이소인돌-1,3-디오네(58.00g, 109.332mmol, 1.00당량), EtOH(300.00mL), $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (68.42g, 1093.321mmol, 10당량, 80%)를 넣었다. 그리고 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 농축하고, 다음 200mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 그리고 생성된 용액을 2x500 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 후 생성된 혼합물을 2x300 mL의 고염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:2)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 37.5 g (85.66%)의 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로판-1-아민가 노란 오일로 수득되었다.
- [0711] 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 1000-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로판-1-아민 (37.50 g, 93.658 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (500.00 mL), t-BuONa (27.00 g, 280.947 mmol, 3.00 당량) 및 BrettPhos Pd G3 (4.25 g, 4.688 mmol, 0.05 당량) 그리고 생성된 용액을 110℃에서 4시간 동안 교반한 후 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 16.1g(53.81%)의 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=320
- [0712] 2-브로모-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드의 합성: 250mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 DMF(7.24 g, 99.050 mmol, 2.5당량), DCM(100mL)을 넣었다. 이어서, 0℃에서 교반하면서 PBr₃(24.67g, 91.139mmol, 2.30 당량)를 적가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 여기에 4,4-디메틸시클로헥산-1-원(5.00g, 39.620mmol, 1.00당량)을 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물에 물/얼음 100mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 용액의 pH 값을 Na_2CO_3 을 사용하여 5로 조정하였다. 생성된 용액을 3x100mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 그 결과 5g(58.13%)의 2-브로모-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=217/219.
- [0713] 2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드의 합성: 100mL 둥근 바닥 플라스크 내에 2-브로모-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드(2.50g, 11.515mmol, 1.00당량), 벤젠보론산, p-클로로-(1.80g, 11.515mmol, 1당량), DME(25 mL), H_2O (25 mL), Na_2CO_3 (2.44g, 23.030mmol, 2당량), Pd(dppf) Cl_2 CH_2Cl_2 (0.94g, 1.151mmol, 0.10당량)를 넣었다. 생성된 용액을 60℃에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 다음 50mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 생성된 용액을 3x50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 1.2g(41.89%)의 2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=249.
- [0714] 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트의 합성: 100mL 둥근 바닥 플라스크 내에 2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드(1.20g, 4.824mmol, 1.00당량), 메틸 2-브로모-4-(피페라진-1-일)벤조에이트(1.44g, 4.824mmol, 1.00당량), DCE(50.00mL), $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (4.11g, 14.472mmol, 3.00당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 실온에서 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.04g, 9.648mmol, 2.00당량)을 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 다음 10mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 600mg(23.38%)의 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트를 회백색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=531/533.
- [0715] 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트의 합성: 40mL 둥근 바닥 플라스크 내에 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔(150.15mg, 0.470mmol, 1.00당량), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트(250.00 mg, 0.470mmol,

1.00당량), Cs_2CO_3 (459.40 mg, 1.410mmol, 3.00당량), 톨루엔(5.00 mL), 잔트포스 Pd 2G(27.19mg, 0.047mmol, 0.10당량)를 넣었다. 생성된 용액을 110℃에서 12시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 120mg(33.14%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=770$

[0716]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산의 합성: 8mL 둥근 바닥 플라스크 내에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트(120.00mg, 0.156mmol, 1.00당량), MeOH(1.00mL), 디옥산(1.00mL), H_2O (1.00mL), NaOH(37.38mg, 0.934mmol, 6당량)를 넣었다. 생성된 용액을 70℃에서 12시간 동안 교반한 후, 반응물에 물 5mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 용액의 pH 값을 HCl(1mol/L)로 5으로 조정한 다음, 여과하여 고체를 수집하였다. 그 결과 100mg(84.88%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산을 백색 조질 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=756$, R.T=1.288 min.

[0717]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드의 합성: 8mL 둥근 바닥 플라스크 내에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산(100.00mg, 0.132mmol, 1.00당량), DCM(5mL), DMAP(64.60mg, 0.529mmol, 4당량), EDCI(50.68 mg, 0.264mmol, 2당량), 4-[[2(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포나미드(46.14mg, 0.145mmol, 1.10당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(1:0-10:1)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 100mg(71.65%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=1056$

[0718]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드의 합성: 40mL 둥근 바닥 플라스크 내에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드(100.00mg, 0.095mmol, 1.00eq), 에틸렌디아민(113.85mg, 1.894mmol, 20.00eq), TBAF(495.31mg, 1.894mmol, 20eq), THF(10mL)를 넣었다. 그리고 생성된 용액을 70℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 10mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 그 생성된 용액을 2x10mL의 농축된 에틸 아세테이트로 추출하였다. 하기의 조건(Waters-2767) 하에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다: * 컬럼: X-bridge RP18, * 입자 크기: 5 μm 인 19 x 100mm, * 이동상: 물 중 0.03% 암모니아 (0.03% NH_4HCO_3 & NH_4OH) 및 CH_3CN (6분 내에 32% CH_3CN 에서 최대 52%로 구배), * 검출기: UV 254 nm 파장 이용 그 결과 25mg(28.52%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=925$. ¹H-NMR: ($\text{DMSO}-d_6$, 300 ppm) δ : 11.91(s, 1H), 11.22(s, 1H), 8.52-8.48(m, 2H), 7.68-7.63(m, 1H), 7.47-7.45(d, J=6 Hz, 1H), 7.38-7.35(d, J=9 Hz, 2H), 7.20(s, 1H), 7.12-7.09(d, J=9 Hz, 2H), 6.92-6.89(m, 2H), 6.72(s, 1H), 6.13-6.11(m, 1H), 4.21(s, 2H), 3.82-3.75(m, 3H), 3.68-3.51(m, 8H), 3.22-3.19(m, 2H), 2.73(s, 2H), 2.3-2.10(m, 4H), 2.08-1.90(m, 3H), 1.40(m, 2H), 1.21(m, 1H) 0.97(s, 6H).

- [0719] **화합물 3-41.** 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 제조
- [0720] **2-브로모시클로헥스-1-엔-1-카르브알데히드의 합성:** 250mL의 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 CHCl_3 (80.00mL, 991.80mmol, 19.47당량)을 첨가하였다. 이어서, 0℃에서 교반하면서 DMF (9.31g, 0.12mmol, 2.5당량)를 적가하였다. 여기에 PBr_3 (31.72g, 0.11mmol, 2.3당량)을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 시클로헥사논 (5.00g, 50.94mmol, 1.00당량)을 실온에서 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 반응하도록 하였다. 이어서, 반응물에 물/얼음 100mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 용액의 pH 값을 Na_2CO_3 을 사용하여 5로 조정하였다. 생성된 용액을 3x100mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 그 결과 5.2g (53.99%)의 2-브로모시클로헥스-1-엔-1-카르브알데히드를 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1$: 189.
- [0721] **2-(4-클로로페닐)시클로헥스-1-엔-1-카르브알데히드의 합성:** 100mL 둥근 바닥 플라스크 내에 2-브로모시클로헥스-1-엔-1-카르브알데히드 (5.00g, 26.44mmol, 1.00당량), DM (50.00 mL), p-클로로-벤젠보론산 (4.14g, 26.44mmol, 1당량), Na_2CO_3 (5.66 g, 52.89mmol, 2.0당량), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.42g, 2.64mmol, 0.1당량), 물 (5 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 60℃에서 12시간 동안 교반하였고 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 H_2O 50mL로 희석한 후, 에틸 아세테이트 3x50mL로 추출하였다. 생성된 혼합물을 50mL의 염수로 세척했다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10-2:5)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 3.5g (59.96%)의 2-(4-클로로페닐) 시클로헥스-1-엔-1-카르브알데히드를 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1$: 221.
- [0722] **메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트의 합성:** 100mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 2-(4-클로로페닐) 시클로헥스-1-엔-1-카르브알데히드 (3.50g, 15.85mmol, 1.00당량), DCE (35.00mL, 442.10mmol, 27.88당량), 메틸 2-브로모-4-(피페라진-1-일) 벤조에이트 (4.74g, 15.85mmol, 1당량), $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (13.52g, 47.57mmol, 3당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 실온에서 여러 배치로 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (6.72g, 31.71mmol, 2당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 추가로 16시간 동안 반응하도록 하였다. 이어서, 반응물에 MeOH 10mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10-2:5)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 4.2g (52.56%)의 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐) 시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트를 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1$: 503.
- [0723] **2-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로필]이소인돌-1,3-디오네의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 피징하고 유지시킨 3구 1000mL 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘 (53.50g, 154.944mmol, 1당량)을 넣었다. 이어서 2-(3-히드록시프로필) 이소인돌-1,3-디온 (31.80g, 154.944mmol, 1당량)을 실온에서 조금씩 첨가하였다. 여기에 실온에서 디옥산 (500.00mL), NaH (9.30g, 232.415mmol, 1.50당량, 60%)를 첨가하였다. 생성된 용액을 80℃에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 얼음/물 염수로 냉각시켰다. 그리고 나서 500 mL AcOH/얼음/물을 첨가하여 반응을 종료시키고, 생성된 용액을 2x500 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 생성된 혼합물을 3 x 500 mL의 고염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0:1-1:10)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 58 g (70.56%)의 2-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로필]이소인돌-1,3-디온이 무색 오일로 수득되었다. 머무름 측정은 역상 컬럼 (C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 SUPELCO 아센티스 익스프레스 C18, 2.7μm; 용리액 A: 물 (0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 7.0분 내에 5% 아세토니트릴에서 95% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 4℃; 유속: 1.5mL/분. LC-MS: (ES, m/z): $M+1$: 554.
- [0724] **3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]propan-1-amine의 합성:** 500mL 둥근 바닥 플라스크 내에 에톡시]메틸]프로필]이소인돌-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]2-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)1,3-디오네 (58.00g, 109.33mmol, 1.0당량), EtOH (300.00mL), $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (68.42g, 1093.32mmol, 10당량, 80%)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 이어서, 반응물에 물 200mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을 2x500 mL의 에틸 아세테이트로 추

출한 다음, 생성된 혼합물을 2x300 mL의 염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:2)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 그 결과 37.5g(85.66%)의 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피콜로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로판-1-아민을 황색 오일로서 수득하였다.

[0725] 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 1000mL 둥근 바닥 플라스크 내에 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피콜로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로판-1-아민(37.50g, 93.658mmol, 1.00당량), 톨루엔(500.00 mL), t-BuONa(27.00g, 280.947mmol, 3.00당량), 브렛포스 Pd G3(4.25g, 4.688mmol, 0.05당량)를 넣었다. 그리고 생성된 용액을 110℃에서 4시간 동안 교반한 후 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 16.1 g (53.81%)의 갈색 고체로 수득되었다. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 SUPELCO 아센티스 익스프레스 C18, 2.7um; 용리액 A: 물(0.05 % TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 7.0분 내에 5% 아세토니트릴에서 95% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 4℃; 유속: 1.5mL/분. LC-MS: (ES, m/z): M+1:320.

[0726] 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 40mL 플라스크 내에 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트(473.8mg, 2당량), 톨루엔(5mL), 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔(150mg, 1.00당량), Cs₂CO₃(306.4mg, 2당량), 잔트포스 G2(50 mg)를 첨가하였다. 생성된 용액을 110℃에서 12시간 동안 교반한 후, H₂O 10mL로 희석하고, 4x10mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 염수 20mL로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5-1:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 그 결과 280mg(80.33%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트를 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1: 742.

[0727] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산의 합성: 40-mL 둥근 바닥 플라스크 내에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트(280.00mg, 0.37mmol, 1.00당량), 메탄올(3.00mL, 0.094mmol, 0.25당량), 디옥산(3.00mL, 35.41mmol, 93.90당량), NaOH(0.57mL, 2.262mmol, 6.00당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 70℃에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 10mL의 H₂O로 희석한 후, HOAc를 사용하여 용액의 pH 값을 5로 조정하였다. 생성된 용액을 4x10mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 염수 20mL로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2-2:1)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 100g(36.40%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1: 728.

[0728] 4-(((2S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로벤젠-1-술폰아미드의 합성: 100mL 둥근 바닥 플라스크 내에 4-플루오로-3-니트로벤젠-1-술폰아미드(1.43g, 0.007mmol, 1당량), 1-(((2S)-1,4-디옥산-2-일)메탄아민 염산염(1g, 6.510mmol, 1당량), THF(30mL), Cs₂CO₃(8.48g, 0.026mmol, 4당량)을 넣었다. 그 생성된 용액을 유조에서 50℃에서 밤새 교반하고, 여과하여 고체를 수집하였다. 고체를 감압하에 오븐에서 건조시켰다. 그 결과 1.82g(88.10%)의 4-(((2S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로벤젠-1-술폰아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1:318.

[0729] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-(((2S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로벤젠술폰)의 합성: 40mL 둥근 바닥 플라스크 내에 4-(4-[[2-(4-클로

로페닐)시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라테카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산(95.00mg, 0.130mmol, 1.00당량), DCM(2.00 mL), DMAP(31.87mg, 0.261mmol, 2당량), 4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술폰아미드(49.60mg, 0.156mmol, 1.20당량), EDCI(30.00mg, 0.15mmol, 1.2당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 30℃에서 12시간 동안 교반한 후, H₂O 10mL로 희석하고, 4x10mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 염수 20mL로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(95:5)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 80mg(59.69%)의 4-(4-[[2-(4-클로로로페닐)시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술폰닐)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라테카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1: 1027.

[0730] 4-(4-[[2-(4-클로로로페닐)시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술폰닐)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라테카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 합성: 40mL 둥근 바닥 플라스크 내에 4-(4-[[2-(4-클로로로페닐)시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술폰닐)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라테카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드(80.00 mg, 0.078 mmol, 1.00당량), THF(4mL), 에틸렌디아민(93.57mg, 1.55mmol, 20당량), TBAF(1.55g, 5.92mmol, 76.16당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 70℃에서 8시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 생성된 용액을 H₂O 10mL로 희석한 다음, 4x10mL의 에틸 아세테이트로 추출하여, 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 염수 20mL로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(95:5)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 조 생성물(35 mg)을 Prep-HPLC에 의해 칼럼(C18)을 사용하여 정제하였다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 SUPELCO 아센티스 익스프레스 C18, 2.7um; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 7.0분 내에 5% 아세토니트릴에서 95% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 4℃; 유속: 1.5mL/분. 그 결과 19mg(27.20%)의 4-(4-[[2-(4-클로로로페닐)시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술폰닐)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라테카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1: 897, ¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.94(s, 1H), 8.88 - 8.60(m, 2H), 8.45(s, 1H), 8.02(m, 1H), 7.95(m, 1H), 7.13(m, 1H), 7.09 - 6.93(m, 3H), 6.74(s, 2H), 6.20(s, 1H), 4.13- 3.56(m, 8H), 3.60- 3.39(m, 2H), 3.31(s,6H), 2.84(s, 2H), 2.38(s,5H), 2.19(d, J = 30.5 Hz, 5H), 1.73(s, 5H).

[0731] **화합물 3-42:** 4-(4-[[2-(4-클로로로페닐)시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술폰닐)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라테카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 제조

[0732] 4-([[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠-1-술폰아미드의 합성: 100mL 둥근 바닥 플라스크 내에 4-플루오로-3-니트로벤젠-1-술폰아미드(1.43g, 0.007mmol, 1당량), 1-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메탄아민 염산염(1g, 6.510mmol, 1당량), THF(30 mL), Cs₂CO₃(8.48g, 0.026mmol, 4당량)을 넣었다. 그 생성된 용액을 유조에서 50℃에서 밤새 교반하고, 여과하여 고체를 수집하였다. 고체를 감압하에 오븐에서 건조시켰다. 그 결과 1.82g(88.10%)의 4-([[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠-1-술폰아미드를 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=554

[0733] 2-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로필]이소인돌-1,3-디오네의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 피징하고 유지시킨 1000mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘(53.50g, 154.944mmol, 1당량)을 넣었다. 이어서 2-(3-히드록시프로필)이소인돌-1,3-디오네(31.80g, 154.944mmol, 1당량)을 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 여기에 디옥산(500.00mL)을 ℃에서, NaH(9.30g, 232.415mmol, 1.50당량, 60%)를 첨가하였다. 그 생성된 용액을 80℃에서 4시간 동안 교반한 후 반응 혼합물을 물/얼음 빙조에서 냉각시켰다. 그리고 나서 500 mL AcOH/얼음/물을 첨가하여 반응을 종료시키고, 생성된 용액을 2x500 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 생성된 혼합물을 3 x 500 mL의 고염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:10)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 58g(70.56%)의 2-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로필]이소인돌-1,3-디오네를 무색 오

일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=554$

[0734] 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로판-1-아민의 합성: 500mL 둥근 바닥 플라스크 내에 2-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로판]이소인돌-1,3-디오네(58.00g, 109.332mmol, 1.00당량), EtOH(300.00mL), $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (68.42g, 1093.321mmol, 10당량, 80%)를 넣었다. 그리고 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 농축하고, 다음 200mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을 2x500 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 생성된 혼합물을 2x300 mL의 염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:2)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 37.5 g (85.66%)의 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로판-1-아민이 노란 오일로 수득되었다.

[0735] 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 1000-mL의 둥근 바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로판-1-아민 (37.50 g, 93.658 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (500.00 mL), t-BuONa (27.00 g, 280.947 mmol, 3.00 당량) 및 BrettPhos Pd G3 (4.25 g, 4.688 mmol, 0.05 당량) 그리고 생성된 용액을 110℃에서 4시간 동안 교반한 후 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 16.1 g (53.81%)의 갈색 고체로 수득되었다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=320$

[0736] 2-브로모시클로헥트-1-엔-1-카르브알데히드의 합성: 250mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 DMF(8.15g, 111.436mmol, 2.5당량), DCM(100.00mL)를 넣었다. 이어서, 0℃에서 교반하면서 PBr_3 (27.75g, 102.521mmol, 2.3 당량)를 적가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 여기에 시클로헥타논(5.00g, 44.574mmol, 1.00 당량)을 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물에 물/얼음 100mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 용액의 pH 값을 Na_2CO_3 을 사용하여 5로 조정하였다. 생성된 용액을 3x100mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 그 결과 5g(55.24%)의 2-브로모시클로헥트-1-엔-1-카르브알데히드를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=203/205$.

[0737] 2-(4-클로로페닐)시클로헥트-1-엔-1-카르브알데히드의 합성: 100mL 둥근 바닥 플라스크 내에 2-브로모시클로헥트-1-엔-1-카르브알데히드(2.50g, 12.310mmol, 1.00당량), (4-클로로페닐)붕소산(1.92g, 12.279mmol, 1.00당량), DME(25.00 mL), H_2O (25.00mL), Na_2CO_3 (2.61g, 24.621mmol, 2당량), $\text{Pd}(\text{pPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1.01g, 1.231mmol, 0.1당량)를 넣었다. 생성된 용액을 60℃에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 다음 50mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 3x50mL로 추출하였다. 생성된 혼합물을 3x50 mL의 염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 0.6g(20.76%)의 2-(4-클로로페닐)시클로헥트-1-엔-1-카르브알데히드를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=235$.

[0738] 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥트-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트의 합성: 100mL 둥근 바닥 플라스크 내에 2-(4-클로로페닐)시클로헥트-1-엔-1-카르브알데히드(0.60g, 2.556mmol, 1.00당량), 메틸 2-브로모-4-(피페라진-1-일)벤조에이트(0.76g, 2.540mmol, 0.99당량), DCM(30.00 mL, 471.901mmol, 184.61 당량), $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (2.18g, 7.669mmol, 3.00당량)를 넣었다. 이어서 실온에서 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.08g, 5.112mmol, 2.00당량)을 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 다음 10mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 500mg(37.77%)의 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥트-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트를 회백색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=517/519$.

[0739] 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥트-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트의 합성: 40mL 둥근 바닥 플라스크 내에 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔(154.22mg, 0.483mmol, 1.00당량), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥트-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트(250.00mg, 0.483mmol, 1.00당량), Cs_2CO_3 (471.85mg, 1.448mmol, 3당량), 톨루엔(5.00mL), 잔트포스 Pd 2G(46.00mg, 0.1당량)를 넣었다. 생성된 용

액을 110℃에서 11시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 110mg(30.12%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥트-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트를 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=756

[0740] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥트-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일) 벤조산의 합성: 8mL 둥근 바닥 플라스크 내에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥트-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트(110.00mg, 0.145mmol, 1.00당량), MeOH(1.00 mL), 디옥산(1.00mL), H₂O(1.00mL, 55.508mmol, 381.73당량), NaOH(34.90mg, 0.873mmol, 6.00당량)를 넣었다. 생성된 용액을 70℃에서 12시간 동안 교반한 후, 반응물에 물 5mL를 첨가하여 켄칭하였다. 용액의 pH 값을 HCl(1mol/L)로 5으로 조정하여 여과하여 고체를 수집하였다. 그 결과 100mg(92.63%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥트-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산을 백색 조질 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=742.

[0741] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥트-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2-(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드의 합성: 8mL 둥근 바닥 플라스크 내에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥트-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산(100.00mg, 0.135mmol, 1.00당량), DCM(5.00mL), DMAP (65.82mg, 0.539mmol, 4당량), EDCI(51.64mg, 0.269mmol, 2당량), 4-[[2-(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포나미드(47.01mg, 0.148mmol, 1.1당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(1:0-10:1)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 120mg(85.52%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥트-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2-(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드를 황색 조질 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=1041.

[0742] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥트-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2-(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 합성: 40mL 둥근 바닥 플라스크 내에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥트-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2-(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드(120.00mg, 0.115mmol, 1.00당량), 에틸렌디아민(138.46mg, 2.304mmol, 20.00당량), THF(10mL), TBAF(602.37mg, 2.304mmol, 20당량)를 넣었다. 생성된 용액을 70℃에서 12시간 동안 교반한 후, 반응물에 물 10mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을 2x10mL의 농축된 에틸 아세테이트로 추출하였다. 하기의 조건(Waters-2767) 하에서 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하였다: * 컬럼: X-bridge RP18, * 입자 크기: 5 μm인 19 x 100mm, * 이동상: 물 중 0.03% 암모니아 (0.03% NH₄HCO₃ & NH₄OH) 및 CH₃CN (6분 내에 32% CH₃CN에서 최대 52%로 구배), * 검출기: UV 254 nm 파장 이용 그 결과 26mg(24.76%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)시클로헥트-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2-(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드를 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=911. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.90(s, 1H), 11.20(s, 1H), 8.46(s, 2H), 7.65(dd, *J* = 9.1, 1.8 Hz, 2H), 7.45(s, 1H), 7.36(d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.20(s, 2H), 7.08(d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.97 - 6.86(m, 4H), 6.70(s, 2H), 6.12(d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 4.21(s, 3H), 3.86 - 3.72(m, 6H), 3.71 - 3.41(m, 13H), 3.20(s, 4H), 2.76(s, 4H), 2.39(s, 7H), 2.28(s, 7H), 1.98(s, 2H), 1.57(s, 3H), 1.50(s, 3H), 1.24(s, 1H).

[0743] 화합물-43: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[2-(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐)-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 제조

[0744] 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트의 합성: 100mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 메틸 2-브로모-4-(피페라진-1-일)벤조에이트(2.00g, 6.68mmol, 1.00당량), DCE(20mL), 2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-카르브알데히드(1.77g, 6.685mmol, 1당량), Ti(Oi-Pr)₄(5.70g, 20.05mmol, 3.00당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 실온에서 여러 배치로 NaBH(OAc)₃(2.83g, 13.37mmol, 2.00당량)을 첨가하였다. 이어서, 실온에서 추가로 16시간 동안 반응하도록 하였다. 그 다음 10mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10-2:5)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 3.0g(81.90%)의 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트를 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 547 [M+H]⁺.

[0745] 2-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로필]이소인돌-1,3-디올의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 피징하고 유지시킨 3구 1000mL 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘(53.50g, 154.944mmol, 1당량)을 넣었다. 이어서 실온에서 2-(3-히드록시프로필)이소인돌-1,3-디올(31.80g, 154.944mmol, 1당량)을 조금씩 첨가하였다. 여기에 실온에서 디옥산(500.00mL), NaH(9.30g, 232.415mmol, 1.50당량, 60%)를 첨가하였다. 생성된 용액을 80℃에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 얼음/물 염수로 냉각시켰다. 그리고 나서 500 mL AcOH/얼음/물을 첨가하여 반응을 종료시키고, 생성된 용액을 2x500 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 생성된 혼합물을 3 x 500 mL의 고염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:10)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 58 g (70.56%)의 2-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로필]이소인돌-1,3-디올이 무색 오일로 수득되었다. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 SUPELCO 아센티스 익스프레스 C18, 2.7um; 용리액 A: 물(0.05% TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 7.0분 내에 5% 아세토니트릴에서 95% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 4℃; 유속: 1.5mL/분. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1:554.

[0746] 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로판-1-아민의 합성: 1500mL 둥근 바닥 플라스크 내에 에톡시[메틸]프로필이소인돌-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]2-[3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)1,3-디올(58.00g, 109.33mmol, 1.0당량), EtOH(300.00mL), NH₂NH₂·H₂O(68.42g, 1093.32mmol, 10당량, 80%)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 다음 200mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 그리고 생성된 용액을 2x500 mL의 에틸 아세테이트로 추출한 후 생성된 혼합물을 2x300 mL의 고염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:2)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 37.5g(85.66%)의 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로판-1-아민을 황색 오일로서 수득하였다.

[0747] 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 1000mL 둥근 바닥 플라스크 내에 3-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]프로판-1-아민(37.50g, 93.658mmol, 1.00당량), 톨루엔(500.00mL), t-BuONa(27.00g, 280.947mmol, 3.00당량), 브렛포스 Pd G₃(4.25g, 4.688mmol, 0.05당량)를 넣었다. 그리고 생성된 용액을 110℃에서 4시간 동안 교반한 후 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔이 16.1 g (53.81%)의 갈색 고체로 수득되었다. 머무름 측정은 역상 컬럼(C18)으로 수행되었다. 시마즈 LCMS 2020; 50*3.0 SUPELCO 아센티스 익스프레스 C18, 2.7um; 용리액 A: 물(0.05 % TFA); 용리액 B: 아세토니트릴; 7.0분 내에 5% 아세토니트릴에서 95% 아세토니트릴로의 선형 구배; 오븐 온도 4℃; 유속: 1.5mL/분. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1:320.

[0748] 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 피징하고 유지시킨 40mL 둥근 바닥 플라스크 내에 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트(515mg, 0.940mmol, 1.00당량), 톨루엔(5mg), 4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔(150.14mg, 0.47mmol, 0.50당량), Cs₂CO₃(306.24mg, 0.94mmol,

1.00당량), 잔트포스 Pd G3(50.00mg, 0.05mmol, 0.06당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 110℃에서 12시간 동안 교반한 후, 10mL의 H₂O로 희석하고, 4x10mL의 에틸 아세테이트로 추출하여, 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 염수 20mL로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5-1:1)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 230mg(62.29%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트를 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 786 [M+H]⁺.

[0749]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산의 합성: 40mL 바이알 내에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조에이트(230mg, 0.29mmol, 1.00당량), 메탄올(3.00mL), 디옥산(3.00mL), 4M NaOH(0.44mL, 1.75mmol, 6.0당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 70℃에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 10mL의 H₂O로 희석한 후, HOAc를 사용하여 용액의 pH 값을 5로 조정하였다. 생성된 용액을 4x10mL의 에틸 아세테이트로 추출하여, 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 염수 20mL로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2-2:1)로 실리카 겔 칼럼에 적용하였다. 그 결과 150mg(66.40%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 772 [M+H]⁺.

[0750]

4-([[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠-1-술폰아미드의 합성: 100mL 둥근 바닥 플라스크 내에 4-플루오로-3-니트로벤젠-1-술폰아미드(1.43g, 0.007mmol, 1당량), 1-[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메탄아민 히드로클로라이드(1g, 6.510mmol, 1당량), THF(30mL), Cs₂CO₃(8.48g, 0.026mmol, 4당량)를 넣었다. 그 생성된 용액을 유조에서 50℃에서 밤새 교반하고, 여과하여 고체를 수집하였다. 고체를 감압하에 오븐에서 건조시켰다. 그 결과 1.82g(88.10%)의 4-([[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠-1-술폰아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1:318.

[0751]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-([[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠술폰)2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드의 합성: 40mL 바이알 내에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤조산(140.00mg, 0.18mmol, 1.00당량), DCM(2.00mL), DMAP(44.28mg, 0.36mmol, 2당량), 4-([[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠술폰아미드(69.00mg, 0.21mmol, 1.20당량), EDCI(41.8mg, 0.21mmol, 1.20당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 30℃에서 12시간 동안 교반한 후, 10mL의 H₂O로 희석하고, 4x10mL의 에틸 아세테이트로 추출하여, 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 고염수 1x20mL로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(95:5)로 Pre-TLC에 적용하였다. 그 결과 135mg(69.50%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-([[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠술폰)2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 1071 [M+H]⁺.

[0752]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-([[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠술폰)2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드의 합성: 40mL 바이알 내에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-([[(2S)-1,4-디옥산-2-일]메틸]아미노)-3-니트로벤젠술폰)2-(4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0^{3,7}]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일)벤즈아미드(135mg, 0.125mmol, 1.00당량), THF(4.00mL), 에틸렌디아민(150.00mg, 2.50mmol, 20.0당량), TBAF 1M in THF(2.50mL, 2.50mmol, 20.0당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 70℃에서 8시간 동안

교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 생성된 용액을 H₂O 10mL로 희석한 다음, 4x10mL의 에틸 아세테이트로 추출하여, 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 염수 20mL로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(95:5)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 조 생성물(50mg)을 Flash-Prep-HPLC에 의해 하기 조건(인텔플래쉬-1)을 사용하여 정제하였다. 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, 6분 내 CH₃CN: H₂O (0.05NH₃.H₂O)=10%에서 CH₃CN: H₂O(0.05NH₃.H₂O)=50으로 상승; 검출기, UV 220nm. 23mg의 생성물을 수득하였다. 그 결과 23mg(25.30%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드]를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS:(ES, *m/z*): 941 [M+H]⁺ ¹H NMR(300MHz, DMSO, *ppm*): δ 11.93(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.98(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.13(s, 1H), 7.08 - 6.94(m, 3H), 6.74(s, 2H), 6.66(m, 1H), 6.20(s, 1H), 4.08 - 3.54(m, 8H), 3.47(m, 2H), 3.29(s, 8H), 2.84(s, 2H), 2.61 -2.04(m, 10H), 1.89(m, 1H), 1.80-1.63(m, 2H), 1.28(s, 3H).

[0753] **화합물 4-1:** 4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-N-(4-[[[(2S)-1,4-디옥산-2-일메틸]아미노]-3-니트로벤젠술포닐]-2-[14-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.5.0.0[^][3,7]]테트라데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드]의 제조

[0754] **(E)-2-(2-에톡시비닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란의 합성:** 3L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 에틸 비닐 에테르(1000.00g, 13.9mol, 3.50당량), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(508.00g, 3.97mol, 1.00당량)을 넣었다. 이 용액을 수조/빙조에서 5℃로 냉각시켰다. 이어서 Pd(OAc)₂(50.00g, 222mmol, 0.02당량)를 5℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 5L의 PE로 희석하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그 결과 1100g(조, Y=50%)의 2-[(E)-2-에톡시에테닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS:(ES, *m/z*): M+1=199; H-NMR(300MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 6.91 - 6.95(m, 1H), 4.30-4.34(m, 1H), 3.78 - 3.82(m, 2H), 1.14 -1.24(m, 15H).

[0755] **N-[(2R)-2-히드록시프로필]아세트아미드의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 3구 250mL 둥근 바닥 플라스크 내에 (2R)-1-아미노프로판-2-올(100g, 1.3mol, 1당량), DCM(1L), TEA(160g, 1.6mol, 1.2당량)를 넣었다. 이어서, 0~10℃에서 교반하면서 100mL(DCM) 중 아세틸 아세테이트(136g, 1.3mol, 1.0당량)의 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(100:5)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 250g(조)의 N-[(2R)-2-히드록시프로필]아세트아미드를 황색 오일로서 수득하였다.

[0756] **5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민의 합성:** 20L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 6-플루오로피리딘-2-아민(4500.00g, 40.178mol, 1.00당량), ACN(20.00L)을 넣었다. 이어서, 실온(25℃)에서 NBS(7035.17g, 41.383mol, 1.03당량)를 조금씩 첨가한 후, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 40L의 물로 희석하였다. 생성된 용액을 2x36L의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 10L의 염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 생성된 혼합물을 3x9L의 PE로 세척하였다. 이 혼합물을 오븐에 의해 건조시켜 밝은 갈색 고체로 된 생성물 7634g(Y=90%)의 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS:(ES, *m/z*): M+1=190; H-NMR(300MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 7.63- 7.71(m, 1H), 6.56(s, 2H), 6.30- 6.31(m, 1H).

[0757] **5-브로모-6-플루오로-3-이오도피리딘-2-아민의 합성:** 20L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민(7000.00g, 36.842mol, 1.00당량), AcOH(34.00L)를 넣었다. 이 용액을 얼음/물 염수에서 10℃로 냉각시켰다. 이어서 NIS(8290g, 36.8mol, 1.00당량)를 10℃에서 조금씩 첨가한 후, 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 100L의 물로 희석하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 컬렉션과 필터 케이크를 물(35Lx2)로 세척하고 오븐에서 건조시켜 생성물 9840g(Y=90%)의 5-브로모-6-플루오로-3-이오도피리딘-2-아민을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS:(ES, *m/z*): M+1=317; H-NMR(300MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 8.16 - 8.23(m, 1H), 6.69(s, 2H).

[0758] **5-브로모-3-(2-에톡시비닐)-6-플루오로피리딘-2-아민의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 4구 20L 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로-3-이오도피리딘-2-아민(855.00g, 2705.696mmol, 1.00당량), i-PrOH(10000.00mL), 2-[(E)-2-에톡시에테닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란(1000.00g, 5050.505mmol,

1.87당량), K_3PO_4 (1720.00g, 8113.207mmol, 3.00당량), 루포스(12.00g, 27.060mmol, 0.02당량), $Pd(OAc)_2$ (20.00g, 88mmol, 0.02당량)를 넣었다. 생성된 용액을 액체 질소 염수에서 실온에서 12시간 동안 교반하고, 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 3x2L DCM으로 세척하고, 유기층을 수집하여 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 용리시켰다. 이를 농축시켜 암갈색 오일로 된 680g(80%) 5-브로모-3-[(E,Z)-2-에톡시에테닐]-6-플루오로피리딘-2-아민(Z,E 혼합물)을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z) $M+1=261$; H-NMR(300MHz, $DMSO-d_6$, ppm) δ 7.96 - 7.99(m, 1H), 6.72 - 6.76(m, 1H), 5.49 - 5.53(m, 1H), 3.99 - 4.06(m, 3H).

[0759] **5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 피징하고 유지시킨 4구 10L 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-3-[(E)-2-에톡시에테닐]-6-플루오로피리딘-2-아민(680.00g, 2605.364mmol, 1.00당량), EtOH(5000.00mL), HCl(1000.00mL)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 농축하고, 용액의 pH 값을 NaOH(4mol/L)를 사용하여 pH 6으로 조정하였다. 고체를 여과하여 수집하고 3x500mL 물로 세척하였다. 그 결과 560g(Q-NMR=70%)의 5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=215$; H-NMR(300MHz, $DMSO-d_6$, ppm) δ 9.53(brs, 1H), 8.19 - 8.22(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.32 - 7.34(m, 1H), 6.50 - 6.52(m, 1H).

[0760] **5-브로모-6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:** 10L의 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(560.00g, 2.6mol, 1.00당량), DMF(5000.00mL)를 넣었다. 이 용액을 수조/빙조에서 0°C로 냉각시켰다. 이어서, 0°C에서 NaH(156g, 3.9mol, 1.5당량)를 조금씩 첨가하였다. 여기에 SEM-Cl(561g, 3.38mol, 1.3당량)을 0°C에서 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물에 물/얼음 2000mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을 5L의 물로 희석시킨 다음, 생성된 용액을 2x10L의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x5L의 물로 세척하고, 다음 생성된 혼합물을 3L의 염수로 세척한 후, 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 550g(87%)의 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ES, m/z) $M+1=345$; H-NMR(300MHz, $DMSO-d_6$, ppm) δ 8.46 - 8.49(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.68 - 7.69(m, 1H), 6.57 - 6.58(m, 1H), 5.52 - 5.55(m, 2H), 3.47 - 3.60(m, 2H), 0.79 - 0.90(m, 2H), 0.01(s, 9H).

[0761] **(R)-N-(2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로필)아세트아미드의 합성:** 50mL 둥근 바닥 플라스크 내에 N-[(2R)-2-히드록시프로필]아세트아미드(조, 81.6g, 697mmol, 3.00당량), 디옥산(800mL)을 넣었다. 이어서 NaH(28g, 697mmol, 3당량)를 5°C~15°C에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 여기에 디옥산(100mL) 중 5-브로모-6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(80g, 232mmol, 1당량)의 용액을 첨가하였다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물에 10°C에서 물 50mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을 농축시키고 H_2O 500mL로 희석하여, 에틸 아세테이트 3x500mL로 추출하였다. 생성된 혼합물을 1x300mL의 NaCl(수성)로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(100:20)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 40g(순수) 및 30g(70%)의 (R)-N-(2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로필)아세트아미드를 황색 오일로서 수득하였다.

[0762] **1-[(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸]-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]에탄-1-원의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 피징하고 유지시킨 1mL 둥근 바닥 플라스크 내에 (R)-N-(2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로필)아세트아미드(40g, 90.7mmol, 1당량), 디옥산(500mL), CS_2CO_3 (88g, 272mmol, 3당량), 브렛포스 Pd G3(4.1g, 4.5mmol, 0.05당량)을 넣었다. 생성된 용액을 농축시키고 H_2O 300mL로 희석하여, 3x300mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 1x200mL의 NaCl(수성)로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(40:100)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 그 결과 33g(조 생성물, 70%)의 1-[(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸]-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]에탄-1-원을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0763] **(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]트리데카-**

1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 1L 바이알 내에 1-[(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]에탄-1-원(33g), 메탄올(300mL), 수산화 나트륨(2M, 300ml)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 조에서 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. v). 생성된 용액을 농축시키고 MeOH를 제거한 다음, 3x200mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 1x200mL의 NaCl(수성)로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 16.2g의(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0764]

2-브로모-4-[4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일]벤조산의 합성: 100mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 tert-부틸 4-[3-브로모-4-(메톡시카르보닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염(4.00g, 10.0mmol, 1.00당량), MeOH(20ml), THF(20ml), H₂O(20ml), NaOH(1.60g, 40.0mmol, 4.00당량)를 넣었다. 생성된 용액을 30℃에서 3시간 동안 교반한 후, 40mL의 H₂O로 희석하고, 용액의 pH 값을 HCl(0.5mol/L)을 사용하여 pH 5로 조정하였다. 생성된 용액을 3x30mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합하였다. 그 후 생성된 혼합물을 고염수 1x50 mL로 세척시켰고, 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 그 결과 3.8g(98.45%)의 2-브로모-4-[4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일]벤조산을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1: 385.

[0765]

tert-부틸 4-[3-브로모-4-([3-아산화질소-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염 수화물의 합성: 100mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 2-브로모-4-[4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일]벤조산(3.80g, 9.864mmol, 1.00당량), 3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰아미드(3.11g, 9.864mmol, 1당량), EDCI(2.27g, 11.836mmol, 1.2당량), DMAP(2.41g, 19.727mmol, 2당량), DCM(40.00mL)을 넣었다. 생성된 용액을 30℃에서 12시간 동안 교반한 후, 50mL의 H₂O로 희석하고, 3x50mL의 디클로로메탄으로 추출하여, 유기층을 합하였다. 그 후 생성된 혼합물을 고염수 1x50 mL로 세척시켰고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(90:10)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 5.4g(79.73%)의 tert-부틸 4-[3-브로모-4-([3-아산화질소-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염 수화물을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1:682.

[0766]

Tert-부틸 4-[3-[(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-4-([3-아산화질소-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염 수화물의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 100mL 둥근 바닥 플라스크 내에 tert-부틸 4-[3-브로모-4-([3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염(4.00g, 5.860mmol, 1.00당량), (12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(1.87g, 5.860mmol, 1.00당량), DMF(60.00mL), CuI(0.22g, 1.172mmol, 0.20당량), Cs₂CO₃(3.82g, 11.720mmol, 2.00당량), N1,N2-bis(4-히드록시-2,6-디메틸페닐)옥살아미드(0.58g, 1.766mmol, 0.30당량)를 넣었다. 생성된 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반한 후, 수조를 이용하여 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 100mL의 H₂O로 희석하고, 3x100mL의 에틸 아세테이트로 추출하여, 유기층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3-1:0)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 그 결과 3.2g(59.02%)의 tert-부틸 4-[3-[(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-4-([3-아산화질소-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염 수화물을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1:921.

[0767]

2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드의 합성: 100mL 둥근 바닥 플라스크 내에 tert-부틸 4-[3-[(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-4-([3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염(2.40g, 2.605mmol, 1.00당량), DCM(30.00mL), TFA(10.00mL)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 여기에 CH₃CN(30.00mL), 에틸렌디아민(0.79g, 13.145mmol, 5.05당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 60℃에서 추가로 6시간 동안 반응하도록 한 후, 생성된 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물(3.0g)을 Flash-Prep-HPLC로 하기 조건(콤비플래쉬-1)을 사용하여

여 정제하였다. 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, 7분 내 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}(0.5\%\text{FA})=5\%$ 에서 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}(0.5\%\text{FA})=60\%$ 로 상승, 검출기, UV 254 nm. 그 결과 600mg(33.34%)의 2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0⁰[3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1$:691.

[0768]

2-브로모-1,4,4-트리메틸시클로헥스-1-엔 수화물의 합성: 250mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 CHCl_3 (100.00mL), DMF(7.24g, 99.050mmol, 2.5당량)를 넣었다. 다음 교반하면서 PBr_3 (24.65g, 91.065mmol, 2.30당량)을 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 여기에 시클로헥사논, 3,3-디메틸-(5.00g, 39.620mmol, 1.00당량)을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 12시간 동안 반응하도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 200mL의 물/얼음에 넣었다. 용액의 pH 값을 $\text{Sat. Na}_2\text{CO}_3$ 을 사용하여 pH 5로 조정하였다. 생성된 용액을 3x100mL의 디클로로메탄으로 추출하여, 유기층을 합하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 그 결과 3.1g(35.38%)의 2-브로모-1,4,4-트리메틸시클로헥스-1-엔 수화물을 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1$:217/219.

[0769]

2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 40mL 바이알 내에 2-브로모-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드(300.00mg, 1.382mmol, 1.00당량), 4-클로로-3-플루오로페닐 보론산(289.12mg, 1.658mmol, 1.2당량), DME(4.00mL), Na_2CO_3 (292.91mg, 2.764mmol, 2당량), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (48.49mg, 0.069mmol, 0.05당량), H_2O (0.20mL)를 넣었다. 생성된 용액을 100℃에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:100-1:6)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 170mg(46.12%)의 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1$:267.

[0770]

4-(4-[[2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0⁰[3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드의 합성: 40mL 바이알 내에 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드(55.00mg, 0.21mmol, 1.00당량), [(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0⁰[3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드(142.43mg, 0.206mmol, 1당량), MeOH(1.50mL), DCM(1.50mL), ZnCl_2 (56.21mg, 0.412mmol, 2당량), NaBH_3CN (25.92mg, 0.412mmol, 2당량)을 넣었다. 생성된 용액을 60℃에서 5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(95:5)로 Pre-TLC에 적용하였다. 조 생성물을 Flash-Prep-HPLC로 하기 조건(인텔플래쉬-1)을 사용하여 정제하였다. 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, 7분 내 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}(0.05\%\text{NH}_3.\text{H}_2\text{O})=10\%$ 에서 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}(0.05\%\text{NH}_3.\text{H}_2\text{O})=60\%$ 로 상승; 검출기, UV 254 nm. 그 결과 6.0mg(3.09%)의 4-(4-[[2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0⁰[3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1$:941. ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 10.89(s, 1H), 8.48 - 8.29(m, 2H), 7.51(dd, J = 8.6, 7.1 Hz, 2H), 7.33(s, 1H), 7.11(dd, J = 10.3, 1.8 Hz, 1H), 7.00(t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.92(dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.69(d, J = 24.5 Hz, 4H), 5.99(s, 1H), 4.41(s, 1H), 3.86(dd, J = 11.5, 4.1 Hz, 2H), 3.29-3.17(m, 3H), 3.10(d, J = 11.7 Hz, 6H), 2.77(s, 2H), 2.21(d, J = 19.8 Hz, 6H), 1.99(s, 2H), 1.89(d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.63(d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.40(t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.35 - 1.10(m, 6H), 0.94(s, 6H).

[0771]

화합물 4-2: 4-(4-[[2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0⁰[3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드의 제조

[0772]

(E)-2-(2-에톡시비닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란의 합성: 3L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 에틸 비닐 에테르(1000.00g, 13.9mol, 3.50당량), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(508.00g, 3.97mol, 1.00당량)을 넣었다. 이 용액을 수조/빙조에서 5℃로 냉각시켰다. 이어서 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (50.00g, 222mmol, 0.02당량)를 5℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 5L의 PE로

회석하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그 결과 1100g(조, Y=50%)의 2-[(E)-2-에톡시에테닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=199; H-NMR(300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 6.91 - 6.95(m, 1H), 4.30-4.34(m, 1H), 3.78 - 3.82(m, 2H), 1.14 -1.24(m, 15H).

[0773] **N-[(2R)-2-히드록시프로필]아세트아미드의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 3구 250mL 둥근 바닥 플라스크 내에 (2R)-1-아미노프로판-2-올(100g, 1.3mol, 1당량), DCM(1L), TEA(160g, 1.6mol, 1.2당량)를 넣었다. 이어서, 0~10℃에서 교반하면서 100mL(DCM) 중 아세틸 아세테이트(136g, 1.3mol, 1.0당량)의 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(100:5)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 250g(조)의 N-[(2R)-2-히드록시프로필]아세트아미드를 황색 오일로서 수득하였다.

[0774] **5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민의 합성:** 20L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 6-플루오로피리딘-2-아민(4500.00g, 40.178mol, 1.00당량), ACN(20.00L)을 넣었다. 이어서, 실온(25℃)에서 NBS(7035.17g, 41.383mol, 1.03당량)를 조금씩 첨가한 후, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 40L의 물로 희석하였다. 생성된 용액을 2x36L의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 10L의 염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 생성된 혼합물을 3x9L의 PE로 세척하였다. 이 혼합물을 오븐에 의해 건조시켜 밝은 갈색 고체로 된 생성물 7634g(Y=90%)의 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=190; H-NMR(300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.63- 7.71(m, 1H), 6.56(s, 2H), 6.30- 6.31(m, 1H).

[0775] **5-브로모-6-플루오로-3-이오도피리딘-2-아민의 합성:** 20L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민(7000.00g, 36.842mol, 1.00당량), AcOH(34.00L)를 넣었다. 이 용액을 얼음/물 염수에서 10℃로 냉각시켰다. 이어서 NIS(8290g, 36.8mol, 1.00당량)를 10℃에서 조금씩 첨가한 후, 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 100L의 물로 희석하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 컬렉션과 필터 케이크를 물(35Lx2)로 세척하고 오븐에서 건조시켜 생성물 9840g(Y=90%)의 5-브로모-6-플루오로-3-이오도피리딘-2-아민을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=317; H-NMR(300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.16 - 8.23(m, 1H), 6.69(s, 2H).

[0776] **5-브로모-3-(2-에톡시비닐)-6-플루오로피리딘-2-아민의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 4구 20L 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로-3-이오도피리딘-2-아민(855.00g, 2705.696mmol, 1.00당량), i-PrOH(10000.00mL), 2-[(E)-2-에톡시에테닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란(1000.00g, 5050.505mmol, 1.87당량), K_3PO_4 (1720.00g, 8113.207mmol, 3.00당량), 루포스(12.00g, 27.060mmol, 0.02당량), $Pd(OAc)_2$ (20.00g, 88mmol, 0.02당량)를 넣었다. 생성된 용액을 액체 질소 염수에서 실온에서 12시간 동안 교반하고, 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 3x2L DCM으로 세척하고, 유기층을 수집하여 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 용리시켰다. 이를 농축시켜 암갈색 오일로 된 680g(80%)의 5-브로모-3-[(E,Z)-2-에톡시에테닐]-6-플루오로피리딘-2-아민(Z,E 혼합물)을 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z) M+1= 261; H-NMR(300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.96 - 7.99(m, 1H), 6.72 - 6.76(m, 1H), 5.49 - 5.53(m, 1H), 3.99 -4.06(m, 3H).

[0777] **5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 4구 10L 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-3-[(E)-2-에톡시에테닐]-6-플루오로피리딘-2-아민(680.00g, 2605.364mmol, 1.00당량), EtOH(5000.00mL), HCl(1000.00mL)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 농축하고, 용액의 pH 값을 NaOH(4mol/L)를 사용하여 pH 6으로 조정하였다. 고체를 여과하여 수집하고 3x500mL 물로 세척하였다. 그 결과 560g(Q-NMR=70%)의 5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=215; H-NMR(300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.53(brs, 1H), 8.19 - 8.22(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.34(m, 1H), 6.50- 6.52(m, 1H).

[0778] **5-브로모-6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:** 10L의 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(560.00g, 2.6mol, 1.00당량), DMF(5000.00mL)를 넣었다. 이 용액을 수조/빙조에서 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 0℃에서 NaH(156g, 3.9mol, 1.5당량)를 조금씩 첨가하였다. 여기에 SEM-Cl(561g, 3.38mol, 1.3당량)을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물에 물/얼음 2000mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을 5L의

물로 희석시킨 다음, 그 생성된 용액을 2x10L의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x5L의 물로 세척하고, 다음 생성된 혼합물을 3L의 염수로 세척한 후, 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 550g(87%)의 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ES, m/z) $M+1=345$; ^1H -NMR(300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.46 - 8.49(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.69(m, 1H), 6.57 - 6.58(m, 1H), 5.52 - 5.55(m, 2H), 3.47 - 3.60(m, 2H), 0.79 - 0.90(m, 2H), 0.01(s, 9H).

[0779] (R)-N-(2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로필)아세트아미드의 합성: 50mL 둥근 바닥 플라스크 내에 N-[(2R)-2-히드록시프로필]아세트아미드(조, 81.6g, 697mmol, 3.00당량), 디옥산(800mL)을 넣었다. 이어서 NaH(28g, 697mmol, 3당량)를 5°C 내지 15°C에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 여기에 디옥산(100mL) 중 5-브로모-6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(80g, 232mmol, 1당량)의 용액을 첨가하였다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물에 10°C에서 물 50mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을 농축시키고 H₂O 500mL로 희석하여, 에틸 아세테이트 3x500mL로 추출하였다. 생성된 혼합물을 1x300mL의 NaCl(수성)로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(100:20)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 40g(순수) 및 30g(70%)의 (R)-N-(2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로필)아세트아미드를 황색 오일로서 수득하였다.

[0780] 1-[(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]에탄-1-윈의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 1mL 둥근 바닥 플라스크 내에 (R)-N-(2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로필)아세트아미드(40g, 90.7mmol, 1당량), 디옥산(500mL), Cs₂CO₃(88g, 272mmol, 3당량), 브렛포스 Pd G3(4.1g, 4.5mmol, 0.05당량)을 넣었다. 생성된 용액을 농축시키고 H₂O 300mL로 희석하여, 3x300mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 1x200mL의 NaCl(수성)로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(40:100)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 그 결과 33g(조 생성물, 70%)의 1-[(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]에탄-1-윈을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0781] (12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 1L 바이알 내에 1-[(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]에탄-1-윈(33g), 메탄올(300mL), 수산화 나트륨(2M, 300mL)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 조에서 80°C에서 6시간 동안 교반하였다. v. 생성된 용액을 농축(MeOH)시키고, 3x200mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 1x200mL의 NaCl(수성)로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 16.2g의 (12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0782] 2-브로모-4-[4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일]벤조산의 합성: 100mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 tert-부틸 4-[3-브로모-4-(메톡시카르보닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염(4.00g, 10.0mmol, 1.00당량), MeOH(20mL), THF(20mL), H₂O(20mL), NaOH(1.60g, 40.0mmol, 4.00당량)를 넣었다. 생성된 용액을 30°C에서 3시간 동안 교반한 후, 40mL의 H₂O로 희석하고, 용액의 pH 값을 HCl(0.5mol/L)을 사용하여 5로 조정하였다. 생성된 용액을 3x30mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합하였다. 그 후 생성된 혼합물을 고염수 1x50 mL로 세척시켰고, 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 그 결과 3.8g(98.45%)의 2-브로모-4-[4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일]벤조산을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS:(ES, m/z): $M+1$: 385.

[0783] Tert-부틸 4-[3-브로모-4-([3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐)카르바모닐]페닐]피페라진-1-카르복시산염 수화물의 합성: 100mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 2-브로모-4-[4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일]벤조산(3.80g, 9.864mmol, 1.00당량), 3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포나미드(3.11g, 9.864mmol, 1당량), EDCI(2.27g, 11.836mmol, 1.2당량), DMAP(2.41g, 19.727mmol, 2당량), DCM(40.00mL)을 넣

었다. 생성된 용액을 30℃에서 12시간 동안 교반한 후, 50mL의 H₂O로 희석하고, 3x50mL의 디클로로메탄으로 추출하여, 유기층을 합하였다. 그 후 생성된 혼합물을 고염수 1x50 mL로 세척시켰고, 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(90:10)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 5.4g(79.73%)의 tert-부틸 4-[3-브로모-4-([3-니트로-4-((옥산-4-일메틸)아미노)벤젠술포닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염 수화물을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1:682.

[0784]

tert-부틸 4-[3-((12R)-12-메틸-4-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-4-([3-니트로-4-((옥산-4-일메틸)아미노)벤젠술포닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카복실레이트 수화물의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 100mL 둥근 바닥 플라스크 내에 tert-부틸 4-[3-브로모-4-([3-니트로-4-((옥산-4-일메틸)아미노)벤젠술포닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염(4.00g, 5.860mmol, 1.00당량), (12R)-12-메틸-4-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(1.87g, 5.860mmol, 1.00당량), DMF(60.00mL), CuI(0.22g, 1.172mmol, 0.20당량), C_s2CO₃(3.82g, 11.720mmol, 2.00당량), N₁,N₂-bis(4-히드록시-2,6-디메틸페닐)옥살아미드(0.58g, 1.766mmol, 0.30당량)를 넣었다. 생성된 용액은 100℃에서 2시간 동안 교반한 후, 수조를 사용하여 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 100mL의 H₂O로 희석하고, 3x100mL의 에틸 아세테이트로 추출하여, 유기층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3-1:0)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 3.2g(59.02%)의 tert-부틸 4-[3-((12R)-12-메틸-4-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-4-([3-아산화질소-4-((옥산-4-일메틸)아미노)벤젠술포닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염 수화물을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1:921.

[0785]

2-((12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-((옥산-4-일메틸)아미노)벤젠술포닐]-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드의 합성: 100mL 둥근 바닥 플라스크 내에 tert-부틸 4-[3-((12R)-12-메틸-4-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-4-([3-니트로-4-((옥산-4-일메틸)아미노)벤젠술포닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염(2.40g, 2.605mmol, 1.00당량), DCM(30.00mL), TFA(10.00mL)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고, CH₃CN(30.00mL), 에틸렌디아민(0.79g, 13.145mmol, 5.05당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 60℃에서 추가로 6시간 동안 반응하도록 한 후, 생성된 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물(3.0g)을 Flash-Prep-HPLC로 하기 조건(콤비플래쉬-1)을 사용하여 정제하였다. 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, 7분 내 CH₃CN: H₂O(0.5%FA)=5%에서 CH₃CN:H₂O(0.5%FA)=60으로 상승; 검출기, UV 254nm. 그 결과 600mg(33.34%)의 2-((12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-((옥산-4-일메틸)아미노)벤젠술포닐]-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1:691.

[0786]

2-브로모-1,4,4-트리메틸시클로헥스-1-엔 수화물의 합성: 250mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 CHCl₃(100.00mL), DMF(7.24g, 99.050mmol, 2.5당량)를 넣었다. 다음 교반하면서 PBr₃(24.65g, 91.065mmol, 2.30당량)을 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 여기에 시클로헥사논, 3,3-디메틸-(5.00g, 39.620mmol, 1.00당량)을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 12시간 동안 반응하도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 200mL의 물/얼음에 넣었다. 용액의 pH 값을 Sat.Na₂CO₃을 사용하여 pH5로 조정하였다. 생성된 용액을 3x100mL의 디클로로메탄으로 추출하여, 유기층을 합하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 그 결과 3.1g(35.38%)의 2-브로모-1,4,4-트리메틸시클로헥스-1-엔 수화물을 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1:217/219.

[0787]

2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 40ml 바이알 내에 2-브로모-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드(200.00mg, 0.921mmol, 1.00당량), 4-클로로-2-플루오로페닐보론산(192.75mg, 1.105mmol, 1.2당량), Na₂CO₃(195.27mg, 1.842mmol, 2.00당량), Pd(PPh₃)₂Cl₂(32.33mg, 0.046mmol, 0.05당량), DME(4.00mL), H₂O(0.20mL)를 넣었다. 생성된 용액을 100℃에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을

농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:100-1:6)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 130mg(52.91%)의 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS:(ES, m/z): $M+1$:267

[0788]

4-(4-[[2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드의 합성: 40ml 바이알 내에 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드(55.00mg, 0.21mmol, 1.00당량), 2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드(142.43mg, 0.206mmol, 1당량), MeOH(1.50mL), DCM(1.50mL), ZnCl₂(56.21mg, 0.412mmol, 2당량), NaBH₃CN(25.92mg, 0.412mmol, 2당량)을 넣었다. 생성된 용액을 60℃에서 5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(95:5)로 Pre-TLC 상에 적용하였다. 조 생성물(38mg)을 플래쉬-정제용 HPLC로 하기 조건(인텔플래쉬-1)을 사용하여 정제하였다. 칼럼, C18 실리카 겔, 이동성, 7분 내 CH₃CN:H₂O90.5%NH₃.H₂O=10%에서 CH₃CN:H₂O90.5%NH₃.H₂O=60%로 상승; 검출기, UV 254 nm. 그 결과 3.1mg(1.60%)의 4-(4-[[2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1$:941. ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.49(s, 1H), 8.70- 8.56(m, 2H), 8.45(s, 1H), 8.11(d, J = 10.2 Hz, 2H), 7.78(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.14 - 6.99(m, 2H), 6.98 - 6.81(m, 2H), 6.75(s, 1H), 6.67(d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 6.12(s, 1H), 3.44(t, J = 12.6 Hz, 4H), 3.22(d, J = 5.9 Hz, 4H), 2.75(s, 2H), 2.49 -2.14(m, 4H), 2.12 -1.86(m, 3H), 1.68(dd, J = 37.2, 10.2 Hz, 4H), 1.57 -1.40(m, 4H), 0.98(s, 6H), 0.89(q, J = 8.1, 7.0 Hz, 8H).

[0789]

화합물 4-3: 4-[4-((4,4-디메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]시클로헥스-1-엔-1-일]메틸)피페라진-1-일]-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드의 제조

[0790]

(E)-2-(2-에톡시비닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란의 합성: 3L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 에틸 비닐 에테르(1000.00g, 13.9mol, 3.50당량), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(508.00g, 3.97mol, 1.00당량)을 넣었다. 이 용액을 수조/빙조에서 5℃로 냉각시켰다. 이어서 Pd(OAc)₂(50.00g, 222mmol, 0.02당량)를 5℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 5L의 PE로 희석하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그 결과 1100g(조, Y=50%)의 2-[(E)-2-에톡시에틸]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS:(ES, m/z): $M+1$:199; H-NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 6.91 - 6.95(m, 1H), 4.30-4.34(m, 1H), 3.78 - 3.82(m, 2H), 1.14 -1.24(m, 15H).

[0791]

N-[(2R)-2-히드록시프로필]아세트아미드의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 3구 250mL 둥근 바닥 플라스크 내에 (2R)-1-아미노프로판-2-올(100g, 1.3mol, 1당량), DCM(1L), TEA(160g, 1.6mol, 1.2당량)를 넣었다. 이어서, 0-10℃에서 교반하면서 100mL(DCM) 중 아세트 아세테이트(136g, 1.3mol, 1.0당량)의 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(100:5)로 실리카 겔 칼럼에 적용하였다. 그 결과 250g(조)의 N-[(2R)-2-히드록시프로필]아세트아미드를 황색 오일로서 수득하였다.

[0792]

5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민의 합성: 20L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 6-플루오로피리딘-2-아민(4500.00g, 40.178mol, 1.00당량), ACN(20.00L)을 넣었다. 이어서, 실온(25℃)에서 NBS(7035.17g, 41.383mol, 1.03당량)를 조금씩 첨가한 후, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 40L의 물로 희석하였다. 생성된 용액을 2x36L의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 10L의 염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 생성된 혼합물을 3x9L의 PE로 세척하였다. 이 혼합물을 오븐에 의해 건조시켜 밝은 갈색 고체로 된 생성물 7634g(Y=90%)의 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS:(ES, m/z): $M+1$:190; H-NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 7.63- 7.71(m, 1H), 6.56(s, 2H), 6.30- 6.31(m, 1H).

[0793]

5-브로모-6-플루오로-3-이오도피리딘-2-아민의 합성: 20L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로피

리딘-2-아민(7000.00g, 36.842mol, 1.00당량), AcOH(34.00L)를 넣었다. 이 용액을 얼음/물 염수에서 10℃로 냉각시켰다. 이어서 NIS(8290g, 36.8mol, 1.00당량)를 10℃에서 조금씩 첨가한 후, 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 100L의 물로 희석하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 컬렉션과 필터 케이크를 물(35Lx2)로 세척하고 오븐에서 건조시켜 생성물 9840g(Y=90%)의 5-브로모-6-플루오로-3-요오도피리딘-2-아민을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS:(ES, *m/z*): M+1=317; H-NMR(300MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 8.16 - 8.23(m, 1H), 6.69(s, 2H).

[0794] **5-브로모-3-(2-에톡시비닐)-6-플루오로피리딘-2-아민의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 4구 20L 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로-3-이오도피리딘-2-아민(855.00g, 2705.696mmol, 1.00당량), *i*-PrOH(10000.00mL), 2-[(E)-2-에톡시에테닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란(1000.00g, 5050.505mmol, 1.87당량), K₃PO₄(1720.00g, 8113.207mmol, 3.00당량), 루포스(12.00g, 27.060mmol, 0.02당량), Pd(OAc)₂(20.00g, 88mmol, 0.02당량)를 넣었다. 생성된 용액을 액체 질소 염수에서 실온에서 12시간 동안 교반하고, 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 3x2L DCM으로 세척하고, 유기층을 수집하여 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 용리시켰다. 이를 농축시켜 암갈색 오일로 된 680g(80%)의 5-브로모-3-[(E,Z)-2-에톡시에테닐]-6-플루오로피리딘-2-아민(Z,E 혼합물)을 수득하였다. LC-MS:(ES, *m/z*) M+1= 261; H-NMR(300MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 7.96 - 7.99(m, 1H), 6.72 - 6.76(m, 1H), 5.49 - 5.53(m, 1H), 3.99 - 4.06(m, 3H).

[0795] **5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 4구 10L 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-3-[(E)-2-에톡시에테닐]-6-플루오로피리딘-2-아민(680.00g, 2605.364mmol, 1.00당량), EtOH(5000.00mL), HCl(1000.00mL)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 농축하고, 용액의 pH 값을 NaOH(4mol/L)를 사용하여 6으로 조정하였다. 고체를 여과하여 수집하고 3x500mL 물로 세척하였다. 그 결과 560g(Q-NMR=70%)의 5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS:(ES, *m/z*): M+1=215; H-NMR(300MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 9.53(brs, 1H), 8.19 - 8.22(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.34(m, 1H), 6.50 - 6.52(m, 1H).

[0796] **5-브로모-6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:** 10L의 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(560.00g, 2.6mol, 1.00당량), DMF(5000.00mL)를 넣었다. 이 용액을 수조/빙조에서 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 0℃에서 NaH(156g, 3.9mol, 1.5당량)를 조금씩 첨가하였다. 여기에 SEM-Cl(561g, 3.38mol, 1.3당량)을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물에 물/얼음 2000mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을 5L의 물로 희석시킨 다음, 그 생성된 용액을 2x10L의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x5L의 물로 세척하고, 다음 생성된 혼합물을 3L의 염수로 세척한 후, 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 550g(87%)의 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ES, *m/z*) M+1=345; H-NMR(300MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 8.46 - 8.49(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.69(m, 1H), 6.57 - 6.58(m, 1H), 5.52 - 5.55(m, 2H), 3.47 - 3.60(m, 2H), 0.79 - 0.90(m, 2H), 0.01(s, 9H).

[0797] **(R)-N-(2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로필)아세트아미드의 합성:** 50mL 둥근 바닥 플라스크 내에 N-[(2R)-2-히드록시프로필]아세트아미드(조, 81.6g, 697mmol, 3.00당량), 디옥산(800mL)을 넣었다. 이어서 NaH(28g, 697mmol, 3당량)를 5℃ 내지 15℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 여기에 디옥산(100mL) 중 5-브로모-6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(80g, 232mmol, 1당량)의 용액을 첨가하였다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물에 10℃에서 물 50mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을 농축시키고 H₂O 500mL로 희석하여, 에틸 아세테이트 3x500mL로 추출하였다. 생성된 혼합물을 1x300mL의 NaCl(수성)로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(100:20)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 40g(순수) 및 30g(70%)의 (R)-N-(2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로필)아세트아미드를 황색 오일로서 수득하였다.

[0798] **1-[(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-**

1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]에탄-1-원의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 1mL 둥근 바닥 플라스크 내에 (R)-N-(2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로필)아세트아미드(40g, 90.7mmol, 1당량), 디옥산(500mL), Cs₂CO₃(88g, 272mmol, 3당량), 브렛포스 Pd G3(4.1g, 4.5mmol, 0.05당량)을 넣었다. 생성된 용액을 농축시키고 H₂O 300mL로 희석하여, 3x300mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 1x200mL의 NaCl(수성)로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(40:100)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 33g(조 생성물, 70%)의 1-[(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸]-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]에탄-1-원을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0799]

(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 1L 바이알 내에 1-[(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]에탄-1-원(33g), 메탄올(300mL), 수산화 나트륨(2M, 300mL)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 조에서 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. v. 생성된 용액을 농축(MeOH)시키고, 3x200mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 1x200mL의 NaCl(수성)로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리카 겔 칼럼에 적용하였다. 그 결과 16.2g의(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0800]

2-브로모-4-[4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일]벤조산의 합성: 100mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 tert-부틸 4-[3-브로모-4-(메톡시카르보닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염(4.00g, 10.0mmol, 1.00당량), MeOH(20mL), THF(20mL), H₂O(20mL), NaOH(1.60g, 40.0mmol, 4.00당량)를 넣었다. 생성된 용액을 30℃에서 3시간 동안 교반한 후, 40mL의 H₂O로 희석하고, HCl(0.5mol/L)를 사용하여 용액의 pH 값을 5로 조정하였다. 생성된 용액을 3x30mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합하였다. 그 후 생성된 혼합물을 고염수 1x50 mL로 세척시켰고, 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 그 결과 3.8g(98.45%)의 2-브로모-4-[4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일]벤조산을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS:(ES, m/z): M+1: 385.

[0801]

Tert-부틸 4-[3-브로모-4-([3-아산화질소-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염 수화물의 합성: 100mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 2-브로모-4-[4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일]벤조산(3.80g, 9.864mmol, 1.00당량), 3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰아미드(3.11g, 9.864mmol, 1당량), EDCI(2.27g, 11.836mmol, 1.2당량), DMAP(2.41g, 19.727mmol, 2당량), DCM(40.00mL)을 넣었다. 생성된 용액을 30℃에서 12시간 동안 교반한 후, 50mL의 H₂O로 희석하고, 3x50mL의 디클로로메탄으로 추출하여, 유기층을 합하였다. 그 후 생성된 혼합물을 고염수 1x50 mL로 세척시켰고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(90:10)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 5.4g(79.73%)의 tert-부틸 4-[3-브로모-4-([3-아산화질소-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염 수화물을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS:(ES, m/z): M+1:682.

[0802]

Tert-부틸 4-[3-[(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-4-([3-아산화질소-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염 수화물의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 100mL 둥근 바닥 플라스크 내에 tert-부틸 4-[3-브로모-4-([3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염(4.00g, 5.860mmol, 1.00당량), (12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(1.87g, 5.860mmol, 1.00당량), DMF(60.00mL), CuI(0.22g, 1.172mmol, 0.20당량), Cs₂CO₃(3.82g, 11.720mmol, 2.00당량), N1,N2-bis(4-히드록시-2,6-디메틸페닐)옥살아미드(0.58g, 1.766mmol, 0.30당량)를 넣었다. 생성된 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반한 후, 수조를 이용하여 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 100mL의 H₂O로 희석하고, 3x100mL의 에틸 아세테이트로 추출하여, 유기층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3-1:0)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 3.2g(59.02%)의 tert-부틸 4-[3-[(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-4-([3-아산화질소-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염 수화물을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS:(ES,

m/z): M+1:921.

[0803]

2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드의 합성: 100ml 둥근 바닥 플라스크 내에 tert-부틸 4-[3-[(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-4-[(3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염(2.40g, 2.605mmol, 1.00당량), DCM(30.00mL), TFA(10.00mL)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고, CH₃CN(30.00mL), 에틸렌디아민(0.79g, 13.145mmol, 5.05당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 60℃에서 추가로 6시간 동안 반응하도록 한 후, 생성된 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물(3.0g)은 Flash-Prep-HPLC로 하기 조건(콤비플래쉬-1)을 사용하여 정제하였다. 칼럼, C18 실리카 겔, 이동성, 7분 내 CH₃CN:H₂O(0.5%FA)=5%에서 CH₃CN:H₂O(0.5%FA)=60으로 상승; 검출기, UV 254 nm. 그 결과 600mg(33.34%)의 2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS:(ES, m/z): M+1:691.

[0804]

2-브로모-1,4,4-트리메틸시클로헥스-1-엔 수화물의 합성: 250mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 CHCl₃(100.00mL), DMF(7.24g, 99.050mmol, 2.5당량)를 넣었다. 다음 교반하면서 PBr₃(24.65g, 91.065mmol, 2.30당량)을 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 여기에 시클로헥사논, 3,3-디메틸-(5.00g, 39.620mmol, 1.00당량)을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 12시간 동안 반응하도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 200mL의 물/얼음에 넣었다. 용액의 pH 값을 Sat.Na₂CO₃을 사용하여 5로 조정하였다. 생성된 용액을 3x100mL의 디클로로메탄으로 추출하여, 유기층을 합하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 그 결과 3.1g(35.38%)의 2-브로모-1,4,4-트리메틸시클로헥스-1-엔 수화물을 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS:(ES, m/z): M+1:217/219.

[0805]

4,4-디메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 40ml 바이알 내에 2-브로모-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드(300.00mg, 1.382mmol, 1.00당량), 4-(트리플루오로메틸)페닐보론산(313.30mg, 1.650mmol, 1.20당량), Pd(PPh₃)₂Cl₂(48.49mg, 0.069mmol, 0.05당량), Na₂CO₃(292.91mg, 2.764mmol, 2당량), DME(4.00mL), H₂O(0.20mL)를 넣었다. 생성된 용액을 100℃에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:100-1:6)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 190mg(48.71%)의 4,4-디메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS-PH-PHNW-4-175-1: (ES, m/z): M+1:283.

[0806]

4-[4-([4,4-디메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]시클로헥스-1-엔-1-일]메틸)피페라진-1-일]-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드의 합성: 40ml 바이알 내에 4,4-디메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드(57.00mg, 0.2mmol, 1.00당량), 2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드(139.47mg, 0.202mmol, 1당량), MeOH(1.50mL), DCM(1.50mL), ZnCl₂(55.05mg, 0.404mmol, 2당량), NaBH₃CN(25.38mg, 0.404mmol, 2당량)을 넣었다. 생성된 용액을 60℃에서 5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(95:5)로 Pre-TLC에 적용하였다. 조 생성물(45mg)은 플래쉬-정제용 HPLC에 의해 하기 조건(인텔플래쉬-1)을 사용하여 정제하였다. 칼럼, C18 실리카 겔, 이동성, 7분 내 CH₃CN: H₂O(0.5%NH₃H₂O)=10%에서 CH₃CN:H₂O(0.5%NH₃H₂O)=60으로 상승; 검출기, UV 254 nm. 그 결과 4.1mg(2.12%)의 4-[4-([4,4-디메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]시클로헥스-1-엔-1-일]메틸)피페라진-1-일]-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES, m/z): M+1:957. ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.48(s, 1H), 8.74 - 8.61(m, 2H), 8.46(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.06(m, 2H), 7.79(d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.55(d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.22 - 7.06(m, 2H), 7.02 - 6.89(m, 2H), 6.67(d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 6.11(s, 1H), 3.59 - 3.35(m, 4H), 3.35 - 3.06(m, 4H), 2.81(s, 2H), 2.46 - 2.16(m, 4H), 2.12 - 1.86(m,

3H)1.68(dd, $J = 38.2, 9.6$ Hz, 4H), 1.57 -1.39(m, 4H), 0.99(s, 6H), 0.96 - 0.78(m, 8H).

[0807] **화합물 4-4:** 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4-(트리플루오로메틸)시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[[12R]-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리테카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드의 제조

[0808] **(E)-2-(2-에톡시비닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란의 합성:** 3L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 에틸 비닐 에테르(1000.00g, 13.9mol, 3.50당량), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(508.00g, 3.97mol, 1.00당량)을 넣었다. 이 용액을 수조/빙조에서 5℃로 냉각시켰다. 이어서 Pd(OAc)₂(50.00g, 222mmol, 0.02당량)를 5℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 5L의 PE로 희석하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그 결과 1100g(조, Y=50%)의 2-[(E)-2-에톡시에테닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS:(ES, m/z): M+1=199; H-NMR(300MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6.91 - 6.95(m, 1H), 4.30-4.34(m, 1H), 3.78 - 3.82(m, 2H), 1.14 -1.24(m, 15H).

[0809] **N-[(2R)-2-히드록시프로필]아세트아미드의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 3구 250mL 둥근 바닥 플라스크 내에 (2R)-1-아미노프로판-2-올(100g, 1.3mol, 1당량), DCM(1L), TEA(160g, 1.6mol, 1.2당량)를 넣었다. 이어서, 0~10℃에서 교반하면서 100ml(DCM) 중 아세틸 아세테이트(136g, 1.3mol, 1.0당량)의 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(100:5)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 250g(조)의 N-[(2R)-2-히드록시프로필]아세트아미드를 황색 오일로서 수득하였다.

[0810] **5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민의 합성:** 20L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 6-플루오로피리딘-2-아민(4500.00g, 40.178mol, 1.00당량), ACN(20.00L)을 넣었다. 이어서, 실온(25℃)에서 NBS(7035.17g, 41.383mol, 1.03당량)를 조금씩 첨가한 후, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 40L의 물로 희석하였다. 생성된 용액을 2x36L의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 10L의 염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 생성된 혼합물을 3x9L의 PE로 세척하였다. 이 혼합물을 오븐에 의해 건조시켜 밝은 갈색 고체로 된 생성물 7634g(Y=90%)의 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS:(ES, m/z): M+1=190; H-NMR(300MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 7.63- 7.71(m, 1H), 6.56(s, 2H), 6.30- 6.31(m, 1H).

[0811] **5-브로모-6-플루오로-3-이오도피리딘-2-아민의 합성:** 20L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민(7000.00g, 36.842mol, 1.00당량), AcOH(34.00L)를 넣었다. 이 용액을 얼음/물 염수에서 10℃로 냉각시켰다. 이어서 NIS(8290g, 36.8mol, 1.00당량)를 10℃에서 조금씩 첨가한 후, 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 100L의 물로 희석하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 컬렉션과 필터 케이크를 물(35Lx2)로 세척하고 오븐에서 건조시켜 생성물 9840g(Y=90%)의 5-브로모-6-플루오로-3-이오도피리딘-2-아민을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS:(ES, m/z): M+1=317; H-NMR(300MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8.16 - 8.23(m, 1H), 6.69(s, 2H).

[0812] **5-브로모-3-(2-에톡시비닐)-6-플루오로피리딘-2-아민의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 4구 20L 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로-3-이오도피리딘-2-아민(855.00g, 2705.696mmol, 1.00당량), i-PrOH(10000.00mL), 2-[(E)-2-에톡시에테닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란(1000.00g, 5050.505mmol, 1.87당량), K₃PO₄(1720.00g, 8113.207mmol, 3.00당량), 루포스(12.00g, 27.060mmol, 0.02당량), Pd(OAc)₂(20.00g, 88mmol, 0.02당량)를 넣었다. 생성된 용액을 액체 질소 염수에서 실온에서 12시간 동안 교반하고, 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 3x2L DCM으로 세척하고, 유기층을 수집하여 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 용리시켰다. 이를 농축시켜 암갈색 오일로 된 680g(80%) 5-브로모-3-[(E,Z)-2-에톡시에테닐]-6-플루오로피리딘-2-아민(Z,E 혼합물)을 수득하였다. LC-MS:(ES, m/z) M+1= 261; H-NMR(300MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 7.96 - 7.99(m, 1H), 6.72 - 6.76(m, 1H), 5.49 - 5.53(m, 1H), 3.99 -4.06(m, 3H).

[0813] **5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 4구 10L 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-3-[(E)-2-에톡시에테닐]-6-플루오로피리딘-2-아민(680.00g, 2605.364mmol, 1.00당량), EtOH(5000.00mL), HCl(1000.00mL)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 농축하고, 용액의 pH 값을 NaOH(4mol/L)를 사용하여 pH 6으로 조정하였다. 고체를 여과하여 수집하고

3x500mL 물로 세척하였다. 그 결과 560g(Q-NMR=70%)의 5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS:(ES, m/z): $M+1=215$; H-NMR(300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.53(brs, 1H), 8.19 - 8.22(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.32 - 7.34(m, 1H), 6.50- 6.52(m, 1H).

[0814] 5-브로모-6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성: 10L의 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(560.00g, 2.6mol, 1.00당량), DMF(5000.00mL)를 넣었다. 이 용액을 수조/빙조에서 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 0℃에서 NaH(156g, 3.9mol, 1.5당량)를 조금씩 첨가하였다. 여기에 SEM-Cl(561g, 3.38mol, 1.3당량)을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물에 물/얼음 2000mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을 5L의 물로 희석시킨 다음, 그 생성된 용액을 2x10L의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x5L의 물로 세척하고, 다음 생성된 혼합물을 3L의 염수로 세척한 후, 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 550g(87%)의 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ES, m/z) $M+1=345$; H-NMR(300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.46 - 8.49(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.68 - 7.69(m, 1H), 6.57 - 6.58(m, 1H), 5.52 - 5.55(m, 2H), 3.47 - 3.60(m, 2H), 0.79 - 0.90(m, 2H), 0.01(s, 9H).

[0815] (R)-N-(2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로필)아세트아미드의 합성: 50mL 둥근 바닥 플라스크 내에 N-[(2R)-2-히드록시프로필]아세트아미드(조, 81.6g, 697mmol, 3.00당량), 디옥산(800mL)을 넣었다. 이어서 NaH(28g, 697mmol, 3당량)를 5℃ 내지 15℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 여기에 디옥산(100ml) 중 5-브로모-6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(80g, 232mmol, 1당량)의 용액을 첨가하였다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물에 10℃에서 물 50ml를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을 농축시키고 H₂O 500ml로 희석하여, 에틸 아세테이트 3x500ml로 추출하였다. 생성된 혼합물을 1x300ml의 NaCl(수성)로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(100:20)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 40g(순수) 및 30g(70%)의 (R)-N-(2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로필)아세트아미드를 황색 오일로서 수득하였다.

[0816] 1-[(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸]-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]에탄-1-원의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 1mL 둥근 바닥 플라스크 내에 (R)-N-(2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로필)아세트아미드(40g, 90.7mmol, 1당량), 디옥산(500mL), Cs₂CO₃(88g, 272mmol, 3당량), 브렛포스 Pd G3(4.1g, 4.5mmol, 0.05당량)을 넣었다. 생성된 용액을 농축시키고 H₂O 300ml로 희석하여, 3x300mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 1x200mL의 NaCl(수성)로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(40:100)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 그 결과 33g(조 생성물, 70%)의 1-[(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸]-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]에탄-1-원을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0817] (12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 1L 바이알 내에 1-[(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]에탄-1-원(33g), 메탄올(300mL), 수산화 나트륨(2M, 300ml)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 조에서 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. v. 생성된 용액을 농축(MeOH)시키고, 3x200ml의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 1x200mL의 NaCl(수성)로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 16.2g의(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0818] 2-브로모-4-[4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일]벤조산 합성: 100ml 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 tert-부틸 4-[3-브로모-4-(메톡시카르보닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염(4.00g, 10.0mmol, 1.00당량), MeOH(20ml), THF(20ml), H₂O(20ml), NaOH(1.60g, 40.0mmol, 4.00당량)를 넣었다. 생성된 용액을 30℃에서 3시간 동안 교반

한 후, 40mL의 H₂O로 희석하고, 용액의 pH 값을 HCl(0.5mol/L)을 사용하여 pH 5로 조정하였다. 생성된 용액을 3x30mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 염수 1x50mL로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 그 결과 3.8g(98.45%)의 2-브로모-4-[4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일]벤조산을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES, *m/z*): M+1: 385

[0819] **Tert-부틸 4-[3-브로모-4-([3-아산화질소-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염 수화물의 합성:** 100ml 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 2-브로모-4-[4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일]벤조산(3.80g, 9.864mmol, 1.00당량), 3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰아미드(3.11g, 9.864mmol, 1당량), EDCI(2.27g, 11.836mmol, 1.2당량), DMAP(2.41g, 19.727mmol, 2당량), DCM(40.00mL)을 넣었다. 생성된 용액을 30℃에서 12시간 동안 교반한 후, 50mL의 H₂O로 희석하고, 3x50mL의 디클로로메탄으로 추출하여, 유기층을 합하였다. 그 후 생성된 혼합물을 고염수 1x50 mL로 세척시켰고, 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(90:10)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 5.4g(79.73%)의 tert-부틸 4-[3-브로모-4-([3-아산화질소-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염 수화물을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ES, *m/z*): M+1:682

[0820] **Tert-부틸 4-[3-[(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-4-([3-아산화질소-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염 수화물의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 100ml 둥근 바닥 플라스크 내에 tert-부틸 4-[3-브로모-4-([3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염(4.00g, 5.860mmol, 1.00당량), (12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(1.87g, 5.860mmol, 1.00당량), DMF(60.00mL), CuI(0.22g, 1.172mmol, 0.20당량), Cs₂CO₃(3.82g, 11.720mmol, 2.00당량), N1,N2-bis(4-히드록시-2,6-디메틸페닐)옥살아미드(0.58g, 1.766mmol, 0.30당량)를 넣었다. 생성된 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반한 후, 수조를 이용하여 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 100mL의 H₂O로 희석하고, 3x100mL의 에틸 아세테이트로 추출하여, 유기층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3-1:0)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 3.2g(59.02%)의 tert-부틸 4-[3-[(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-4-([3-아산화질소-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염 수화물을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ES, *m/z*): M+1:921

[0821] **2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드의 합성:** 100mL 둥근 바닥 플라스크 내에 tert-부틸 4-[3-[(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-4-([3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]카르바모닐)페닐]피페라진-1-카르복시산염(2.40g, 2.605mmol, 1.00당량), DCM(30.00mL), TFA(10.00mL)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 여기에 CH₃CN(30.00mL), 에틸렌디아민(0.79g, 13.145mmol, 5.05당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 60℃에서 추가로 6시간 동안 반응하도록 한 후, 생성된 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물(3.0g)을 Flash-Prep-HPLC로 하기 조건(컴비플래쉬-1)을 사용하여 정제하였다. 칼럼, C18 역동성 칼럼; 이동상, 7분 내 CH₃CN:H₂O(0.5%FA)=5%에서 60%로 상승; 검출기, UV 254nm. 그 결과 600mg(33.34%)의 2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1:691

[0822] **2-브로모-4-(트리플루오로메틸)시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드의 합성:** 250mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 CHCl₃(40mL)를 넣었다. 이어서 DMF(4.49g, 61.428mmol, 6.00당량)를 15-20℃에서 교반하면서 방울로 첨가하였다. 여기에 PBr₃(14.27g, 52.718mmol, 5.15당량)를 15-20℃에서 교반하면서 방울로 첨가하고 그 후 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 CHCl₃(20mL) 중 3-(트리플루오로메틸)시클로헥산-1-원(1.70g, 10.232mmol, 1.00당량)의 용액을 실온에서 교반하면서 방울로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 용액을 물 300mL에 부었다. 용액의 pH 값을 NaHCO₃ 수용액을 사용하여 pH 5로 조정하였다. 생성된

용액을 3x100mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물은 1 x 500 mL의 고염수로 세척되었다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 1.07g(40.68%)의 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드를 황색 오일로서 수득하였다. H-NMR(300MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 10.04(s, 1H), 2.98 -2.87(m, 2H), 2.75 -2.63(m, 1H), 2.59 -2.45(m, 1H), 2.26 -2.15(m, 2H), 1.64 -1.54(m, 1H).

[0823] **2-(4-클로로페닐)-4-(트리플루오로메틸)시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 40ml 바이알 내에 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드(1.07g, 4.163mmol, 1.00당량), DME(10.00mL), H₂O(0.50mL), 벤젠보론산, p-클로로-(782.00mg, 5.001mmol, 1.20당량), Na₂CO₃(886.00mg, 8.359mmol, 2.01당량), Pd(PPh₃)₂Cl₂(147.00mg, 0.209mmol, 0.05당량)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 염수에서 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:7)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 893mg(74.31%)의 2-(4-클로로페닐)-4-(트리플루오로메틸)시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드를 밝은 황색 고체로서 수득하였다. H-NMR(300MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.51(s, 1H), 7.44 - 7.40(m, 2H), 7.24 - 7.20(m, 2H), 2.86 -2.73(m, 2H), 2.69 -2.62(m, 1H), 2.26 -2.15(m, 2H), 1.73-1.50(m, 2H).

[0824] **4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4-(트리플루오로메틸)시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드의 합성:** 40ml 바이알 내에 2-(4-클로로페닐)-4-(트리플루오로메틸)시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드(12.50mg, 0.043mmol, 1.00당량), 2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드(30.00mg, 0.043mmol, 1.00당량), MeOH(3.00mL), ZnCl₂(11.70mg, 0.086mmol, 1.98당량), NaBH₃CN(5.50mg, 0.088mmol, 2.02당량)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 조에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 물 100mL에 부었다. 생성된 용액을 3x30mL 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물은 1x200mL 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20:1)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 조 생성물은 Prep-HPLC로 하기 조건을 사용하여 정제하였다. 칼럼: 엑스-브리지 쉘드 RP18 OBD 칼럼, 5μm, 19*150mm, 이동상: 물(0.05% NH₃·H₂O) 및 ACN(7분 내 27% B상에서 50%까지 상승); 검출기, UV 254/220 nm. 그 결과 5mg(11.99%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4-(트리플루오로메틸)시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES, *m/z*): M+1: 963; H-NMR(300MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.10(s, 1H), 10.99(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.56(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.34(m, 2H), 7.25 - 7.09(m, 2H), 7.03(s, 1H), 6.77(d, *J* = 26.6 Hz, 3H), 5.97(s, 1H), 3.87(dd, *J* = 11.1, 4.1 Hz, 2H), 3.29 - 3.06(m, 6H), 2.85 -2.63(m, 3H), 2.45 -2.12(m, 7H), 2.00(q, *J* = 5.9, 4.6 Hz, 2H), 1.90(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.63(d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.57 -1.44(m, 1H), 1.41 -1.10(m, 9H).

[0825] **화합물 4-5:** 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S,15R)-13,16-디옥산-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드(추정)의 제조

[0826] **N-[(트랜스)(3S,4R)-4-히드록시옥솔란-3-일]-4-메틸벤젠술포나미드의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 250mL 둥근 바닥 플라스크 내에 3,6-다이옥사바이시클로[3.1.0]헥산(5.00g, 58.079mmol, 1.00당량), 디옥산(100.00mL), p-톨루엔술포나미드(11.93g, 69.681mmol, 1.20당량), TEBA(1.33g, 5.833mmol, 0.10당량), K₂CO₃(0.80g, 5.788mmol, 0.10당량)를 넣었다. 생성된 용액을 90℃에서 유조에서 3시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(2:1)를 사용해서 실리카 겔 칼럼에 적용하였다. 그 결과 10.69g(25.75%)의 N-[(트랜스)(3S,4R)-4-히드록시옥솔란-3-일]-4-메틸벤젠술포나미드를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=258.

[0827] **N-[(트랜스)(3S,4R)-4-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)옥시]옥솔란-3-일]-4-메틸벤젠술포나미드의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 250ml 둥근 바닥 플라스크

내에 N-[(트랜스)(3S,4R)-4-히드록시옥솔란-3-일]-4-메틸벤젠술폰아미드(10.50g, 14.691mmol, 1.30당량, 36%), THF(100mL)를 넣었다. 이어서 NaH(2.71g, 67.756mmol, 6.01당량, 60%)를 0℃에서 조금씩 첨가하고, 생성된 용액을 0℃에서 30분 동안 교반한 후 0℃에서 여기에 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘(3.89g, 11.266mmol, 1.00당량)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 다음 500mL의 수성 NH₄Cl을 첨가하여 반응을 중지시키고, 생성된 용액을 3x300mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1x1500mL의 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 3g(45.71%)의 N-[(트랜스)(3S,4R)-4-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]옥솔란-3-일]-4-메틸벤젠술폰아미드를 밝은 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(300MHz, 클로로포름-d, ppm) δ 8.04(s, 1H), 7.78 - 7.61(m, 2H), 7.25 - 7.10(m, 3H), 6.43(d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.67(d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.60(d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.49(d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.40(dt, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 4.27(dd, J = 10.5, 5.9 Hz, 1H), 4.21 - 4.03(m, 1H), 4.03 - 3.86(m, 2H), 3.70 - 3.52(m, 3H), 2.32(s, 3H), 0.93(ddt, J = 10.6, 5.5, 2.6 Hz, 2H), -0.02(s, 9H).

[0828]

(트랜스)(11R,15S)-10-(4-메틸벤젠술폰닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-다이옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 250mL 둥근 바닥 플라스크 내에 N-[(트랜스)(3S,4R)-4-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]옥솔란-3-일]-4-메틸벤젠술폰아미드(3.00g, 5.149mmol, 1.00당량), DMF(50.00mL), phen(743.00mg, 4.123mmol, 0.80당량), CuI(785.00mg, 4.122mmol, 0.80당량), K₂CO₃(2.14g, 15.484mmol, 3.01당량)를 넣었다. 생성된 용액을 120℃에서 유조에서 2일 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 500mL의 물로 희석시켰다. 생성된 용액을 3x200mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1x1000mL 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 2.5g(82.26%)의 (트랜스)(11R,15S)-10-(4-메틸벤젠술폰닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-다이옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=502.

[0829]

(11S,15R)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-다이옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정) and (11R,15S)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-다이옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정)의 합성: 100mL 둥근 바닥 플라스크 내에 Mg(2.04g, 83.933mmol, 19.81당량), MeOH(30.00mL), (트랜스)(11R,15S)-10-(4-메틸벤젠술폰닐)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-다이옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정)을 넣었다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 60℃에서 2시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 그 생성된 용액을 300/300mL의 NaHCO₃과 CH₂Cl₂로 희석하였다. 고체를 여과하고 유기물을 분리하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 하기 조건에서 조 생성물을 Chiral-Prep-HPLC로 정제하였다. 이동상: A: n-헥산(0.1% DEA) B: ETOH; 유속: 20mL/분; 컬럼: DAICEL CHIRALPAK IA, 250*20mm, 5μm; 구배: 20분에 12%B; 220nm. 그 결과 350mg(23.78%)의 (11S,15R)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-다이옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정)을 황색 오일로서 수득하였고 400mg(27.18%)의 (11R,15S)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-다이옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정)을 황색 오일로서 수득하였다. 피크 1:LC-MS: (ES, m/z): M+1=348, R,T= 1.211분. ¹H NMR(300MHz, 클로로포름-d, ppm) δ 7.39(s, 1H), 7.21(d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.37(d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.57(s, 2H), 4.60(dt, J = 10.1, 7.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.22(m, 2H), 3.94(dd, J = 9.9, 7.9 Hz, 1H), 3.86 - 3.69(m, 2H), 3.64 - 3.45(m, 2H), 0.91(dd, J = 8.8, 7.5 Hz, 2H), -0.04(s, 9H). 피크 2:LC-MS: (ES, m/z): M+1=348, R,T= 1.211분. ¹H NMR(300MHz, 클로로포름-d, ppm) δ 7.39(s, 1H), 7.21(d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.37(d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.57(s, 2H), 4.60(dt, J = 10.1, 7.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.22(m, 2H), 3.94(dd, J = 9.9, 7.9 Hz, 1H), 3.86 - 3.69(m, 2H), 3.64 - 3.45(m, 2H), 0.91(dd, J = 8.8, 7.5 Hz, 2H), -0.04(s, 9H).

[0830]

메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트의 합

성: 250-mL의 둥근바닥 플라스크에 다음 물질을 첨가하였다: DMA (150 mL) 중 1-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진(15.09 g, 47.32 mmol, 1.00 당량)의 용액, DIEA (12.9 g, 99.81 mmol, 2.00 당량) 및 메틸 2-브로모-4-플루오로벤조에이트 (11.6 g, 49.78 mmol, 1.00 당량). 생성된 용액을 100도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 다음 50mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 3x100mL로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x100mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:5)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 7g(조)의 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=533$, 531.

[0831]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S,15R)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-다이옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 40mL 바이알 내에 (11R,15S)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-다이옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정)(350.00mg, 1.007mmol, 1.00당량), 톨루엔 (15.00mL), 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트(1.07g, 2.012mmol, 2.00당량), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (208.00mg, 0.201mmol, 0.20당량), 잔트포스(234.00mg, 0.404mmol, 0.40당량), Cs_2CO_3 (985.00mg, 3.023mmol, 3.00당량)를 넣었다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 100℃에서 3시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 720mg(89.52%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S,15R)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-다이옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=798$.

[0832]

메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S,15R)-13,16-다이옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)의 합성: 40mL 바이알 내에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11R,15S)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13,16-다이옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)(720.00mg, 0.902mmol, 1.00당량), 1.0 M TBAF/THF(15.00mL), 에틸렌디아민(1.30g, 21.631mmol, 23.99당량)을 넣었다. 생성된 용액을 70℃에서 8시간 동안 오일 조에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(2:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 350mg(58.09%)의 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S,15R)-13,16-다이옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=668$.

[0833]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S,15R)-13,16-다이옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산(추정)의 합성: 40mL 바이알 내에 메틸 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11R,15S)-13,16-다이옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조에이트(추정)(150.00mg, 0.224mmol, 1.00당량), 디옥산(3.00mL), MeOH(3.00mL), NaOH(0.60mL, 2.400mmol, 10.69당량)를 넣었다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 70℃에서 4시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 용액의 pH 값을 HCl(2mol/L)을 사용해서 pH 5-6으로 조정하고, 생성된 용액을 3x50mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1x300mL의 염수로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)이 포함된 Prep-TLC로 정제하였다. 그 결과 80mg(54.48%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S,15R)-13,16-다이옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산(추정)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): $M+1=654$.

[0834]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S,15R)-13,16-다이옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]벤즈아미드(추정)의 합성: 40mL 바이알 내에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-

디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S,15R)-13,16-다이옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤조산(45.00mg, 0.069mmol, 1.00당량), DCM(5.00mL), 3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰아미드(추정)(22.00mg, 0.070mmol, 1.01당량), EDCI(26.00mg, 0.136mmol, 1.97당량), DMAP(34.00mg, 0.278mmol, 4.05당량)를 넣었다. 그리고 생성된 용액을 25℃에서 밤새 교반하였고, 그 생성된 혼합물을 진공 농축하고, 조 생성물은 Prep-HPLC로 하기 조건(Prep-HPLC-006)을 사용하여 정제하였다. 칼럼, 엑스-브리지 쉘드 RP18 OBD 칼럼, 5μm, 19*150mm, 이동상, 물(0.05% NH₃.H₂O) 및 ACN(7분 내 40% B상에서 70%까지 상승); 검출기, UV 254/220 nm. 그 결과 30mg(45.84%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(11S,15R)-13,16-다이옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.7.0.0[^][3,7].0[^][11,15]]헥사데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]벤즈아미드(추정)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=951. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.06(d, J = 34.5 Hz, 1H), 8.48 - 8.26(m, 2H), 7.64 - 6.99(m, 7H), 6.89 - 6.51(m, 4H), 6.08 - 5.96(m, 1H), 4.46(dd, J = 68.8, 60.0 Hz, 2H), 3.94 - 3.41(m, 6H), 3.13(d, J = 20.7 Hz, 8H), 2.75(d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.23(s, 6H), 1.98(s, 2H), 1.88(s, 1H), 1.64(d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.41(s, 2H), 1.27(d, J = 13.8 Hz, 2H), 0.95(s, 6H).

[0835] **화합물 4-6: 4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자테트라시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]벤즈아미드의 제조**

[0836] **(E)-2-(2-에톡시비닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란의 합성:** 3L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 에틸 비닐 에테르(1000.00g, 13.9mol, 3.50당량), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(508.00g, 3.97mol, 1.00당량)을 넣었다. 이 용액을 수조/빙조에서 5℃로 냉각시켰다. 이어서 Pd(OAc)₂(50.00g, 222mmol, 0.02당량)를 5℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 5L의 PE로 희석하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그 결과 1100g(조, Y=50%)의 2-[(E)-2-에톡시에틸]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=199. ¹H-NMR:(300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 6.91 - 6.95(m, 1H), 4.30-4.34(m, 1H), 3.78 - 3.82(m, 2H), 1.14 -1.24(m, 15H).

[0837] **N-[(2R)-2-히드록시프로필]아세트아미드의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 3L 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 (2R)-1-아미노프로판-2-올(100g, 1.3mol, 1당량), DCM(1L), TEA(160g, 1.6mol, 1.2당량)를 넣었다. 이어서 아세트 아세이트(136g, 1.3mol, 1.0당량) 용액을 100mL DCM에 0~10℃에서 교반하면서 방울로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(100:5)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 250g(조)의 N-[(2R)-2-히드록시프로필]아세트아미드를 황색 오일로서 수득하였다.

[0838] **5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민의 합성:** 50L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 6-플루오로피리딘-2-아민(4500.00g, 40.178mol, 1.00당량), ACN(10.00L)을 넣었다. 이어서 실온 25℃에서 NBS(7035.17g, 41.383mol, 1.03당량)를 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 40L의 물로 희석하였다. 생성된 용액을 2x36L의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 10L의 염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 생성된 혼합물을 3x9L의 PE로 세척하였다. 이 혼합물을 오븐에서 건조시켜 7634g(Y=90%)의 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민을 밝은 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1=190. ¹H-NMR:(300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7.63- 7.71(m, 1H), 6.56(s, 2H), 6.30-6.31(m, 1H).

[0839] **5-브로모-6-플루오로-3-아이오도피리딘-2-아민의 합성:** 50L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민(7000.00g, 36.842mol, 1.00당량), AcOH(34.00L)를 넣었다. 이 용액을 얼음/물 염수에서 10℃로 냉각시켰다. 이어서 10℃에서 NIS(8290g, 36.8mol, 1.00당량)를 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 100L의 물로 희석하였다. 혼합물을 여과하여 필터 케이크를 수집한 다음 필터 케이크를 물(35Lx2)로 세척한 후 오븐에서 건조하여 9840g(Y=90%)의 5-브로모-6-플루오로-3-아이오도피리딘-2-아민을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS:(ES, m/z): M+1=317, 319, R.T=1.087분. ¹H-NMR: (300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.16 - 8.23 (m, 1H), 6.69 (s, 2H) .

[0840] **5-브로모-3-(2-에톡시비닐)-6-플루오로피리딘-2-아민의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 20L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로-3-아이오도피리딘-2-아민(855.00g, 2705.696mmol, 1.00당량), *i*-PrOH(10000.00mL), 2-[(E)-2-에톡시에테닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란(1000.00g, 5050.505mmol, 1.87당량), K_3PO_4 (1720.00g, 8113.207mmol, 3.00당량), 루포스(12.00g, 27.060mmol, 0.02당량), $Pd(OAc)_2$ (20.00g, 88mmol, 0.02당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 12시간 교반하였다. 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 3x2L DCM으로 세척하고, 유기층을 수집하여 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 용리시켰다. 이것을 농축하여 결과적으로 680g(80%)의 5-브로모-3-[(E,Z)-2-에톡시에테닐]-6-플루오로피리딘-2-아민(Z,E 혼합물)을 암갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): $M+1=$ 261, 263. ^1H -NMR:(300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 7.96 - 7.99(m, 1H), 6.72 - 6.76(m, 1H), 5.49 - 5.53(m, 1H), 3.99 - 4.06(m, 3H).

[0841] **5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:** 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 4구 10L 둥근 바닥 플라스크에 5-브로모-3-[(E)-2-에톡시에테닐]-6-플루오로피리딘-2-아민(680.00g, 2605.364mmol, 1.00당량), EtOH(5000.00mL), HCl(1000.00mL)을 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 농축하고, NaOH(4mol/L)로 용액의 pH 값을 pH 6으로 조정하였다. 고체를 여과하여 수집하고 3x500mL 물로 세척하였다. 그 결과 560g(Q-NMR=70%)의 5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): $M+1=$ 215, 217. ^1H -NMR:(300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9.53(brs, 1H), 8.19 - 8.22(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.32 - 7.34(m, 1H), 6.50 - 6.52(m, 1H).

[0842] **5-브로모-6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:** 10L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(560.00g, 2.6mol, 1.00당량), DMF(5000.00mL)를 넣었다. 이 용액을 수조/빙조에서 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 0℃에서 NaH(156g, 3.9mol, 1.5당량)를 조금씩 첨가하였다. 여기에 SEM-Cl(561g, 3.38mol, 1.3당량)을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물에 물/얼음 2000mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을 5L의 물로 희석시킨 다음, 그 생성된 용액을 2x10L의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x5L의 물로 세척하고, 다음 생성된 혼합물을 3L의 염수로 세척한 후, 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 550g(87%)의 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): $M+1=$ 345, 347, R.T=1.435분. ^1H -NMR:(300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.46 - 8.49(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.68 - 7.69(m, 1H), 6.57 - 6.58(m, 1H), 5.52 - 5.55(m, 2H), 3.47 - 3.60(m, 2H), 0.79 - 0.90(m, 2H), 0.01(s, 9H).

[0843] **(R)-N-(2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로필)아세트아미드의 합성:** 3L 둥근 바닥 플라스크 내에 N-[(2R)-2-히드록시프로필]아세트아미드(조, 81.6g, 697mmol, 3.00당량), 디옥산(800mL)을 넣었다. 이어서 NaH(28g, 697mmol, 3당량)를 5℃ 내지 15℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 여기에 디옥산(100mL) 중 5-브로모-6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(80g, 232mmol, 1당량)의 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 오일 조에서 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물에 10℃에서 물 50mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을 농축시키고 H_2O 500mL로 희석하여, 에틸 아세테이트 3x500mL로 추출하였다. 생성된 혼합물을 1x300mL의 NaCl(수성)로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(100:20)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 40g(순수) 및 30g(70%)의 (R)-N-(2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로필)아세트아미드를 황색 오일로서 수득하였다.

[0844] **1-[(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸]-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0⁶[3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]에탄-1-올의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 1L 둥근 바닥 플라스크 내에 (R)-N-(2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로필)아세트아미드(40g, 90.7mmol, 1당량), 디옥산(500mL), Cs_2CO_3 (88g, 272mmol, 3당량), 브렛포스Pd G_3 (4.1g, 4.5mmol, 0.05당량)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 조에서 80℃에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 농축시키고 H_2O 300mL로 희석하여, 3x300mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 1x200mL의 NaCl

(수성)로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(40:100)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 33g(조, 70%)의 1-[(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸]-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]에탄-1-원을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0845] (12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 1L 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 1-[(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]에탄-1-원(33g), 메탄올(300mL), 수산화 나트륨(2M, 300mL)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 조에서 80 °C에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 농축(MeOH)시키고 3x200mL 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 1x200mL의 NaCl(수성)로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 16.2g의(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0846] 4-브로모-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-카르브알데히드의 합성: 250mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 CHCl₃(80.00mL), DMF(7.13g, 97.5mmol, 2.5당량)를 첨가하였다. 이어서 0°C에서 교반하면서 인 트리브로마이드(24.28g, 89.7mmol, 2.30당량)를 방울로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 여기에 2,2-디메틸옥산-4-one(5.00g, 39.01mmol, 1.00당량)을 실온에서 첨가하였다. 이렇게 생성된 용액을 실온에서 12시간 동안 더 반응하도록 하였다. 이어서 물/얼음 200 mL를 첨가하여 반응을 종료시켰다. Na₂CO₃(s)로 용액의 pH를 5로 조절했다. 생성된 용액을 3x50mL의 디클로로메탄으로 추출하여, 유기층을 합하고 농축시켰다. 잔류물을 EA 100mL에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 2x50mL 염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 그 결과 밝은 황색 오일로 5.6g(65.53%)의 4-브로모-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-카르브알데히드가 생성되었다. ¹H- NMR(300MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 9.84(s, 1H), 4.23(t, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.73(t, *J* = 2.5 Hz, 2H), 1.20(s, 6H).

[0847] 4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-카르브알데히드의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 100mL 둥근 바닥 플라스크 내에 4-브로모-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-카르브알데히드(5.40g, 24.6mmol, 1.00당량), DCE(50.00mL), 벤젠보론산, *p*-클로로-(4.63g, 29.6mmol, 1.2당량), Na₂CO₃(5.27g, 49.2mmol, 2당량), Pd(PPh₃)₂Cl₂(1.73g, 2.46mmol, 0.1당량), 물(5mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 60 °C에서 12시간동안 교반한 후, 반응 혼합물을 50mL 물로 냉각시키고 회석하였다. 생성된 용액을 3x50mL의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 50mL의 염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10-2:5)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 5.2g(84.14%)의 4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-카르브알데히드를 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1: 251

[0848] 메틸 2-브로모-4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트의 합성: 100mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-카르브알데히드(2.00g, 7.9mmol, 1.00당량), DCE(20.00mL), 메틸 2-브로모-4-(피페라진-1-일)벤조에이트(2.36g, 7.9mmol, 1당량), Ti(Oi-Pr)₄(6.74g, 23.7mmol, 3당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 NaBH(OAc)₃(3.35g, 15.8mmol, 2당량)을 실온에서 여러 배치로 첨가하였다. 생성된 용액을 60 °C에서 12시간 동안 반응시킨 후, 반응물에 물 10mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10-2:5)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 3g(70.44%)의 메틸 2-브로모-4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트를 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1: 533

[0849] 2-브로모-4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)벤조산의 합성: 40mL 바이알 내에 메틸 2-브로모-4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트(500.00mg, 0.937mmol, 1.00당량), MeOH(2.50mL), THF(2.50mL), H₂O(2.50mL), NaOH(150.00mg, 3.750mmol, 4.00당량)를 넣는다. 생성된 용액을 30°C에서 3시간 동안 교반한 후, H₂O 50mL로 회석하고, 용액의 pH 값을 HCl(0.5mol/L)을 사용하여 pH 5로 조정하였다. 생성된 용액을 3x5mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유

기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1x5mL의 염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 그 결과 460mg(94.48%)의 2-브로모-4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)벤조산을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1: 519/521

[0850]

2-브로모-4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드의 합성: 40mL 바이알 내에 2-브로모-4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)벤조산(300.00mg, 0.577mmol, 1.00당량), 4-[(4-메톡시-2-메틸but일)아미노]-3-니트로벤젠술포나미드(182.00mg, 0.573mmol, 0.99당량), DCM(5.00mL), DMAP(281.80mg, 2.307mmol, 4.00당량), EDCI(221.60mg, 1.156mmol, 2.00당량)를 넣었다. 생성된 용액을 30℃에서 12시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(100:1-10:1)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 200mg(42.41%)의 2-브로모-4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1: 816/818

[0851]

4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 40mL 바이알 내에 2-브로모-4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드(250.00mg, 0.306mmol, 1.00당량), (12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(97.80mg, 0.306mmol, 1.00당량), DMF(4.00mL), CuI(11.60mg, 0.061mmol, 0.20당량), Cs₂CO₃(199.50mg, 0.612mmol, 2.00당량), N1,N2-bis(4-히드록시-2,6-디메틸페닐)옥살아미드(30.14mg, 0.092mmol, 0.30당량)를 넣었다. 생성된 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 10mL H₂O로 희석하였다. 생성된 용액을 3x10mL 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합했으며 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(3:1-0:1)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 120mg(37.15%)의 4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1: 1055

[0852]

4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드의 합성: 40mL 바이알 내에 4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드(120.00mg, 0.114mmol, 1.00당량), DCM(3.00mL), TFA(1.00mL)를 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그 다음 CH₃CN(4.00mL), 에틸렌디아민(34.50mg, 0.568mmol, 5.00당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 60℃에서 추가로 6시간 동안 반응하도록 한 후, 생성된 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(95:5)로 Pre-TLC에 적용하였다. 조 생성물(80mg)은 Prep-HPLC로 하기 조건(인텔펠래쉬-1)을 사용하여 정제하였다. 칼럼, C18; 이동성, CH₃CN:H₂O=65% 0.5%NH₃.H₂O; 검출기, UV 254 nm. 그 결과 30mg(28.52%)의 4-(4-[[4-(4-클로로페닐)-6,6-디메틸-2,5-디히드로피란-3-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): M+1: 925. ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 12.12(s, 1H), 10.99(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.56(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03(s, 1H), 6.78(d, J = 26.3 Hz, 2H), 6.53(s, 1H), 5.97(s, 1H), 4.15(s, 2H), 3.93- 3.78(m, 2H), 3.31 - 3.03(m, 10H), 2.87(s, 2H), 2.21(d, J = 25.5 Hz, 6H), 1.89(s, 1H), 1.63(d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.50-1.25(m, 4H), 1.20(s, 6H).

[0853]

화합물 4-7: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로

-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드의 제조

[0854] (E)-2-(2-에톡시비닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란의 합성: 3L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 에틸 비닐 에테르(1000.00g, 13.9mol, 3.50당량), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(508.00g, 3.97mol, 1.00당량)을 넣었다. 이 용액을 수조/빙조에서 5℃로 냉각시켰다. 이어서 Pd(OAc)₂(50.00g, 222mmol, 0.02당량)를 5℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 5L의 PE로 희석하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그 결과 1100g(조, Y=50%)의 2-[(E)-2-에톡시에테닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=199, R.T=1.007분, 1.148분. H-NMR-PH-PHNW-INT-A:(300MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 6.91 - 6.95(m, 1H), 4.30-4.34(m, 1H), 3.78 - 3.82(m, 2H), 1.14 - 1.24(m, 15H).

[0855] N-[(2R)-2-히드록시프로필]아세트아미드의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 5mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 (2R)-1-아미노프로판-2-올(100g, 1.3mol, 1당량), DCM(1L), TEA(160g, 1.6mol, 1.2당량)를 넣었다. 이어서 100ml(DCM) 중 아세틸 아세테이트(136g, 1.3mol, 1.0당량)용액을 0~10℃에서 교반하면서 방울로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(100:5)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 250g(조)의 N-[(2R)-2-히드록시프로필]아세트아미드를 황색 오일로서 수득하였다.

[0856] 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민의 합성: 50L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 6-플루오로피리딘-2-아민(4500.00g, 40.178mol, 1.00당량), ACN(20.00L)을 넣었다. 이어서, 실온(25℃)에서 NBS(7035.17g, 41.383mol, 1.03당량)를 조금씩 첨가한 후, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 40L의 물로 희석하였다. 생성된 용액을 2x36L의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 10L의 염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 생성된 혼합물을 3x9L의 PE로 세척하였다. 이 혼합물은 오븐에서 건조되어 생성물 7634g(Y=90%)의 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=190, 193, R.T=0.926분. H-NMR:(300MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 7.63- 7.71(m, 1H), 6.56(s, 2H), 6.30- 6.31(m, 1H).

[0857] 5-브로모-6-플루오로-3-아이오도피리딘-2-아민의 합성: 50L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민(7000.00g, 36.842mol, 1.00당량), AcOH(34.00L)를 넣었다. 이 용액을 얼음/물 염수에서 10℃로 냉각시켰다. 이어서 NIS(8290g, 36.8mol, 1.00당량)를 10℃에서 조금씩 첨가한 후, 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 100L의 물로 희석하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크 축적물과 필터 케이크를 물(35L x 2)로 씻은 후 오븐으로 건조하여 생성물 9840g(Y=90%)의 5-브로모-6-플루오로-3-아이오도피리딘-2-아민을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1=317, 319, R.T=1.087분. H-NMR: (300MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 8.16 - 8.23 (m, 1H), 6.69 (s, 2H).

[0858] 5-브로모-3-(2-에톡시비닐)-6-플루오로피리딘-2-아민의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 4구 20L 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로-3-아이오도피리딘-2-아민(855.00g, 2705.696mmol, 1.00당량), i-PrOH(10000.00mL), 2-[(E)-2-에톡시에테닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란(1000.00g, 5050.505mmol, 1.87당량), K₃PO₄(1720.00g, 8113.207mmol, 3.00당량), 루포스(12.00g, 27.060mmol, 0.02당량), Pd(OAc)₂(20.00g, 88mmol, 0.02당량)를 넣었다. 생성된 용액을 액체 질소 염수에서 실온에서 12시간 동안 교반하고, 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 3x2L DCM으로 세척하고, 유기층을 수집하여 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 용리시켰다. 이것을 농축시킨 결과 680g(80%)의 5-브로모-3-[(E,Z)-2-에톡시에테닐]-6-플루오로피리딘-2-아민(Z,E 혼합물)을 암갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): M+1= 261, 263, R.T=1.090분. ¹H-NMR(300MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 7.96 - 7.99(m, 1H), 6.72 - 6.76(m, 1H), 5.49 - 5.53(m, 1H), 3.99 - 4.06(m, 3H).

[0859] 5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성: 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 4구 10L 둥근 바닥 플라스크에 5-브로모-3-[(E)-2-에톡시에테닐]-6-플루오로피리딘-2-아민(680.00g, 2605.364mmol, 1.00당량), EtOH(5000.00mL), HCl(1000.00mL)을 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 농축하고, NaOH(4mol/L)로 용액의 pH 값을 pH 6으로 조정하였다. 고체를 여과하여 수집하고 3x500mL 물로 세척하였다. 그 결과 560g(Q-NMR=70%)의 5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 밝은 갈색 고체로서

수득하였다. LC-MS:(ES, m/z): $M+1=215$, 217, R.T=0.993분. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9.53(brs, 1H), 8.19 - 8.22(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.34(m, 1H), 6.50- 6.52(m, 1H).

[0860]

5-브로모-6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성: 10L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(560.00g, 2.6mol, 1.00당량), DMF(5000.00mL)를 넣었다. 이 용액을 수조/빙조에서 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 0℃에서 NaH(156g, 3.9mol, 1.5당량)를 조금씩 첨가하였다. 여기에 SEM-Cl(561g, 3.38mol, 1.3당량)을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물에 물/얼음 2000mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을 5L의 물로 희석시킨 다음, 그 생성된 용액을 2x10L의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x5L의 물로 세척하고, 다음 생성된 혼합물을 3L의 염수로 세척한 후, 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 550g(87%)의 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS:(ES, m/z): $M+1=345$, 347, R.T=1.435분. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.46 - 8.49(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.69(m, 1H), 6.57 - 6.58(m, 1H), 5.52 - 5.55(m, 2H), 3.47 - 3.60(m, 2H), 0.79 - 0.90(m, 2H), 0.01(s, 9H).

[0861]

(R)-N-(2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로필)아세트아미드의 합성: 1L 둥근 바닥 플라스크 내에 N-[(2R)-2-히드록시프로필]아세트아미드(조, 81.6g, 697mmol, 3.00당량), 디옥산(800mL)을 넣었다. 이어서 NaH(28g, 697mmol, 3당량)를 5℃ 내지 15℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 여기에 디옥산(100mL) 중 5-브로모-6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(80g, 232mmol, 1당량)의 용액을 첨가하였다. 그리고 생성된 용액을 유조에서 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물에 10℃에서 물 50mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을 농축시키고 H₂O 500mL로 희석하여, 에틸 아세테이트 3x500mL로 추출하였다. 생성된 혼합물을 1x300mL의 NaCl(수성)로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(100:20)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 40g(순수) 및 30g(70%)의 (R)-N-(2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로필)아세트아미드를 황색 오일로서 수득하였다.

[0862]

1-[(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸]-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]에탄-1-원의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 1L 둥근 바닥 플라스크 내에 (R)-N-(2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일옥시)프로필)아세트아미드(40g, 90.7mmol, 1당량), 디옥산(500mL), Cs₂CO₃(88g, 272mmol, 3당량), 브렛포스Pd G₃(4.1g, 4.5mmol, 0.05당량)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 조에서 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 농축시키고 H₂O 300mL로 희석하여, 3x300mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 1x200mL의 NaCl(수성)로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(40:100)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 그 결과 33g(조 생성물, 70%)의 1-[(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸]-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]에탄-1-원을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0863]

(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 1L 바이알 내에 1-[(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]에탄-1-원(33g), 메탄올(300mL), 수산화 나트륨(2M, 300mL)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 조에서 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 농축(MeOH)시키고, 3x200mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 1x200mL의 NaCl(수성)로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 16.2g의(12R)-4-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0864]

메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트의 합성: 100mL 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 메틸 2-브로모-4-(피페라진-1-일)벤조에이트(2.00g, 6.68mmol, 1.00당량), DCE(20mL), 2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-카르보알데히드(1.77g,

6.685mmol, 1당량), $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (5.70g, 20.05mmol, 3.00당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 실온에서 여러 배치로 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.83g, 13.37mmol, 2.00당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 추가적으로 반응하도록 하였다. 그 다음 10mL의 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10~2:5)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 3.0g(81.90%)의 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트를 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 547 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0865] 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조산의 합성: 40ml 바이알 내에 메틸 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조에이트(500.00mg, 0.913mmol, 1.00당량), MeOH(2.50mL), THF(2.50mL), H_2O (2.50mL), NaOH(146.00mg, 3.650mmol, 4당량)를 넣었다. 생성된 용액을 30℃에서 3시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 5mL H_2O 로 희석하고, 용액의 pH 값을 HCl(0.5mol/L)을 사용하여 pH 5로 조정하였다. 생성된 용액을 3x5mL 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 1x5mL의 염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 그 결과 450mg(92.37%)의 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조산을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): $\text{M}+1$: 533/535

[0866] 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드의 합성: 40ml 바이알 내에 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)벤조산(490.00mg, 0.918mmol, 1.00당량), 3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포나미드(289.50mg, 0.918mmol, 1.00당량), DCM(8.00mL), DMAP(448.50mg, 3.671mmol, 4당량), EDCI(352.50mg, 1.839mmol, 2.00당량)를 넣었다. 생성된 용액을 30℃에서 12시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)이 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 500mg(65.54%)의 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): $\text{M}+1$: 830/832

[0867] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 40ml 바이알 내에 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드(400.00mg, 0.481mmol, 1.00당량), (12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(153.70mg, 0.481mmol, 1.00당량), CuI(18.33mg, 0.096mmol, 0.2당량), Cs_2CO_3 (313.60mg, 962.495mmol, 2000.11당량), 4-히드록시-2,6-디메틸페닐 [(4-히드록시-2,6-디메틸페닐)카르바모닐]포름산염(47.40mg, 0.144mmol, 0.30당량), DMF(6.00mL, 0.082mmol, 0.17당량)를 넣었다. 생성된 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 10mL의 H_2O 로 희석하고, 3x10mL 에틸 아세테이트로 추출하여, 유기층을 합했으며, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3~0:1)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 그 결과 250mg(48.56%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): $\text{M}+1$: 1069

[0868] 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드의 합성: 40ml 바이알 내에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드(200.00mg, 0.187mmol, 1.00당량), DCM(3.00mL), TFA(1.00mL)를 넣었다. 생성된 용액은 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물은 농축시켰다. 그 다음 CH_3CN (4.00mL), 에탄-1,2-디아민(56.70mg, 0.943mmol, 5.05당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 60℃에서 6시간 동안 반응시킨 후, 생

성된 혼합물은 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(95:5)로 Pre-TLC에 적용하였다. 조 생성물(130mg)을 Prep-HPLC로 하기 조건(인텔플래쉬-1)을 사용하여 정제하였다. 칼럼, C18; 이동성, CH₃CN:H₂O=65% 0.5%NH₃.H₂O; 검출기, UV 254nm. 그 결과 50mg(28.47%)의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-5-메톡시-5-메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-2-[(12R)-12-메틸-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리테카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]벤즈아미드를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES, *m/z*): M+1:939. ¹H-NMR(300MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.11(s, 1H), 10.99(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.56(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.32(m, 2H), 7.15 - 7.06(m, 2H), 7.03(s, 1H), 6.81(s, 1H), 6.73(s, 1H), 6.64-6.41(m, 2H) 5.97(s, 1H), 4.54(s, 2H), 3.96 - 3.76(m, 2H), 3.30(s, 6H), 3.16 - 3.10(m, 4H), 2.74(s, 2H), 2.42 - 2.05(m, 8H), 1.90(d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.83-1.71(m, 1H), 1.63(d, *J* = 12.5 Hz, 3H), 1.28(tt, *J* = 12.1, 6.1 Hz, 5H), 1.17(s, 3H).

[0869] **화합물 4-8:** 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술폰닐]-2-[(12R)-12-(트리플루오로메틸)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리테카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드(추정)의 제조

[0870] **5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민의 합성:** 50L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 6-플루오로피리딘-2-아민(4500.00g, 40.178mol, 1.00당량), ACN(20.00L)을 넣었다. 이어서 NBS(7035.17g, 41.383mol, 1.03당량)를 실온(25℃)에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 40L의 물로 희석하였다. 생성된 용액을 2x36L의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 10L의 염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 생성된 혼합물을 3x9L의 PE로 세척하였다. 이 혼합물을 오븐에서 건조하여 생성물 7634g(Y=90%)의 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: M+1=190, 193.H-NMR: δ 7.63- 7.71(m, 1H), 6.56(s, 2H), 6.30- 6.31(m, 1H).

[0871] **5-브로모-6-플루오로-3-아이오도피리딘-2-아민의 합성:** 50L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민(7000.00g, 36.842mol, 1.00당량), AcOH(34.00L)를 넣었다. 이 용액을 얼음/물 염수에서 10℃로 냉각시켰다. 여기에 NIS(8290g, 36.8mol, 1.00당량)을 10℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 100L의 물로 희석하였다. 이 혼합물을 여과하여 필터 케이크를 수집하고 필터 케이크를 물(35Lx2)로 세척한 후 오븐에서 건조하여 생성물 9840g(Y=90%)의 5-브로모-6-플루오로-3-아이오도피리딘-2-아민을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: M+1=317, 319.H-NMR: δ 8.16 - 8.23(m, 1H), 6.69(s, 2H).

[0872] **(E)-2-(2-에톡시비닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란의 합성:** 3L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 에틸 비닐 에테르(1000.00g, 13.9mol, 3.50당량), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(508.00g, 3.97mol, 1.00당량)을 넣었다. 이 용액을 수조/빙조에서 5℃로 냉각시켰다. 여기에 Pd(OAc)₂(50.00g, 222mmol, 0.02당량)를 5℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 5L의 PE로 희석하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그 결과 1100g(조, Y=50%)의 2-[(E)-2-에톡시에테닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: M+1=199.H-NMR: δ 6.91 - 6.95(m, 1H), 4.30- 4.34(m, 1H), 3.78 - 3.82(m, 2H), 1.14 - 1.24(m, 15H).

[0873] **5-브로모-3-(2-에톡시비닐)-6-플루오로피리딘-2-아민의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 20L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로-3-아이오도피리딘-2-아민(855.00g, 2705.696mmol, 1.00당량), *i*-PrOH(10000.00mL), 2-[(E)-2-에톡시에테닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란(1000.00g, 5050.505mmol, 1.87당량), K₃PO₄(1720.00g, 8113.207mmol, 3.00당량), 루포스(12.00g, 27.060mmol, 0.02당량), Pd(OAc)₂(20.00g, 88mmol, 0.02당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 12시간 교반하였다. 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 3x2L DCM으로 세척하고, 유기층을 수집하여 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 용리시켰다. 농축시킨 결과 680g(80%)의 5-브로모-3-[(E,Z)-2-에톡시에테닐]-6-플루오로피리딘-2-아민(Z,E 혼합물)을 암갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS: M+1= 261, 263.H-NMR: δ 7.96 - 7.99(m, 1H), 6.72 - 6.76(m, 1H), 5.49 - 5.53(m, 1H), 3.99 - 4.06(m, 3H).

[0874] **5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:** 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 4구 10L 둥근 바닥 플라스크에 5-브로모-3-[(E)-2-에톡시에테닐]-6-플루오로피리딘-2-아민(680.00g, 2605.364mmol, 1.00당량), EtOH(5000.00mL), HCl(1000.00mL)을 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 농축하고, NaOH(4mol/L)로 용액의 pH 값을 6으로 조정하였다. 고체를 여과하여 수집하고 3x500mL 물로 세척하였다.

그 결과 560g(Q-NMR=70%)의 5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: M+1=215, 217. H-NMR: δ 9.53 (brs, 1H), 8.19 - 8.22(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.34(m, 1H), 6.50- 6.52(m, 1H).

[0875] **5-브로모-6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:** 10L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(560.00g, 2.6mol, 1.00당량), DMF(5000.00mL)를 넣었다. 이 용액을 수조/빙조에서 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 0℃에서 NaH(156g, 3.9mol, 1.5당량)를 조금씩 첨가하였다. 여기에 SEM-Cl(561g, 3.38mol, 1.3당량)을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물에 물/얼음 2000mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을 5L의 물로 희석시킨 다음, 그 생성된 용액을 2x10L의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x5L의 물로 세척하고, 다음 생성된 혼합물을 3L의 염수로 세척한 후, 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/헥산 에테르(1:20)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 550g(87%)의 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: M+1=345, 347. H-NMR: δ 8.46 - 8.49(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.69(m, 1H), 6.57 - 6.58(m, 1H), 5.52 - 5.55(m, 2H), 3.47 - 3.60(m, 2H), 0.79 - 0.90(m, 2H), 0.01(s, 9H).

[0876] **메틸 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-에닐) 메틸) 피페라진-1-일) 벤조에이트의 합성:** 20000ml 둥근 바닥 플라스크 내에 1-((2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진 디히드로클로라이드 (600g, 1.53mol, 1당량), 메틸 2-브로모-4-플루오로벤조에이트(357g, 1.53mol, 1당량), DBU(319g, 6.12mol, 4당량), DMSO(8000mL)를 넣었다. 생성된 용액을 70℃에서 20시간 동안 교반하였다. LCMS는 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시켜 32L 물에 쏟았다. 혼합물을 여과하여 필터 케이크를 수집하고 필터 케이크를 물(3000mLx3)로 세척하고 오븐에서 건조하여 생성물 740g(Y: 91%)의 메틸 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS: M+1=531. H-NMR: δ 7.73(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.42-7.39(m, 2H), 7.18-7.12(m, 3H), 6.97-6.94(m, 1H), 4.00-3.84(m, 2H), 3.76(s, 2H), 3.57(s, 3H), 3.51-3.33(m, 4H), 2.79-2.60(m, 2H), 2.32-2.30(m, 2H), 2.03-1.97(m, 2H), 1.47-1.45(m, 2H), 0.96(s, 6H).

[0877] **2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-에닐) 메틸) 피페라진-1-일) 벤조산의 합성:** 20000ml 둥근 바닥 플라스크 내에 메틸 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸) 피페라진-1-일) 벤조에이트(730g, 1.37mol, 1당량), LiOH(131.5g, 5.48mol, 4당량), MeOH/THF/물(4500mL/3000mL/1000mL)을 넣었다. 생성된 용액을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 잔류물을 물(5000mL)로 희석하였으며 혼합물의 pH 값을 HCl(6M)을 사용하여 pH 3~5로 조정한 다음 여과를 걸쳐 필터 케이크를 수집하고 오븐에서 건조한 여 생성물 650g(Y=93%)의 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-에닐) 메틸) 피페라진-1-일) 벤조산을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS: M+1= 517. H-NMR: δ : 10.60(bs, 1H), 7.73(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42-7.39(m, 2H), 7.14-7.11(m, 3H), 6.95-6.92(m, 1H), 4.00-3.84(m, 2H), 3.76(s, 2H), 3.51-3.33(m, 4H), 2.79-2.60(m, 2H), 2.32-2.30(m, 2H), 2.03-1.97(m, 2H), 1.47-1.45(m, 2H), 0.97(s, 6H).

[0878] **2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-에닐) 메틸) 피페라진-1-일)-N-(3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일) 메틸아미노) 페닐술포닐) 벤즈아미드의 합성:** 20000ml 둥근 바닥 플라스크 내에 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조산(550g, 1.07mol, 1당량), DCM(10L), 3-니트로-4-[[[옥산-4-일)메틸]아미노]벤젠-1-술포아미드(320g, 1.02mol, 0.95당량), EDCI(308g, 1.61mol, 1.5당량), DMAP(522g, 4.28mol, 4당량)를 넣었다. 생성된 용액을 25℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물에 묽은 염산(1.0 M)(1000mLx3), 포화 중탄산나트륨(1000mLx3) 및 염수(1000mLx1)를 첨가한 후, Na₂SO₄에 의해 유기상 건조하여 여과하였다. 여과된 혼합물을 농축시켜 생성물 810g(Y: 93%)을 밝은 갈황색 고체로서, 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-에닐) 메틸) 피페라진-1-일)-N-(3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일) 메틸아미노) 페닐술포닐) 벤즈아미드를 갈황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: M+1= 814. H-NMR: δ 8.63-8.61(m, 2H), 7.94-7.92(m, 1H), 7.37-7.35(m, 3H), 7.27-7.24(m, 1H), 7.05-7.02(m, 3H), 6.86-6.83(m, 1H), 3.87-3.82(m, 2H), 3.37-3.23(m, 8H), 2.92(s, 2H), 2.50-2.38(m, 4H), 2.22-2.20(m, 2H), 2.00-1.97(m, 2H), 1.64-1.60(m, 2H), 1.48-1.46(m, 2H), 1.26-1.20(m, 2H), 0.97(s, 6H).

- [0879] **4-메틸-N-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)벤젠술폰아미드의 합성:** 100ml 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 3-아미노-1, 1, 1-트리플루오로프로판-2-올(950.00mg, 7.364mmol, 1.00당량), TEA(1.49g, 14.729mmol, 2.00당량), DCM(25.00mL)을 넣었다. 여기에 P-톨루엔술폰일 클로라이드(1.40g, 7.364mmol, 1.00당량)를 0℃에서 교반하면서 방울로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온 수조에서 3시간 동안 교반하였다. 다음 50mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 생성된 용액은 3x50 mL의 디클로로메탄으로 추출되었고 유기층을 합했다. 생성된 혼합물을 2x50mL 물과 1x50mL 염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 2g의 4-메틸-N-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필) 벤젠술폰아미드를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS: M+1=284.
- [0880] **N-[2-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3,3,3-트리플루오로프로필]-4-메틸벤젠술폰아미드의 합성:** 250mL 둥근 바닥 플라스크 내에 4-메틸-N-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필) 벤젠술폰아미드(2.00g, 7.067mmol, 1.00당량), 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘(2.40g, 7.067mmol, 1.00당량), Cs₂CO₃(4.60g, 14.134mmol, 2.00당량), 디옥산(50.00mL)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 조에서 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 반응 혼합물을 수조를 사용하여 실온으로 냉각시켰다. 다음 50mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 그 용액을 여과하여 필터 케이크를 EA(50mL)로 세 번 세척하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 2.7g의 N-[2-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3,3,3-트리플루오로프로필]-4-메틸벤젠술폰아미드를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS: M+1=608.
- [0881] **10-(4-메틸벤젠술폰닐)-12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 100ml 둥근 바닥 플라스크 내에 N-[2-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3,3,3-트리플루오로프로필]-4-메틸벤젠술폰아미드(2.70g, 4.448mmol, 1.00당량), 2-(2-메틸프로파노일)시클로헥산-1-one(0.37g, 2.224mmol, 0.50당량), CuI(0.84g, 4.448mmol, 1.00당량), DMSO(50.00mL), Cs₂CO₃(4.30g, 13.344mmol, 3.00당량)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 조에서 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 반응 혼합물을 수조를 사용하여 실온으로 냉각시켰다. 그리고 생성된 용액은 200mL의 물로 희석시켰다. 생성된 용액을 3x150mL 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x100mL 물과 1x100mL 염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 2.3g의 10-(4-메틸벤젠술폰닐)-12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: M+1=528.
- [0882] **12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 50mL 둥근 바닥 플라스크 내에 10-(4-메틸벤젠술폰닐)-12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(1.30g, 2.467mmol, 1.00당량), MeOH(10.00mL), Mg(200.00mg, 4.934mmol, 2.00당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 700mg의 12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS: M+1=374. ¹H-NMR: δ 7.31-7.32(d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 6.28-6.28(d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.83(s, 1H), 5.43(s, 2H), 5.05-5.06(d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.56-3.41(m, 3H), 3.31-3.18(m, 1H), 0.92-0.73(m, 3H), -0.09(s, 9H).
- [0883] **(12R)-12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정)의 합성:** 300mg 12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 Chiral-Prep-HPLC로 하기 조건을 사용하여 정제하였다. 칼럼, CHIRALPAK OJ-3, 50*4.6mm, 3μm, OJ30CC-QK005, 이동상 A: n-헥산, 이동상 B: 에탄올, 유속 1.0mL/분, 6분 내 0%B에서 5%B로 상승; 검출기, 220nm. 그 결과 130mg(98%)의 (12R 추정)-12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정)을 수득하였다. LC-MS: M+1=374. ee = 98.78%.
- [0884] **4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-((옥산-4-일메**

틸)아미노]벤젠술포닐]-2-[(12R)-12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드(추정)의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 50mL 둥근 바닥 플라스크 내에 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]벤즈아미드(140.00mg, 0.172mmol, 1.30당량), (12R)-12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정)(50.00mg, 0.133mmol, 1.00당량), N1,N2-bis(4-히드록시-2,6-디메틸페닐)옥살아미드(10.00mg, 0.026mmol, 0.20당량), Cs₂CO₃(110.00mg, 0.331mmol, 2.50당량), CuI(10.00mg, 0.053mmol, 0.40당량), DMF(10.00mL)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 조에서 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 반응 혼합물을 수조를 사용하여 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 60ml EA에 희석하였다. 고체를 여과하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)가 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 120mg의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]-2-[(12R추정)-12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드(추정)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: M+1=1107.

[0885]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]-2-[(12R)-12-(트리플루오로메틸)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드(추정)의 합성: 50mL 둥근 바닥 플라스크 내에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]-2-[(12Rd)-12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드(추정)(120.00mg, 0.108mmol, 1.00당량), 에틸렌디아민(1.00mL), THF(5.00mL), TBAF·3H₂O(43.00mg, 0.163mmol, 1.50당량)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 조에서 80℃에서 72시간 동안 교반하였다. 그 반응 혼합물을 수조를 사용하여 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 10 mL의 물로 희석하였다. 생성된 용액을 3x10mL 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 1x10ml 염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(5:1)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 하기 조건 하에서 조 생성물을 Prep-HPLC를 사용해서 정제하였다: * 컬럼: Xbridge Prep C18 컬럼, * 입자 크기: 5um인 19*150mm, * 이동상: A는 물(10mM NH₄HCO₃ 0.05% 암모니아 포함), B는 ACN, 8분 내에 20-45%의 B 구배, * 유량: 20mL/분, * 검출기: UV 220nm 파장 이용그리고 수집된 용액을 진공 농축하여 CH₃CN을 제거하고 생성된 용액을 동결건조에 의해 건조시켰다. 그 결과 11mg의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]-2-[(12R)-12-(트리플루오로메틸)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드(추정)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: M+1=977. ¹H-NMR: δ 11.07(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.39(s, 2H), 7.26 - 7.28(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 6.81 - 6.85(d, J = 12.0 Hz, 2H), 6.65(s, 2H), 5.97(s, 1H), 5.10(s, 1H), 3.87 - 3.89(d, J = 6.0 Hz, 4H), 3.65 - 3.67(m, 2H), 3.26 - 3.35(m, 6H), 2.73-2.81(m, 2H), 2.23-2.28(m, 3H), 1.98 -2.04(m, 3H), 1.90(s, 2H), 1.62 -1.67(m, 2H), 1.40-1.50(m, 2H), 1.24 -1.30(m, 6H), 0.96(s, 6H).

[0886]

화합물 4-9: 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]-2-[(12S추정)-12-(트리플루오로메틸)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0^{3,7}]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드의 제조

[0887]

5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민의 합성: 50L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 6-플루오로피리딘-2-아민(4500.00g, 40.178mol, 1.00당량), ACN(20.00L)을 넣었다. 이어서 NBS(7035.17g, 41.383mol, 1.03당량)를 실온(25℃)에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 40L의 물로 희석하였다. 생성된 용액을 2x36L의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 혼합물을 10L의 염수로 세척하였다. 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 생성된 혼합물을 3x9L의 PE로 세척하였다. 이 혼합물을 오븐에서 건조하여 생성물 7634g(Y=90%)의 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: M+1=190, 193. H-NMR: δ 7.63- 7.71(m, 1H), 6.56(s, 2H), 6.30- 6.31(m, 1H).

[0888]

5-브로모-6-플루오로-3-아이오도피리딘-2-아민의 합성: 50L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로

피리딘-2-아민(7000.00g, 36.842mol, 1.00당량), AcOH(34.00L)를 넣었다. 이 용액을 얼음/물 염수에서 10℃로 냉각시켰다. 여기에 NIS(8290g, 36.8mol, 1.00당량)을 10℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 100L의 물로 희석하였다. 이 혼합물을 여과하여 필터 케이크를 수집하고 필터 케이크를 물(35Lx2)로 세척한 후 오븐에서 건조하여 생성물 9840g(Y=90%)의 5-브로모-6-플루오로-3-아이오도피리딘-2-아민을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: M+1=317, 319.H-NMR: δ 8.16 - 8.23(m, 1H), 6.69(s, 2H).

[0889] **(E)-2-(2-에톡시비닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란의 합성:** 3L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 에틸 비닐 에테르(1000.00g, 13.9mol, 3.50당량), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(508.00g, 3.97mol, 1.00당량)을 넣었다. 이 용액을 수조/빙조에서 5℃로 냉각시켰다. 이어서 Pd(OAc)₂(50.00g, 222mmol, 0.02당량)를 5℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 5L의 PE로 희석하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 그 결과 1100g(조, Y=50%)의 2-[(E)-2-에톡시에테닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: M+1=199.H-NMR: δ 6.91 - 6.95(m, 1H), 4.30-4.34(m, 1H), 3.78 - 3.82(m, 2H), 1.14 -1.24(m, 15H).

[0890] **5-브로모-3-(2-에톡시비닐)-6-플루오로피리딘-2-아민의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 20L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로-3-요오도피리딘-2-아민(855.00g, 2705.696mmol, 1.00당량), i-PrOH(10000.00mL), 2-[(E)-2-에톡시에테닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란(1000.00g, 5050.505mmol, 1.87당량), K₃PO₄(1720.00g, 8113.207mmol, 3.00당량), 루포스(12.00g, 27.060mmol, 0.02당량), Pd(OAc)₂(20.00g, 88mmol, 0.02당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 12시간 교반하였다. 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 3x2L DCM으로 세척하고, 유기층을 수집하여 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 용리시켰다. 농축시킨 결과 680g(80%)의 5-브로모-3-[(E,Z)-2-에톡시에테닐]-6-플루오로피리딘-2-아민(Z,E 혼합물)을 암갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS: M+1= 261, 263.H-NMR: δ 7.96 - 7.99(m, 1H), 6.72 - 6.76(m, 1H), 5.49 - 5.53(m, 1H), 3.99 -4.06(m, 3H).

[0891] **5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:** 질소 불활성 분위기로 퍼지하고 유지한 4구 10L 둥근 바닥 플라스크에 5-브로모-3-[(E)-2-에톡시에테닐]-6-플루오로피리딘-2-아민(680.00g, 2605.364mmol, 1.00당량), EtOH(5000.00mL), HCl(1000.00mL)을 넣는다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 농축하고, NaOH(4mol/L)로 용액의 pH 값을 pH 6으로 조정하였다. 고체를 여과하여 수집하고 3x500mL 물로 세척하였다. 그 결과 560g(Q-NMR=70%)의 5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: M+1=215, 217.H-NMR: δ 9.53 (brs, 1H), 8.19 - 8.22(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.34(m, 1H), 6.50- 6.52(m, 1H).

[0892] **5-브로모-6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성:** 10L 4구 둥근 바닥 플라스크 내에 5-브로모-6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(560.00g, 2.6mol, 1.00당량), DMF(5000.00mL)를 넣었다. 이 용액을 수조/빙조에서 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 0℃에서 NaH(156g, 3.9mol, 1.5당량)를 조금씩 첨가하였다. 여기에 SEM-Cl(561g, 3.38mol, 1.3당량)을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물에 물/얼음 2000mL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성된 용액을 5L의 물로 희석시킨 다음, 그 생성된 용액을 2x10L의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x5L의 물로 세척하고, 다음 생성된 혼합물을 3L의 염수로 세척한 후, 그 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 다음 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)를 사용해서 용리시켰다. 그 결과 550g(87%)의 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: M+1=345, 347.H-NMR: δ 8.46 - 8.49(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.69(m, 1H), 6.57 - 6.58(m, 1H), 5.52 - 5.55(m, 2H), 3.47 - 3.60(m, 2H), 0.79 - 0.90(m, 2H), 0.01(s, 9H).

[0893] **메틸 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트의 합성:** 20000ml 둥근 바닥 플라스크 내에 1-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진 디히드로클로라이드 (600g, 1.53mol, 1당량), 메틸 2-브로모-4-플루오로벤조에이트(357g, 1.53mol, 1당량), DBU(319g, 6.12mol, 4당량), DMSO(8000mL)를 넣었다. 생성된 용액을 70℃에서 20시간 동안 교반하였다. LCMS는 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시켜 32L 물에 부었다. 혼합물을 여과하여 필터 케이크를 수집하고 필터 케이크를 물(3000mLx3)로 세척하고 오븐에서 건조하여 생성물 740g(Y: 91%)의 메틸 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조에이트를 백

색 고체로서 수득하였다. LC-MS: M+1=531.H-NMR: δ 7.73(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.42-7.39(m, 2H), 7.18-7.12(m, 3H), 6.97-6.94(m, 1H), 4.00-3.84(m, 2H), 3.76(s, 2H), 3.57(s, 3H), 3.51-3.33(m, 4H), 2.79-2.60(m, 2H), 2.32-2.30(m, 2H), 2.03-1.97(m, 2H), 1.47-1.45(m, 2H), 0.96(s, 6H).

[0894] **2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-에닐) 메틸) 피페라진-1-일) 벤조산의 합성:** 20000ml 둥근 바닥 플라스크 내에 메틸 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-에닐) 메틸) 피페라진-1-일) 벤조에이트(730g, 1.37mol, 1당량), LiOH(131.5g, 5.48mol, 4당량) 및 MeOH/THF/물(4500mL/3000mL/1000mL)을 넣었다. 생성된 용액을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 잔류물을 물(5000mL)로 희석하였으며 혼합물의 pH 값을 HCl(6M)을 사용하여 pH 3~5로 조정한 다음 여과를 걸쳐 필터 케이크를 수집하고 오븐에서 건조한 여 생성물 650g(Y=93%)의 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-에닐) 메틸) 피페라진-1-일) 벤조산을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS: M+1= 517.H-NMR: δ : 10.60(bs, 1H), 7.73(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42-7.39(m, 2H), 7.14-7.11(m, 3H), 6.95-6.92(m, 1H), 4.00-3.84(m, 2H), 3.76(s, 2H), 3.51-3.33(m, 4H), 2.79-2.60(m, 2H), 2.32-2.30(m, 2H), 2.03-1.97(m, 2H), 1.47-1.45(m, 2H), 0.97(s, 6H).

[0895] **2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-에닐) 메틸) 피페라진-1-일)-N-(3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일) 메틸아미노) 페닐술포닐) 벤즈아미드의 합성:** 20000ml 둥근 바닥 플라스크 내에 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-에닐)메틸)피페라진-1-일)벤조산(550g, 1.07mol, 1당량), DCM(10L), 3-니트로-4-[[옥산-4-일)메틸]아미노]벤젠-1-술포나미드(320g, 1.02mol, 0.95당량), EDCI(308g, 1.61mol, 1.5당량), DMAP(522g, 4.28mol, 4당량)를 넣었다. 생성된 용액을 25℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 생성된 혼합물에 묽은 염산(1.0 M)(1000mLx3), 포화 중탄산나트륨(1000mLx3) 및 염수(1000mLx1)를 첨가한 후, Na₂SO₄에 의해 유기상 건조하여 여과하였다. 여과된 혼합물을 농축시켜 생성물 810g(Y: 93%)을 밝은 갈황색 고체로서, 2-브로모-4-(4-((2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-에닐) 메틸) 피페라진-1-일)-N-(3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일) 메틸아미노) 페닐술포닐) 벤즈아미드를 갈황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: M+1= 814.H-NMR: δ 8.63-8.61(m, 2H), 7.94-7.92(m, 1H), 7.37-7.35(m, 3H), 7.27-7.24(m, 1H), 7.05-7.02(m, 3H), 6.86-6.83(m, 1H), 3.87-3.82(m, 2H), 3.37-3.23(m, 8H), 2.92(s, 2H), 2.50-2.38(m, 4H), 2.22-2.20(m, 2H), 2.00-1.97(m, 2H), 1.64-1.60(m, 2H), 1.48-1.46(m, 2H), 1.26-1.20(m, 2H), 0.97(s, 6H).

[0896] **4-메틸-N-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)벤젠술포나미드의 합성:** 100ml 3구 둥근 바닥 플라스크 내에 3-아미노-1, 1, 1-트리플루오로프로판-2-올(950.00mg, 7.364mmol, 1.00당량), TEA(1.49g, 14.729mmol, 2.00당량), DCM(25.00mL)을 넣었다. 여기에 P-톨루엔술포닐 클로라이드(1.40g, 7.364mmol, 1.00당량)를 0℃에서 교반하면서 방울로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온 수조에서 3시간 동안 교반하였다. 다음 50mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 생성된 용액은 3x50 mL의 디클로로메탄으로 추출되었고 유기층을 합했다. 생성된 혼합물을 2x50mL 물과 1x50mL 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용해서 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 2g의 4-메틸-N-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필) 벤젠술포나미드를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS: M+1=284.

[0897] **N-[2-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3,3,3-트리플루오로프로필]-4-메틸벤젠술포나미드의 합성:** 250mL 둥근 바닥 플라스크 내에 4-메틸-N-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필) 벤젠술포나미드(2.00g, 7.067mmol, 1.00당량), 5-브로모-6-플루오로-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘(2.40g, 7.067mmol, 1.00당량), Cs₂CO₃(4.60g, 14.134mmol, 2.00당량), 디옥산(50.00mL)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 조에서 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수조를 사용하여 실온으로 냉각시켰다. 다음 50mL의 물을 첨가하여 반응을 중단하였다. 용액을 여과하여 필터 케이크를 EA(50ml)로 세 번 세척하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 2.7g의 N-[2-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3,3,3-트리플루오로프로필]-4-메틸벤젠술포나미드를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS: M+1=608.

[0898] **10-(4-메틸벤젠술포닐)-12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0⁰[3,7]]트리테카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성:** 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 100ml 둥근 바닥 플라스크 내에 N-[2-[(5-브로모-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시]-3,3,3-트리플루오로프로필]-4-메틸벤젠술포나미드(2.70g, 4.448mmol, 1.00당량), 2-(2-메틸프로파노일)시클로헥스an-1-one(0.37g, 2.224mmol, 0.50당량), CuI(0.84g, 4.448mmol, 1.00당량), DMSO(50.00mL),

Cs₂CO₃(4.30g, 13.344mmol, 3.00당량)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 조에서 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 반응 혼합물을 수조를 사용하여 실온으로 냉각시켰다. 그리고 생성된 용액은 200mL의 물로 희석시켰다. 생성된 용액을 3x150mL 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합하였다. 생성된 혼합물을 3x100mL 물과 1x100mL 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 2.3g의 10-(4-메틸벤젠설폰닐)-12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: M+1=528.

[0899]

12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔의 합성: 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징하고 유지시킨 50mL 둥근 바닥 플라스크 내에 10-(4-메틸벤젠설폰닐)-12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(1.30g, 2.467mmol, 1.00당량), MeOH(10.00mL), Mg(200.00mg, 4.934mmol, 2.00당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 700mg의 12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS: M+1=374. H-NMR: δ 7.31-7.32(d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 6.28-6.28(d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.83(s, 1H), 5.43(s, 2H), 5.05-5.06(d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.56-3.41(m, 3H), 3.31-3.18(m, 1H), 0.92-0.73(m, 3H), -0.09(s, 9H).

[0900]

(12S)-12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정)의 합성: 300mg의 12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔을 Chiral-Prep-HPLC로 하기 조건을 사용하여 정제하였다. 칼럼, CHIRALPAK OJ-3, 50*4.6mm, 3μm, OJ30CC-QK005; 이동상 A: n-헥산, 이동상 B: 에탄올, 유속: 1.0mL/분, 6분 내 0%B에서 5%B로 상승; 검출기, 220nm. 그 결과 130mg(98%)의 (12S)-12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정)을 수득하였다. LC-MS: M+1=374. ee = 99.95%.

[0901]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠설폰닐]-2-[(12S)-12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드(추정)의 합성: 질소의 불활성 환경으로 퍼지되고 유지되는 50ml 둥근 바닥 플라스크 내에 2-브로모-4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠설폰닐]벤즈아미드(140.00mg, 0.172mmol, 1.30당량), (12S)-12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔(추정)(50.00mg, 0.133mmol, 1.00당량), N1,N2-bis(4-히드록시-2,6-디메틸페닐)옥살아미드(10.00mg, 0.026mmol, 0.20당량), Cs₂CO₃(110.00mg, 0.331mmol, 2.50당량), CuI(10.00mg, 0.053mmol, 0.40당량), DMF(10.00mL)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 조에서 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수조를 사용하여 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 60ml EA에 희석하였다. 고체를 여과하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)이 있는 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 그 결과 120mg의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠설폰닐]-2-[(12S)-12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드(추정)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: M+1=1107.

[0902]

4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠설폰닐]-2-[(12S)-12-(트리플루오로메틸)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드(추정)의 합성: 50mL 둥근 바닥 플라스크 내에 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠설폰닐]-2-[(12S)-12-(트리플루오로메틸)-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0[^][3,7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드(추정)(120.00mg, 0.108mmol, 1.00당량), 에틸렌디아민(1.00mL), THF(5.00mL), TBAF·3H₂O(43.00mg, 0.163mmol, 1.50당량)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 조에서 80℃에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수조를 사용하여 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 10 mL의 물로 희석하였다. 생성된 용액을 3x10mL 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합하였다.

생성된 혼합물을 1x10ml 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(5:1)로 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 하기 조건 하에서 조 생성물을 Prep-HPLC를 사용해서 정제하였다: * 컬럼: Xbridge Prep C18 컬럼, * 입자 크기: 5um인 19*150mm, * 이동상: A는 물(10mM NH₄HCO₃ 0.05% 암모니아 포함), B는 ACN, 8분 내에 20-45%의 B 구배, * 유량: 20mL/분, * 검출기: UV 220nm과 장 이용수집한 용액을 진공 농축시켜 CH₃CN을 제거하고 생성된 용액을 동결 건조로 건조시켰다. 그 결과 11mg의 4-(4-[[2-(4-클로로페닐)-4, 4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일)-N-[3-니트로-4-[(옥산-4-일메틸)아미노]벤젠술포닐]-2-[(12S)-12-(트리플루오로메틸)-13-옥사-2,4,10-트리아자트리시클로[7.4.0.0³, 7]]트리데카-1(9),2,5,7-테트라엔-10-일]벤즈아미드(추정)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: M+1=977. ee = 99.99%.H-NMR:(300MHz, DMSO-d₆): δ 11.06(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.47 - 7.50(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.38(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 - 7.19(m, 3H), 6.77 - 6.83(m, 2H), 6.52 - 6.64(m, 1H), 5.98(s, 1H), 5.13(s, 1H), 3.85 - 3.90(m, 2H), 3.42 - 3.80(m, 2H), 3.22 - 3.32(m, 6H), 2.71 -2.89(m, 2H), 2.19 -2.28(m, 6H), 1.99(s, 3H), 1.80-1.92(m, 1H), 1.62 -1.66(m, 2H), 1.41 -1.43(m, 2H), 1.24 -1.30(m, 6H), 0.95(s, 6H).

[0903] **파트 B:**

[0904] 본 발명에서 고체 분산체의 제조에 특히 유용하다고 생각되는 화합물은 제한없이 다음을 포함한다.

[0905] (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

[0906] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

[0907] (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

[0908] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

[0909] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

[0910] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

[0911] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((5aS,8aR)-5a,6,8, 8a-테트라히드로푸로[3,4-b]피롤로[3',2':5,6]피리도[3,2-e][1,4]옥사진-5(1H)-일)벤즈아미드,

[0912] (R)-4-(4-((4'-클로로-2'-플루오로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

[0913] 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

[0914] 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)벤즈아미드,

- [0915] (S)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0916] (R)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0917] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,
- [0918] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-(((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0919] N-((4-(((R)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-4-메틸-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0920] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-4-메틸-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0921] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-4-메틸-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0922] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0923] (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0924] (S)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-4,4)-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0925] (S)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-3,4),5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [0926] 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((S)-5-니트로-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)벤즈아미드,
- [0927] 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((R)-5-니트로-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)벤즈아미드,
- [0928] N-((R)-3-((S)-1,4-디옥산-2-일)-5-니트로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,
- [0929] N-((S)-3-((S)-1,4-디옥산-2-일)-5-니트로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로

피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

[0930] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((5-니트로-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)벤즈아미드,

[0931] (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((5-니트로-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)벤즈아미드,

[0932] N-((R)-3-((S)-1,4-디옥산-2-일)-5-니트로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일) 벤즈아미드,

[0933] N-((S)-3-((S)-1,4-디옥산-2-일)-5-니트로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일) 벤즈아미드.

[0934] 파트 C. 화합물 형태

[0935] 일부 실시예에서, 화학식 A의 화합물은 단독 또는 화합물의 염 형태와 함께 그의 모-화합물 형태로 고체 분산체에 존재한다.

[0936] 화학식 A의 화합물은 산 부가염, 염기성 부가염 또는 쓰비터 이온을 형성할 수 있다. 화학식 A의 화합물의 염은 화합물의 격리 동안 또는 정제 후에 제조될 수 있다.

[0937] 산 부가염은 화학식 I의 화합물과 산의 반응으로부터 유도된 것이다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르브산염, 중탄산염, 시트르산, 아스파르트산염, 벤조산, 벤젠술포산염(베실산염), 중황산염, 부티르산염, 캄포산염, 캄포르술포산염, 디글루콘산염, 에탄디술포산염, 포름산염, 푸마르산염, 글리세로인산염, 헵타노실페이트를 포함하는 염, 핵사노에이트, 브롬화수소산염, 염산염, 요오드화수소산염, 1-히드록시-2-나프토에이트, 젖산염, 락토비오네이트, 말산염, 말레산염, 말로네이트, 메시틸렌설포산염, 메탄설포산염, 피온산염, 나프탈렌설포산염, 니코틴산염, 옥살산염, 파모에이트, 펙틴산염, 과황산염, 인산염, 피크르산염, 프로피오네이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 파라-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트 염을 포함하는 염이 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다.

[0938] 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘과 같은 양이온의 중탄산염, 탄산염, 수산화물 또는 인산염과 화합물의 반응으로부터 유도된 것을 포함하는 염기성 부가염도 마찬가지로 사용될 수 있다.

[0939] 화학식 A의 화합물에는 일반적으로 하나 이상의 양성화 가능한 질소 원자가 있으며, 결과적으로 화합물 당량당 1이상, 예를 들면, 약 1.2 내지 약 2, 약 1.5 내지 약 2 또는 약 1.8 내지 약 2의 산 당량으로 산 부가염을 형성할 수 있다.

[0940] 이론에 얽매이지 않고, 화학식 A의 화합물의 치료 효능은 예를 들어, 단백질의 BH3 결합 홈을 점유함으로써 단백질의 항아포토시스 작용을 억제하는 방식으로 적어도 부분적으로 Bcl-2 또는 Bcl-XL과 같은 Bcl-2 계열 단백질에 결합하는 능력에 기인한다고 생각된다. 일반적으로 Bcl-2 계열 단백질에 대해 높은 결합 친화도를 갖는 화합물을 선택하는 것이 바람직하다는 것을 알게 될 것이다.

[0941] 화학식 A의 화합물 또는 그의 염은 조성물을 적절한 요법에 따라 이를 필요로 하는 대상체에게 투여할 때 효과적으로 치료할 수 있는 양으로 본 발명의 고체 분산체에 존재한다. 투여량은 문맥에서 달리 요구하지 않는 한 여기서는 모-화합물 등가량으로 표현된다. 일반적으로 투여하는 단위 용량(1회 투여량)은 적절한 빈도에서, 예를 들면 매일 2회에서 매주 1회까지인 경우 해당 화합물에 따라 약 10mg 내지 1,000mg이다. 투여 빈도가 1일 1회(q.d.)인 경우 단위 용량과 1일 용량은 동일하다. 예시적으로, 단위 용량은 일반적으로 25mg 내지 1,000mg이지만, 보다 일반적으로는 50mg 내지 800mg이다. 예를 들면, 50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 350mg, 400mg, 450mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750mg 또는 800 mg이다. 상기 제형이 고체 분산체를 감싸는 캡슐화 또는 고체 분산체가 다른 성분으로 제형화 된 정제인 경우, 단위 용량은 1회 제형 또는 복수 제형으로, 가장 일반적으로 1개 내지 약 10개 제형으로 이루어질 수 있다.

[0942] **파트 D. 포물레이션**

[0943] 단위 용량이 높을수록, 상대적으로 약물 농도가 높은 고체 분산체를 제조하는 것이 더욱 바람직하다. 일반적으로 고체 분산체 내 약물의 농도는 적어도 약 1% 이상이다. 예를 들면 모-화합물 당량 중량 기준으로 약 1% 내지 약 50%이지만 특정 경우 농도가 그 보다 낮거나 높아도 허용되거나 도달할 수 있다. 예시적으로, 다양한 실시예에서의 약물 농도는 모-화합물 당량 중량 기준으로 적어도 약 2% 이상이다. 예를 들면, 약 2% 내지 약 50% 이하, 또는 적어도 약 5% 이상이다. 예를 들면, 약 5% 이하 내지 약 40%, 예를 들면, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35% 또는 약 40%이다. 몇몇 실시예에서, 약물의 농도는 약 5%와 약 25%사이에 있으며, 예를 들면, 약 5%와 약 25%, 예를 들면, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%로 될 수 있다.

[0944] 고체 분산체의 매트릭스 중의 주요 성분은 적어도 일정 pH범위에서, 보다 구체적으로는 위장관에서 발생하는 pH에서 친수성 또는 수용성인 중합체 또는 이러한 중합체의 조합이다. 여기서 유용한 중합체 또는 중합체 혼합물은 주변 온도 범위 내에서 고체이며, 여러 온도 범위 내에서 양호한 저장 안정성을 보장하려면 제품의 보관, 운반 및 취급 중에 일반적으로 나타나는 최고 온도에서도 고체 상태를 유지해야 한다. 따라서 여기서 유용성을 결정하는 중합체의 유용한 특성은 유리 전이 온도(T_g)이다. 적합한 수용성 중합체에는 T_g 가 적어도 약 40°C, 적어도 약 50°C, 적어도 약 60°C 또는 그 이상, 보다 구체적으로는 약 80°C 내지 약 180°C인 것이 있으며 이에 제한되지 않는다. 유기 중합체의 T_g 값을 결정하는 방법은 실시예로 다음에 설명되어 있다. 스펀링, 에드.(1992) 고분자 물리학 입문, 2판, John Wiley & Sons, Inc.

[0945] 중합체는 물에서 명확한 균질 용액을 형성하는 경우 수용성으로 간주된다. (예를 들면 실질적으로 전체적으로 균일하고 육안 검사나 탁도계 등의 기구를 사용하여 명확하게 나타나는 용액으로서 예를 들면, 통과하는 광선의 산란이 거의 또는 전혀 없는 용액).수용성 중합체의 겔보기 점도는 20°C에서 수용액에 2%(w/v)로 용해시키는 경우, 약 1 내지 약 5000mPa·s이며, 예를 들면 약 1 내지 약 700mPa·s, 또는 약 5 내지 약 100mPa·s이다. 수분산성 또는 수 팽창성 중합체도 사용될 수 있다. 본 명세서에서 유용한 중합체 담체의 비제한적 예시는

[0946] o N-비닐 락탐의 단독중합체 및 공중합체, 특히 N-비닐 피롤리돈의 단독중합체 및 공중합체, 예를 들면단독중합체 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈) 및 공중합체, 예컨대 N-비닐 피롤리돈과 비닐 아세테이트(코포비돈) 또는 N-비닐 피롤리돈과 비닐 프로피오네이트의 단량체를 포함하는 것과 같은 공중합체;

[0947] o 셀룰로스 에스테르 및 셀룰로스 에테르, 특히 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, (히드록시알킬)셀룰로스, 예를 들면, 히드록시프로필셀룰로스, (히드록시알킬)알킬-셀룰로스, 예를 들면, 히드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC 또는 하이프로멜로스), 셀룰로스 프탈레이트 및 석시네이트, 예를 들면, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트(HPMC-P) 히드록시프로필메틸셀룰로오스 석시네이트(HPMC-S) 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트(HPMC-AS);

[0948] o 고분자량 폴리알킬렌 옥사이드, 예를 들면, 폴리에틸렌 옥사이드(PEG 또는 PEO) 및 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체(폴록사머);

[0949] o 폴리아크릴레이트 및 폴리메타크릴레이트, 예를 들면, 메타크릴산/에틸아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산/메틸 메타크릴레이트 공중합체, 부틸 메타크릴레이트/2-디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(히드록시알킬 아크릴레이트) 및 폴리(히드록시알킬 메타크릴레이트);

[0950] o 폴리아크릴아미드;

[0951] o 비닐 아세테이트 중합체, 예를 들면, 비닐 아세테이트와 크로톤산의 공중합체, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 알코올 및 부분 가수분해 폴리비닐 아세테이트(부분 비누화 폴리비닐 알코올이라고도 함);

[0952] o 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 카프로락탐 및 폴리비닐 아세테이트의 그래프트 공중합체(예: BASF의 SoluplusTM 또는 등가 제품);

[0953] o 올리고당 및 다당류, 예를 들면, 카라기난, 갈락토만난 및 크산탄 겔;

[0954] o 그리고 이들의 둘 이상의 혼합물을 포함한다.

[0955] 적합한 포비돈은 점도 측정치가 PVP K12, PVP K15, PVP K17, PVP K25, PVP K30 또는 PVP K90인 포비돈 수용액

과 그 혼합물을 제한없이 포함한다. 유용한 포비돈의 특정 예는 포비돈(또는 PVP) K30이다.

- [0956] 또 다른 적합한 중합체는 PVP와 폴리비닐 아세테이트의 혼합물, 예를 들면, BASF AG에서 KOLLIDON[®] SR라는 이름으로 판매되는 것이다. 몇몇 실시예에서, 물과 알코올 모두에 용해되고 상업적으로 구입 가능한 KOLLIDON[®] VA 64라는 이름의 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체가 본 발명의 제제에 적합하다.
- [0957] 유용한 코포비돈의 특정 예는 60% N-비닐 피롤리돈 및 40% 비닐 아세테이트 단량체로 구성된 것이며, 여기서 "코포비돈 60/40"으로 지칭된다.
- [0958] 적합한 HPMC와 그 유도체는 HPMC E3, HPMC E5, HPMC E6, HPMC E15, HPMC K3, HPMC A4, HPMC A15, HPMC-AS LF, HPMC-AS MF, HPMC-AS HF, HPMC-AS LG, HPMC-AS MG, HPMC-AS HG, HPMC-P 50, HPMC-P 55와 그 혼합물을 제한없이 포함한다.
- [0959] 적합한 에틸셀룰로오스는 Dow 화학 회사의 Ethocel[™] 상표하에 Ethocel[™] 4, Ethocel[™] 7, Ethocel[™] 10, Ethocel[™] 14 및 Ethocel[™] 20으로 판매되는 것들과 이에 상응하는 다른 제조업체의 제품 및 그 혼합물을 제한없이 포함한다.
- [0960] 적합한 메타크릴산/메틸 메타크릴레이트 공중합체는 Rohm GmbH의 Eudragit[™] 상표 하에 Eudragit[™] LI 00, Eudragit[™] L100-55 및 Eudragit[™] S100으로 판매되는 것들과 이에 상응하는 다른 제조업체의 제품 및 그 혼합물을 제한없이 포함한다.
- [0961] 적합한 PEG는 PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, PEG 20000 및 그 혼합물을 제한없이 포함한다. PEG 400 및 PEG 600과 같은 저분자량 PEG는 단독 중합체 담체로 적합하지 않을 수 있지만 다른 중합체와 조합하여 유용할 수 있다.
- [0962] 적합한 폴록사머는 폴록사머 124, 폴록사머 188, 폴록사머 237, 폴록사머 338, 폴록사머 407 및 그 혼합물을 제한없이 포함한다. 폴록사머에는 계면활성제 특성이 있으며 이러한 특성과 중합체 특성을 위해 주로 포함된다.
- [0963] 일 실시예에서, 고체 분산체 매트릭스는 포비돈, 코포비돈, HPMC, 폴리에틸렌 글리콜/폴리비닐 카프로락탐/폴리비닐 아세테이트 그래프트 공중합체 및 그 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 중합체 담체를 포함한다. 보다 특정실시예에서, 고체 분산체 매트릭스는 포비돈 K30, 코포비돈 60/40, HPMC E5, Soluplus[™] 폴리 에틸렌 글리콜/폴리비닐 카프로락탐/폴리비닐 아세테이트 그래프트 공중합체 및 Soluplus[™] 와 등가인 제품으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 중합체 담체를 포함한다.
- [0964] 하나 이상의 중합체 담체는 고체 분산체의 중량을 기준으로 일반적으로 총 20중량% 내지 95중량%, 예컨대 20중량% 내지 90중량%(예를 들면, 40중량% 내지 85중량%, 또는 60중량% 내지 85중량%, 또는 70중량% 내지 85중량%, 또는 심지어 75중량% 내지 85중량%)를 구성한다.
- [0965] 경구 투여 및 GI 유체에 노출 시, 이론에 구속됨 없이 중합체 담체와 고체 분산체의 계면활성제 성분 사이의 상호작용을 통해 활성 성분의 적절한 방출 속도와 결정화 또는 재결정화 억제가 제공되어 생체 흡수가 가능하다.
- [0966] 계면활성제 성분은 음이온성, 비이온성이거나 음이온성 및 비이온성 계면활성제의 조합으로 될 수 있다. 약학적으로 허용되는 유용한 음이온성 계면활성제는 알킬 설페이트(예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트), 알킬카복실레이트, 알킬벤조 설페이트 및 2차 알칸 설포네이트를 포함한다.
- [0967] 이 중에서 계면활성제로서 특히 유용한 것은 약학적으로 허용되는 비이온성 계면활성제, 특히 친수성-친유성 균형(HLB) 값이 8 내지 29(예를 들면, 9 내지 17, 또는 11 내지 15)인 것들이다. HLB 시스템(Fiedler (2002) 첨가제 백과사전, 5판, 아울렌도르프: ECV-Editio-Cantor-Verlag 참조)은 계면활성제에 수치 값을 지정하며, 친유성 물질은 HLB 값이 낮고 친수성 물질은 HLB 값이 높다. 본원에서 유용한 비이온성 계면활성제의 비제한적 예는 다음을 포함한다:
- [0968] o 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 예를 들면, PEG-35 피마자유(예:BASF의 크레모포르 EL[™] 또는 등가 제품), PEG-40 수소화 피마자유(예:크레모포르 RH[™] 40 또는 등가 제품) 및 PEG-60 수소화 피마자유(예: 크레모포르 RH[™] 60 또는 등가 제품);

- [0969] o 기타 폴리옥시에틸렌 글리세리드, 예를 들면, PEG-32 글리세릴 라우레이트(예: Gattefosse의 Gelucire™ 44/14 또는 등가 제품) 및 PEG-32 글리세릴 팔미토스테아레이트(예: Gelucire™ 50/13 또는 등가 제품), 및 Labrafil M1 944 CS(살구씨 오일과 PEG 300의 트랜스에스테르화에 의해 제조된 올레오일 마크로콜 6 글리세리드);
- [0970] o 소르비탄의 지방산 모노에스테르, 예를 들면, 소르비탄 모노올레레이트(예: Span™ 80 또는 등가 제품), 소르비탄 모노스테아레이트(예: Span™ 60 또는 등가 제품), 소르비탄 모노팔미테이트(예: Span™ 40 또는 등가 제품) 및 소르비탄 모노라우레이트(예: Span™ 20 또는 등가 제품);
- [0971] o 소르비탄의 기타 지방산 에스테르, 예를 들면, 소르비탄 트리스테아레이트 및 소르비탄 트리올레레이트;
- [0972] o 폴리옥시에틸렌 소르비탄(폴리소르베이트)의 지방산 모노에스테르, 예를 들면, PEG-20 소르비탄 모노올레레이트(폴리소르베이트 80, 예를 들면, 트윈™ 80 또는 등가 제품), PEG-20 소르비탄 모노스테아레이트(폴리소르베이트 60, 예를 들면, 트윈™ 60 또는 등가 제품), PEG-20 소르비탄 모노팔미테이트(폴리소르베이트 40, 예를 들면, 트윈™ 40 또는 등가 제품), 또는 PEG-20 소르비탄 모노라우레이트(폴리소르베이트 20, 예를 들면, 트윈™ 20 또는 등가 제품);
- [0973] o 폴리옥시에틸렌 소르비탄의 기타 지방산 에스테르, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 트리스테아레이트(트윈 65), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 트리올레레이트(트윈 85);
- [0974] o 폴리알킬렌 글리콜의 지방산 에스테르, 예를 들면, PEG 660 히드록시-스테아르산(12-히드록시스테아르산 (70mol%)과 30mol% 에틸렌 글리콜의 폴리글리콜 에스테르);
- [0975] o 지방 알코올의 폴리알콕시화 에테르, 예를 들면, PEG(2) 스테아릴 에테르(Brij 72), 마크로콜 6 세틸스테아릴 에테르 또는 마크로콜 25 세틸스테아릴 에테르;
- [0976] o 토크페릴 화합물, 예를 들면, 일반적으로 비타민 E-TPGS로 약칭되는 α-토크페릴 폴리에틸렌 글리콜 석시네이트.비타민 E-TPGS는 D-α-토크페릴산 석시네이트를 폴리에틸렌 글리콜 1000으로 에스테르화하여 제조된 천연 공급원 비타민 E의 수용성 형태이다;
- [0977] o 그리고 이들의 둘 이상의 혼합물을 포함한다.
- [0978] 일 실시예에서, 고체 분산체는 폴리옥시에틸렌 글리세리드(폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체 포함), 폴리소르베이트, TPGS 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 계면활성제를 포함한다. 보다 특정 실시예에서, 고체 분산체 매트릭스는 PEG-40 수소화된 피마자유, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 20 및 TPGS로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 중합체 담체를 포함한다.
- [0979] 하나 이상의 계면활성제는 고체 분산체의 중량을 기준으로 일반적으로 총 2중량% 내지 25중량%, 예컨대 5중량% 내지 20중량%(예를 들면, 5중량% 내지 15중량%, 또는 5중량% 내지 10중량%)를 구성한다.
- [0980] 고체 분산체 매트릭스의 놀랍도록 유익한 성분 중 하나는 산화 방지제이다. 산화 방지제는 일반적으로 자유 라디칼을 생성하여 유기체의 세포를 손상시킬 수 있는 연쇄 반응을 일으키는 화학 반응인 산화를 억제하는 화합물이다. 산화 방지제, 예컨대 티올 또는 아스코르브산(비타민 C)은 이러한 연쇄 반응을 종결시킨다.
- [0981] 일 실시예에서, 고체 분산체는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 산화 방지제, 예를 들면, 아스코르브산, 아스코르브산염, 중아황산염, 메타중황산염, 아황산염, 커큐민, 커큐민 유도체, 우르솔산, 레스베라트롤, 레스베라트롤 유도체, 알파-리포산, 티오글리세롤, 폴리페놀, 카타킨, 포도씨추출물, 녹차추출물, 구연산, 메티오닌, 시스테인, 글루타치온, 토크페롤, 갈산프로필, 메르캅토아세트산나트륨, 포름알데히드술폭실산나트륨, 팔미트산아스코빌, 부틸화히드록시아니솔, 부틸화히드록시톨루엔, 레시틴, 비타민E, 요산 및/또는 그 혼합물을 포함한다.
- [0982] 특정 실시예에서, 하나 이상의 산화 방지제는 고체 분산체의 중량을 기준으로 일반적으로 0.1중량% 내지 5중량%의 총 w/w%, 예를 들면, 0.25중량% 내지 2.5중량%, 또는 0.5중량% 내지 2.5중량%를 구성한다.
- [0983] 고체 분산체의 다른 선택적인 성분은 하나 이상의 윤활제, 활택제 또는 흐름 조절제를 제한없이 포함한다. 이러한 물질, 예를 들면, 콜로이드성 이산화규소 또는 발연 실리카(예: 에어로실)는 압출기의 스크류 및 벽에 대한 압출성 혼합물의 접착을 감소시킬 수 있고 압출물이 다이들 통해 원활하게 통과할 수 있도록 한다. 예시적으로,

콜로이드성 이산화규소는 고체 분산체의 중량을 기준으로 0 내지 5중량%, 예를 들면, 0.1중량% 내지 2중량%를 구성할 수 있다. 고체 분산체는 또한 선택적으로 하나 이상의 벌킹제(충전제), 봉해제, 공용매, 예컨대, 지방산의 프로필렌 글리콜 에스테르(예: 프로필렌 글리콜 라우레이트), 가스제 및/또는 안정제, 예를 들어 산화 방지제, 광 안정제, 자유 라디칼 제거제 또는 항균제를 함유할 수 있다.

[0984] 본 발명에서의 약물 제형은 상기 기재된 바와 같이 고체 분산체로 전부, 또는 기본적으로 이루어질 수 있다. 그러나, 몇몇 실시예에서 제형은 추가 부형제를 포함하며 고체 분산체의 추가 가공을 필요로 한다. 예를 들면, 고체 분산체는 분말로 분쇄되어 캡슐 쉼에 채워지거나 성형이나 압축되어 정제를 형성할 수 있으며, 이러한 제형에 통상적으로 사용되는 추가 부형제와 함께 사용할 수 있다.

[0985] 따라서, 본 발명의 경구 복용이 가능한 고체 제형은 캡슐, 당의정, 과립, 알약, 분말 및 정제를 제한없이 포함한다. 이러한 제형화에 일반적으로 사용되는 부형제는 캡슐화 물질 또는 제형 첨가제, 예를 들면, 흡수 촉진제, 산화 방지제, 결합제, 완충제, 코팅제, 착색제, 희석제, 봉해제, 유화제, 증량제, 충전제, 향미제, 습윤제, 윤활제, 방부제, 추진제, 이형제, 살균제, 감미료, 가용화제 및 이들의 혼합물을 포함한다. 많은 부형제는 약제학적 조성물에서 2가지 이상의 기능을 갖는다. 본 명세서에서 특정 부형제의 특성화는 특정 기능을 갖는 것으로서, 예를 들면, 희석제, 봉해제, 결합제 등으로서 그 기능을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 부형제에 대한 추가 정보는 표준 참고 문헌에서 찾을 수 있다. 예컨대 "의약품 부형제 핸드북" 3판(키베, 2000년판, 워싱턴, 미국 제약 협회).

[0986] 적합한 희석제에는 예시적으로 무수 락토스 및 락토스 일수화물을 포함하는 락토스; 락티톨; 말티톨; 만니톨; 소르비톨; 크실리톨; 텍스트로스 및 텍스트로스 일수화물; 프룩토스; 수크로스 및 압축성 당(compressible sugar), 정제 당(confectioner's sugar) 및 구형당(sugar sphere)과 같은 수크로스에 희석제; 말토스; 이노시톨; 가수분해된 고형 곡물; 전분(예를 들면, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 타피오카 전분 등), 아밀로스 및 텍스트레이트와 같은 전분 성분들, 및 프리젤라틴화 전분과 같은 변성 전분 또는 가공 전분; 텍스트린; 분말화 셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스, 규화 미세결정성 셀룰로스, α-및 무정형 셀룰로스 및 분말화 셀룰로스의 식품 등급 공급원들을 포함하는 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 탄산칼슘, 삼염기성 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘(예를 들면, 이염기성 인산칼슘 이수화물), 일염기성 황산칼슘 일수화물, 황산칼슘 및 과립상 락트산칼슘 삼수화물을 포함하는 칼슘염; 탄산마그네슘; 산화마그네슘; 벤토나이트; 카올린; 염화나트륨 등이 개별적으로 또는 배합물로서 포함된다. 이러한 희석제들은, 존재하는 경우, 일반적으로 당해 조성물의 중량을 기준으로 총 1중량% 내지 95중량%, 예를 들면, 5중량% 내지 50중량%, 또는 10중량% 미만 내지 30중량% 미만을 구성한다. 선택된 희석제 또는 희석제들은 바람직하게는 적합한 유동성과, 정제가 요구되는 경우, 압축성을 나타낸다.

[0987] 미세결정성 셀룰로스 및 규화 미세결정성 셀룰로스는 특히 유용한 희석제이며, 이들은 임의로 만니톨과 같은 수용성 희석제와 배합되어 사용된다. 예시적으로, 미세결정성 셀룰로스 또는 규화 미세결정성 셀룰로스 대 만니톨의 적합한 중량비는 10:1 내지 1:1이지만, 특정 환경에서는 상기 범위를 벗어나는 비율들도 유용할 수 있다.

[0988] 적합한 봉해제에는, 프리젤라틴화 전분 및 나트륨 전분 글리콜레이트를 포함하는 전분; 점토; 규산알루미늄마그네슘; 분말화 셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 저치환된 히드록시프로필셀룰로스, 카멜로스, 카멜로스 칼슘, 카멜로스 나트륨 및 크로스카멜로스 나트륨과 같은 셀룰로스에 봉해제; 알긴산염; 포비돈; 크로스 포비돈; 폴라크틸린 칼륨; 한천, 구아, 로쿠스트 빈, 카라야, 펙틴 및 트라가칸트 검과 같은 검; 콜로이드성 이산화규소 등이 개별적으로 또는 배합물로서 포함된다. 하나 이상의 봉해제는, 존재하는 경우, 일반적으로 당해 조성물의 중량을 기준으로 총 0.2중량% 내지 30중량%, 예를 들면, 0.5중량% 내지 20중량%, 또는 1중량% 내지 10중량%를 구성한다.

[0989] 나트륨 전분 글리콜레이트는 특히 유용한 봉해제이며, 이는 일반적으로 당해 조성물의 중량을 기준으로 총 1중량% 내지 20중량%, 예를 들면, 2중량% 내지 15중량%, 또는 5중량% 내지 10중량%를 구성한다.

[0990] 결합제 또는 점착제는, 특히 당해 조성물이 정제 형태인 경우에 유용한 부형제이다. 이러한 결합제 및 점착제는 정제하고자 하는 블렌드에 크기 조정, 윤활, 압축 및 포장과 같은 공정들이 정상 작동할 수 있도록 충분한 응집력을 부여해야 하지만, 그러면서도 섭취시 정제가 봉해되고 당해 조성물이 흡수되도록 해야 한다. 적합한 결합제 및 점착제에는, 아카시아; 트라가칸트; 글루코스; 폴리텍스트로스; 프리젤라틴화 전분을 포함하는 전분; 젤라틴; 메틸셀룰로스, 카멜로스 나트륨, 히드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스 및 에틸셀룰로스를 포함하는 개질 셀룰로스; 말토덱스트린을 포함하는 덱스트린; 제인; 알긴산 및 알긴산염, 예를 들면, 알긴산나트륨; 규산알루미늄마그네슘; 벤토나이트; 폴리에틸렌 글리콜(PEG); 폴리에틸렌

옥사이드; 구아 검; 폴리사카라이드 산; 폴리비닐피롤리돈(포비돈 또는 PVP), 예를 들면, 포비돈 K-15, K-30 및 K-29/32; 폴리아크릴산(카보머); 폴리메타크릴레이트 등이 개별적으로 또는 배합물로서 포함된다. 하나 이상의 결합제 및/또는 점착제는, 존재하는 경우, 일반적으로 당해 조성물의 중량을 기준으로 총 0.5중량% 내지 25중량%, 예를 들면, 1중량% 내지 15중량%, 또는 1.5중량% 내지 10중량%를 구성한다.

[0091] 포비돈 및 히드록시프로필셀룰로스는, 개별적으로 또는 배합물로서, 정제 제형에 특히 유용한 결합제들이며, 이들은, 존재하는 경우, 일반적으로 당해 조성물의 중량을 기준으로 0.5중량% 내지 15중량%, 예를 들면, 1중량% 내지 10중량%, 또는 2중량% 내지 8중량%를 구성한다.

[0092] 습윤제는 고체 분산체의 계면활성제 성분 외에 원하는 경우 제형에 첨가될 수 있다. 습윤제로서 사용될 수 있는 계면활성제의 비제한적 예에는, 4급 암모늄 화합물들, 예를 들면, 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에토늄 및 염화세틸 피리디늄; 디옥틸 나트륨 설포석시네이트; 폴리옥시에틸렌 알킬페닐 에테르, 예를 들면, 노녹시놀 9, 노녹시놀 10 및 옥톡시놀 9; 폴록사머(폴리옥시에틸렌 및 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체); 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및 오일, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌(8) 카프릴산/카프르산 모노- 및 디글리세라이드, 폴리옥시에틸렌(35) 피마자유 및 폴리옥시에틸렌(40) 수소화 피마자유; 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 예를 들면, 세테트-10, 라우레트-4, 라우레트-23, 올레트-2, 올레트-10, 올레트-20, 스테아레트-2, 스테아레트-10, 스테아레트-20, 스테아레트-100 및 폴리옥시에틸렌(20) 세토스테아릴 에테르; 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌(20) 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌(40) 스테아레이트 및 폴리옥시에틸렌(100) 스테아레이트; 소르비탄 에스테르, 예를 들면, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레레이트, 소르비탄 모노팔미테이트 및 소르비탄 모노스테아레이트; 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르, 예를 들면, 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80; 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르, 예를 들면, 프로필렌 글리콜 라우레이트; 라우릴 황산나트륨; 지방산 및 이의 염, 예를 들면, 올레산, 나트륨 올레레이트 및 트리에탄올아민 올레레이트; 글리세릴 지방산 에스테르, 예를 들면, 글리세릴 모노올레레이트, 글리세릴 모노스테아레이트 및 글리세릴 팔미토스테아레이트; a-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜(1000) 석시네이트(TPGS), 킬록사폴 등이 개별적으로 또는 배합물로서 포함된다. 하나 이상의 습윤제는, 존재하는 경우, 일반적으로 당해 조성물의 중량을 기준으로 총 0.1중량% 내지 15중량%, 예를 들면, 0.2중량% 미만 내지 10중량% 미만, 또는 0.5중량% 미만 내지 7중량% 미만을 구성한다.

[0093] 본 명세서에서 유용할 수 있는 습윤제의 예는 비이온성 계면활성제, 더욱 구체적으로는 폴록사머이다. 예시적으로, PluronicTM F127과 같은 폴록사머는, 존재하는 경우, 당해 조성물 중량을 기준으로 0.1중량% 내지 10중량% 미만, 예를 들면, 0.2중량% 미만 내지 7중량% 미만, 또는 0.5중량% 내지 5중량%를 구성할 수 있다.

[0094] 윤활제는 정제 제형을 압축하는 동안 타정 혼합물과 타정 장치 간의 마찰을 감소시킨다. 적합한 윤활제에는, 글리세릴 베헤네이트; 스테아르산, 및 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 및 스테아르산나트륨을 포함하는 이들의 염; 수소화 식물성유; 글리세릴 팔미토스테아레이트; 활석; 왁스; 나트륨 벤조에이트; 나트륨 아세테이트; 나트륨 푸마레이트; 나트륨 스테아릴 푸마레이트; PEG(예: PEG 4000 및 PEG 6000); 폴록사머; 폴리비닐 알코올; 나트륨 올레레이트; 나트륨 라우릴 설페이트; 마그네슘 라우릴 설페이트 등이 개별적으로 또는 배합물로서 포함된다. 하나 이상의 윤활제는, 존재하는 경우, 일반적으로 당해 조성물의 중량을 기준으로 총 0.05중량% 내지 10중량%, 예를 들면, 0.1중량% 내지 5중량%, 또는 0.2중량% 내지 2중량%를 구성한다. 나트륨 스테아릴 푸마레이트는 특히 유용한 윤활제이다.

[0095] 점착 방지제는 정제 제형이 장비 표면에 달라붙는 것을 줄여준다. 적합한 점착 방지제에는, 활석, 콜로이드성 이산화규소, 전분, DL-류신, 나트륨 라우릴 설페이트 및 금속성 스테아레이트가 개별적으로 또는 배합물로서 포함된다. 하나 이상의 점착 방지제는, 존재하는 경우, 일반적으로 당해 조성물의 중량을 기준으로 총 0.05중량% 내지 10중량%, 예를 들면, 0.1중량% 내지 7중량%, 또는 0.2중량% 내지 5중량%를 구성한다. 콜로이드성 이산화규소는 특히 유용한 점착 방지제이다.

[0096] 활택제는 타정 혼합물의 유동 특성을 개선시키고 정전기를 감소시킨다. 적합한 활택제에는, 콜로이드성 이산화규소, 전분, 분말화 셀룰로스, 나트륨 라우릴 설페이트, 마그네슘 트리실리케이트 및 금속성 스테아레이트가 개별적으로 또는 배합물로서 포함된다. 하나 이상의 활택제는, 존재하는 경우, 일반적으로 당해 조성물의 중량을 기준으로 총 0.05중량% 내지 10중량%, 예를 들면, 0.1중량% 내지 7중량%, 또는 0.2중량% 내지 5중량%를 구성한다. 콜로이드성 이산화규소는 특히 유용한 활택제이다.

[0097] 완충제, 안정제, 산화방지제, 항균제, 착색제, 풍미제 및 감미제와 같은 기타 부형제들이 약제학적 기술에 공지되어 있으며, 이들은 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 정제는 피복되지 않을 수 있거나, 예를 들면, 비기능성 필름 또는 방출-개선 또는 장용 피복물로 피복된 코어를 포함할 수 있다. 캡슐은, 예를 들면, 젤라틴(경질

젤라틴 캡슐 또는 연질 탄성 젤라틴 캡슐 형태의 경우), 전분, 카라기난 및/또는 HPMC를 포함하는 경질 또는 연질 셸(shell)을 임의로 하나 이상의 가소제와 함께 가질 수 있다.

[0998] **파트 E. 제조 방법**

[0999] 상기 나타낸 바와 같이, 본 발명의 고체 분산체는 용융 압출로 구성된 공정을 이용하여 제조할 수 있다. 따라서, 고체 분산체 생성물은 용융 가공된 고화 혼합물이다. 용융 압출 공정은 활성 성분이나 활성 성분의 조합과 약제학적으로 허용되는 중합체와 용해제의 균질한 용융물을 제조하고, 용융물이 고화될 때까지 냉각시키는 단계를 포함한다. "용융"은 한 성분이 다른 성분과 균질하게 혼합되거나 내장될 수 있도록 고체에서 액체로(또는 대안적으로 고체에서 연화되거나 고무 상태로) 전이를 의미한다. 일반적으로, 한 성분은 용융시키고 다른 성분은 용융물에 녹여 용액을 형성한다. 본 명세서에 따르면, 용융은 일반적으로 약제학적으로 허용되는 중합체를 연화점 이상으로 가열하는 것을 의미한다. 용융물의 제조는 다양한 방법으로 이루어질 수 있다. 성분들을 용융물의 형성 전, 형성 중 또는 형성 후에 혼합할 수 있다. 예를 들면, 성분들을 먼저 혼합한 후, 용융하거나 혼합과 용융을 동시에 할 수 있다. 일반적으로, 용융물은 활성 성분을 효율적으로 분산시키기 위해 균질화된다. 또한, 약제학적으로 허용되는 중합체를 먼저 용융시킨 후, 활성 성분들을 첨가 혼합하여 균질화하는 것이 편리할 수 있다.

[1000] 이 공정의 첫 번째 단계에서는 압출성 혼합물을 제공하기 위해 적어도 다음의 세 가지 성분을 고온 가열한다. 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그 염, 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 수용성 중합체 담체, 그리고 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 계면활성제. 이 단계에서 다른 성분들은 선택적으로 포함될 수 있다. 예를 들어 한 가지 이상의 추가 활성 성분 및/또는 한 가지 이상의 추가 부형제, 예를 들어 유동화제가 포함될 수 있다.

[1001] 상기의 성분들은 중합 운반체를 용융 또는 연화하기 전이나, 하는 동안, 또는한 후에 함께 혼합될 수 있다. 일 실시예에서, 상기 성분들은 먼저 혼합된 후 고온 가열되어 압출성 혼합물을 형성한다. 다른 실시예에서 상기 성분들은 고온에서 혼합되어 압출성 혼합물을 형성한다. 또 다른 실시예에서 중합 운반체는 먼저 선택적으로 계면활성제 성분과 함께 용융 또는 연화되며 화학식 I의 화합물 또는 그것의 염을 생성된 용융물에 첨가한다. 또 다른 실시예에서 계면활성제를 중합체/API 용융물에 첨가한다. 이와 같은 실시예에 따르면 부분적으로 또는 완전히 용융된 매트릭스 내에서 활성 성분의 균일 분산 또는 용해를 보장하기 위해서는 고온에서 용융물을 완전히 혼합하는 것이 좋다. 일 실시예에서 중합 운반체, 계면활성제와 선택 가능한 유동화제는 먼저 사전 혼합물에 혼합된다. 그 다음 충분히 균질한 혼합물을 얻기 위해 API를 첨가하고 혼합물을 혼합한다.

[1002] 용융과 혼합은 일반적으로 이 목적에 맞는 기구에서 이루어진다. 압출기나 반죽기가 특히 적합하다. 적합한 압출기에는 단일 스크류형 압출기, 교차 스크류형 압출기와 다축 압출기가 포함된다. 예를 들어, 이중 압출기는 동시 회전 또는 역회전이 가능하며 선택적으로 반죽 디스크 또는 스크류 요소를 장착하여 용융물의 성분을 혼합하거나 분산할 수 있다. 일부 바람직할 실시예에서 단일 스크류형 압출기는 소규모(예를 들어, 벤치 탑) 및 대규모(상업용)의 압출물 생산에 사용될 수 있다.

[1003] 본 공정 부분에서 이루어지는 고온은 약 70℃부터 약 250℃까지 적합하며, 가능한 약 80℃부터 약 250℃까지가 좋다. 예를 들어, 약 80℃부터 약 180℃까지, 약 100℃부터 약 180℃까지 또는 약 90℃부터 약 160℃까지 또는 120℃부터 약 160℃까지이다. 예시적으로 압출기의 원료 투입단 온도는 상대적으로 적당한 온도로 유지된다. 예를 들어, 약 80℃부터 약 120℃까지, 약 80℃부터 약 110℃까지 또는 약 90℃부터 약 100℃까지이다. 압출기의 중간 부분은 더 높은 온도로 유지된다. 예를 들어, 약 130℃부터 약 180℃까지 또는 약 140℃부터 약 160℃까지이다. 압출기 다이 근처는 약간 낮은 온도, 예를 들어, 약 110℃부터 약 160℃까지 또는 약 120℃부터 약 150℃로 유지된다. 압출기 종류와 사용한 압출기 내부 부분품에 의해 적당한 작업 온도가 부분적으로 결정된다는 사실을 이해해야 한다. 압출기에서 성분을 용융, 혼합, 용해하는 데 필요한 일부 에너지는 가열 요소가 제공한다. 그러나 압출기 내의 재료 마찰 및 전단은 혼합물에 상당한 양의 열에너지를 제공하며 성분의 균일 용융물 형성을 도와준다.

[1004] 스크류 속도와 이송 속도 등 가공 파라미터는 특정 조성물과 사용된 장비에 따라 달라지며 과도한 실험 없이도 일반적인 기술 중 하나로 쉽게 최적화될 수 있다.

[1005] 화학식 A의 화합물이나 그의 염과 같은 API는 고체 분말로 첨가되거나 알코올 또는 지방족 탄화수소 또는 에스테르 또는 액체 탄산 등의 적합한 액체 용제의 용액이나 분산으로 첨가될 수 있다. 이런 용제는 용융물을 제조하는 과정에서 제거, 예를 들어 증발된다.

- [1006] 압출기 다이로부터 나오는 압출물은 예컨대 재질이 점성이나 반죽 형태를 띠는 반용융 상태이다. 주위 온도로 냉각되기 전에, 압출물은 원하는 모양으로 성형될 수 있다. 예를 들어, 표면에 서로 일치하는 함몰부가 있는 2개의 역회전 롤러를 갖춘 캘린더를 사용하여 원하는 모양으로 성형할 수 있다. 일반적으로 이런 절차는 "렌틸"(소형 렌티큘러 정제)을 만든다. 롤러의 표면에 함몰부가 없으면 필름을 얻을 수 있다. 일 실시예에서 압출물은 압출 장비에서 캘린더로 직접 공급된다. 또는 압출물을 사출 성형을 통해 원하는 모양으로 성형하거나 응결 전(핫 컷) 또는 응결 후(콜드 컷) 간단히 조각으로 절단될 수 있다.
- [1007] 상기 공정의 변형에서 압출물에 가스 예를 들어, 이산화탄소, 또는 휘발성 성분, 예를 들어, 저분자량 탄화수소, 또는 기체로 열분해 가능한 화합물 등이 함유되어 있으면 발포체가 형성될 수 있다. 추진제는 압출기 내부에서 상대적으로 높은 압력 하에서 압출물에 용해되며 압출물이 다이에서 나올 때, 갑작스러운 압력 방출로 인해 추진제가 용액 밖으로 튀어나와 기화되면서 발포체를 형성한다.
- [1008] 지금까지의 경험적 결과에 따르면 압출물의 제조 가능성과 품질은 매트릭스 중합체와 계면활성제의 선택 뿐만 아니라 압출 혼합물 중 API(예를 들어, 약물 부하) 백분율의 영향을 받으며 개선할 수 있다는 것이 관찰되었다. 일반적으로 압출 혼합물의 중합체와 계면활성제의 선택과, 압출 혼합물의 API와 중합체, 계면활성제의 농도 선택을 통하여 기대하는 투명하고 균일한 압출물의 최대 약물 부하를 개선할 수 있다. 이런 또는 여전히 바람직한 실시예에서 압출 혼합물의 API 성분 범위는 약 1%부터 약 25%까지, 바람직하게는 약 5%부터 약 25%까지, 더욱 바람직하게는 약 7.5%부터 약 25%까지이다.
- [1009] 본 발명의 일부 실시예에서 코포비돈(KOLLIDON[®] VA64) 또는 Soluplus를 중합 운반체로 사용하며 농도는 예를 들어 약 50%부터 약 90%까지, 약 55%부터 약 80%까지 또는 약 58%부터 72%까지에서 사용한다.
- [1010] 본 발명의 이런 또는 기타 실시예에서, 계면활성제(예를 들어, 비타민 E TPGS, Tween20, Tween80/폴리소르베이트 80, 폴록사머 F68NF, Span 20, Sucroester WP15, Lauroglycol FCC, SDS, 또는 PEG 400)는 약 2%부터 약 15%까지, 바람직하게는 약 4%부터 약 10%까지, 더욱 바람직하게는 5%부터 약 7% 수준으로 사용이 가능하다.
- [1011] 이런 또는 기타 실시예에서 항산화 성분(예를 들어, 압출 혼합물 또는 최종 제제에서)의 범위는 약 0.1%부터 약 5%까지, 약 0.25%부터 2.5%까지 또는 약 0.5%부터 약 2.5%까지이다.
- [1012] 선택적으로 유동화제(예를 들어, 에어로실)는 약 0%부터 3%까지, 바람직하게는 약 0.5%부터 약 1.8%까지 수준으로 압출 혼합물에 포함될 수 있다.
- [1013] 이와 관련하여, 한 가지 이상의 실시예에서 예를 들어, 혼합물의 가공성을 최적화하기 위해(예를 들어, 열화, 유리전이온도(Tg), 방출 시간 등과 같은 제조 목적을 위한 혼합물의 물리적 특성을 최적화하기 위해) 압출 혼합물의 두 가지 이상의 성분(예를 들어, API 및 계면활성제)의 중량% 비율을 제어하는 것이 바람직할 수 있다.). 따라서 가공 조건 및/또는 압출 혼합물에 활용되는 성분 등의 함수에 따라 이런 비율이 달라진다. 다만, 다양한 실시예에서 중량%비, 예를 들어, 계면활성제에 대한 API 중량%비의 범위는 약 15:1로부터 약 1:15, 약 10:1로부터 약 1:10까지, 약 5:1로부터 약 1:5까지, 약 4:1로부터 약 1:4까지 또는 약 2:1로부터 약 1:2까지(예를 들어, 약 2:1, 약 1.5:1, 약 1:1, 약 1:1.5 또는 약 1:2)이다. 이와 관련하여, 이런 또는 기타 추가 실시예에서, 두 가지 이상의 API(예를 들어, 화학식 I의 범위에 속하는 두 가지 이상의 화합물, 또는 화학식 I의 범위에 속하는 화합물과 본 콘텐츠에 공개된 다른 화학 요법 화합물 등의 화합물이나 활성 성분)가 압출 혼합물(예를 들어, 화합물은 가공 조건하에서 적합하고 안정적이며 화합물의 화학적 불안정성을 초래할 수 있는 화합물 사이의 상호작용이 거의 또는 전혀 없음)에 활용될 수 있다.
- [1014] 이와 관련하여 중합 운반체의 선택은 얻은 압출물(또는 조성물)의 다양한 성능 특성에 영향을 미칠 수 있다.
- [1015] 특정 실시예에서 본 발명의 제형은 하기 특정 조성을 갖는 10 mg 또는 100 mg 표에 있는 화합물, 예를 들어, 본 명세서에 공개된 화합물과 같은 화학식(A)의 화합물로 구성되며 아래에 제공된 각 값의 5% 이내에 있는 w/w% 변량(예: 59.88 wt% $\pm$ 2.994 wt%)을 포함한다.

[1016] 화학식(A)의 화합물에 대한 10mg 정제의 실시예적 조성물

성분	단위 공식		기준	함수
	단위당 mg	%, w/w		
과립 내 성분				
화학식(A)의 화합물	10.00	8.98	자사기준	유효성분
KOLLIDON® VA64	66.67	59.88	USP	용해화제
아스코르브산 나트륨	0.80	0.72	USP	항산화제
PB80	5.83	5.24	USP	계면활성제
콜로이드 이산화 규소	0.83	0.75	USP	유동화제
총 과립 내 성분(mg)	84.13	-	-	-
과립 외 성분				
크로스카멜로스 나트륨	21.32	19.15	USP	붕해제
콜로이드 이산화 규소	1.06	0.95	USP	유동화제
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.53	0.48	USP	윤활제
중심정 무게(mg)	107.05	-	USP	-
필름 코팅 성분				
Opadry® II 85F92209-CN Yellow	4.28	3.85	자사기준	필름 피막제
정제수	q.s.	-	USP	용매
총 정제 무게(mg)	111.33	100.00		

[1017]

[1018] 화학식(A)의 화합물에 대한 100mm 정제의 예시적 구성물

성분	단위 공식		기준	함수
	단위당 mg	%, w/w		
과립 내 성분				
화학식(A)의 화합물	100.00	8.98	자사기준	유효성분
KOLLIDON® VA64	666.67	59.88	USP	용해화제
아스코르브산 나트륨	8.00	0.72	USP	항산화제
폴리소베이트 80	58.33	5.24	USP	계면활성제
콜로이드 이산화 규소	8.33	0.75	USP	유동화제
총 과립 내 성분(mg)	841.33	-	-	-
과립 외 성분				
크로스카멜로스 나트륨	213.20	19.15	USP	붕해제
콜로이드 이산화 규소	10.63	0.95	USP	유동화제
스테아릴 푸마르산 나트륨	5.33	0.48	USP	윤활제
중심정 무게(mg)	1070.49	-	USP	-
필름 코팅 성분				
Opadry® II 85F92209-CN Yellow	42.82	3.85	자사기준	필름 피막제
정제수	q.s.	-	USP	용매
총 정제 무게(mg)	1113.31	100.00		

[1019]

[1020] 예를 들어, 일부 경우 중합 운반체의 량에 비해 약물 부하가 증가할 수록 방출 속도가 늦어진다. 그러나 적어도 일부 경우, 한 중합 운반체로부터 다른 중합 운반체로 방출 속도가 다르다는 것이 관찰되었다. 예를 들어, Soluplus를 사용한 방출 속도가 유사한 코포비돈 중합 운반체를 사용했을 때보다 늦어진다. 지금까지의 경험적 결과는 중합 운반체의 혼합물을 사용할 때 방출 속도의 차이가 발생함을 보여주고 있다. 예를 들어, Soluplus와 코포비돈 중합 운반체의 동일한 비율의 혼합물은 Soluplus만 사용했을 때보다 방출 속도가 더 느린 것으로 관찰되었다. 또한 이 혼합물에서 코포비돈 중합 운반체의 양이 증가함에 따라 방출 속도가 감소하는 것으로 관찰되었다.

[1021] 용융 압출에 의해 생성된 고체 분산체의 생물학적 이용 가능성은 분산 가능성 시험에서 검토될 수 있다. 인체 위장관 내에서 약물 방출을 시뮬레이션하기 위해 대략적 생리적 온도(예를 들어, 37℃)의 산성 환경(예를 들어, 0.1N HCl)에서 압출물을 분배한 후 검체에서 압출물로부터의 API 방출 속도를 측정할 수 있다. 일반적으로 현제까지의 경험적 결과에 따르면 약물 부하가 높은 제형에서는 API 방출 속도가 더 느릴 수 있는 것으로 밝혀졌다. 또한 계면활성제 수준이 높을수록 API 방출 속도가 더 빨라지지만, 계면활성제의 과다는 압출물의 제조 가능성에 영향을 미칠 수 있다.

[1022] 주위 온도로 식힌 후, 용융 압출된 고체 분산체를 사용 또는 추후 처리 준비가 될 때까지 보관할 수 있다. 이는 예를 들면, 본 발명의 방법으로 제조된 압출물은 일반적으로 오랜 보관 기간 동안에도 상분리 위험을 무시할 수 있는 단상 시스템이라는 것을 시사 주사 열량측정법(Differential Scanning Calorimetry, DSC)으로 확인하였다. 원할 경우, 예를 들어 본 명세서에서 위에 열거된 것과 같은 제형에 사용될 수 있는 추가 부형제와 함께 고체 분산체를 밀링 또는 분쇄하여 캡슐에 채우거나 성형 또는 압출하여 정제를 만들기에 적합한 입자를 형성할 수 있다.

[1023] 일 실시예에서, 다양한 구멍 크기(100 ~ 1000 μm 범위)를 갖는 스크린이 장착된 밀링 장치(예를 들어, Quadra U5 Comil)를 압출물을 밀링하기 위해 사용할 수 있다. 밀링에서 생성되는 입자 크기의 분포는 밀링 공정 전체에 걸쳐 상당히 일관되며 압출물의 배치 크기(예를 들어, 약 100g ~ 약 45kg)에 의해 크게 영향을 받지 않는다. 밀링된 압출물은 충전제(예를 들어, 인산이칼슘(DCP) 또는 카멜로오스 나트륨)이나 윤활제(예를 들어, 스테아릴 푸마르산 나트륨)와 추가 혼합할 수 있다. 압축 압력의 함수로서 인장 강도를 특징으로 하는 정제성은

정제 압착 시뮬레이터(예를 들어, Presster, Metropolitan Computing Corporation)에서 평가할 수 있다. 일반적으로 투명 압출물로 제조된 제형은 대체로 불투명 압출물로 제조된 제형보다 정제성이 더 우수한 것으로 나타난다. 또한, DCP 또는 기타 충전제의 첨가와 입자 크기의 축소(Comil의 스크린 구멍 크기로 결정됨)는 물론, 밀링된 압출물의 수분 함량 증가 모두 정제성을 향상시킨다.

[1024] 시험관내 밀링된 압출물에서 생성되는 정제의 생물학적 이용 가능성은 예컨대, USP 기구 유형 2 방법을 사용하여 시험관내 용해 시험에 의해 평가할 수 있다. 바람직한 실시예에서 6~9시간 내에 API의 약 90% ~ 약 100%가 50mg 정제에서 방출될 수 있는 것으로 관찰되었다. 이와 유사한 결과는 인산 완충액 또는 0.01 N HCl을 사용하여 얻을 수 있다. 현재까지의 경험적 결과에 기반할 때, 용해 속도는 압축 전 밀링된 압출물의 입자 크기 및 정제 내 수분 함량과는 무관해 보이며, DCP 첨가에 의해 조금 감소된다. 이는 정제 내 침식 기반 약물 방출 기전을 뒷받침하는 것으로 나타나며, 정제의 용해 속도는 정제 조성물과 명백한 함수 관계를 보인다.

[1025] 다음은 일반적인 (비제한) 고온 용융 압출 순서도이다.

[1026] 표 1: HME 차트 흐름

물질	공정	공정 관리
1-API 2-중합체 3-항산화제 4-이산화규소	중량화	
	사분	← 체 크기
	혼합	← 혼합 시간, 회전.
계면활성제	HME/밀링	← 배럴 온도, 이송 속도, 스크류 속도, 밀링 속도, 밀링 스크린 크기
이산화규소 스테아릴 푸마르산 나트륨	최종 혼합	← 혼합 시간, 혼합 속도
	정제 프레스 10mg 정제 프레스 100mg	← 프레스 속도, 피더 속도
	코팅 10mg 코팅 100mg	← 출구 온도, 스프레이 속도, 드럼 속도
	병 포장 10mg&100mg	
	이차 포장	
	창고	

[1027] 위의 표는 고체 분산체를 형성하는 데 유용한 고온 용융 압출 공정의 예시적인 실시예를 보여준다.

[1029] 제립 단계는 API, 약제학적으로 허용되는 하나 이상의 중합체, 약제학적으로 허용되는 하나 이상의 항산화제, 그리고 하나 이상의 기타 선택적 성분을 조합하고 이 성분들을 과립형으로 변환하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 중합체는 펠릿과 같은 스톡폼(stock form)으로 제공되어 이후에 분쇄되고 API와 혼합된다. 콜로이드 이산화규소와 같은 기타 성분이 제립 단계에 포함될 수 있다.

[1030] 이후에 과립 API, 중합체, 항산화제 및 선택적 성분이 계면활성제 첨가 시 혼합/사분된다. 예를 들면, 계면활성제가 과립 API, 중합체, 항산화제 및 선택적 성분과 적절하게 혼합되어 기본적으로 균일한 혼합물이 형성된 후, 이 혼합물을 추가 사분하여 균일한 크기를 선택할 수 있다.

[1031] 이때, 혼합 및 사분된 혼합물은 혼합물의 적어도 일부를 용융하기에 적합한 압력 및/또는 열을 혼합물에 가하는 압출 및 캘린더링에 의해 처리될 수 있다. 예를 들어, 이 단계에서 스크류형 압출기를 사용할 수 있다. 적절한

스크류형 압출기에는 Leistritz Micro 18 또는 Micro 27 트인 스크류 압출기가 포함된다.

- [1032] 압출 후, 혼합물이나 압출물을 롤러 또는 일련의 롤러로 압축하는 캘린더링이 수행될 수 있다. 즉, 혼합/사분 단계에서 혼합물이 먼저 압출되고 나서 캘린더링된다. 캘린더링에는 압출물을 렌틸형 또는 기타 모양으로 압착하는 하나 이상의 캐비티가 있는 롤러로 압출물을 처리하는 작업이 포함될 수 있다.
- [1033] 압출 및 캘린더링된 물질은 냉각된 후 밀링 전에 고체 상태로 복원될 수 있다. 이 단계에서는 고체가 더 작은 입자로 연삭, 분쇄 또는 분해된다. 그 다음에는 밀링된 물질은 이산화규소 및 스테아릴 푸마르산 나트륨과 같은 하나 이상의 선택적 성분을 첨가한 후 혼합 및/또는 사분된다.
- [1034] 압축을 통해 혼합 및/또는 사분된 물질이 원하는 최종 형태(예: 특정 용량의 API를 제공하는 정제)로 형성된다. 마지막으로, 압축 물질에 코팅을 적용할 수 있다. 중합체 코팅과 같은 코팅은 압축된 물질을 더 부드럽고 삼키기 쉽게 만들며 API의 방출 속도를 조절하고 환경에 대한 물질 내성을 높이며(유통기한 연장), 또는 정제의 외관을 향상시킬 수 있다.
- [1035] **파트 F. 제형 및 요법**
- [1036] 본 명세서에서 "경구로 전달가능", "경구 투여" 및 "경구로 투여된"이라는 용어는 입으로 먹는(p.o.) 투여, 즉, 적당량의 물이나 기타 음용 가능한 액체 등을 이용하여 해당 조성물을 즉시 삼키는 투여를 의미한다. 본 명세서에서 "경구 투여"는 조성물의 즉각적인 삼킴을 수반하지 않는 경구내 투여, 예를 들어, 혀아래 또는 구강상피 투여 또는 치주 조직과 같은 구강내 조직에 대한 국소 투여와 구분된다.
- [1037] 활성 성분 형태(예를 들어, 모체 화합물 또는 염), 중합 운반체, 계면활성제 및 기타 선택적 성분을 선택해야 하며, 경구로 투여할 때 허용 가능한 생체흡수성을 갖는 고체 분산체 또는 제형을 제공하려면 이러한 성분의 상대적 양을 사용해야 한다. 이러한 생체흡수성은 예컨대, 고체 분산체 또는 제형의 약동학적(PK) 프로파일에 의해, 보다 구체적으로는 특정 용량이나 용량 범위에서 AUC₀₋₂₄ 또는 AUC_{0-Δ}과 같은 C_{max} 또는 AUC에 의해 입증될 수 있다. 예시적으로, 생물학적 이용 가능성은 백분율로서, 예를 들면, 경구와 정맥 내(i.v.) 투여 간의 모든 차이를 고려하여 적절한 용제에 포함된 약물의 i.v. 전달을 위한 AUC의 백분율로서 시험 조성물의 경구 전달을 위한 AUC를 계산하는 파라미터 F를 사용하여 표현할 수 있다.
- [1038] 생물학적 이용 가능성은 인간 또는 임의의 적절한 모델 종에 대한 PK 시험을 통해 결정될 수 있다. 본 목적상, 일반적으로 비글견 모델이 적합하다. 다양한 예시적 실시예에서, 본 발명의 조성물은 약 2.5 ~ 약 10mg/kg의 단일 용량으로 공복 상태 또는 비공복 상태의 동물에게 투여했을 때 비글견 모델에서 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상 또는 약 30% 이상, 약 50% 이하까지 경구 생물학적 이용 가능성을 보인다.
- [1039] 일반적으로 기재된 조성물이나 본 명세서의 특이성을 나타내는 조성물을 포함하여 본 명세서에 포함된 조성물은 화학식 I의 화합물인 약물이나 약제학적으로 허용되는 그것의 염을 시험대상자에게 경구로 전달하기에 유용하다. 따라서, 그러한 약물을 시험대상자에게 전달하기 위한 본 발명의 방법은 위에 기재된 바와 같이 조성물의 경구 투여를 포함한다.
- [1040] 시험대상자는 인간 또는 비인간(예를 들어, 농장, 동물원, 가축 또는 애완 동물 또는 모델로 사용되는 실험용 동물)일 수 있지만 중요한 실시예에서 시험대상자는 예컨대, 항세포자멸사 Bcl-2 계열 단백질의 과발현 또는 세포자멸사 기능 장애를 특징으로 하는 질환을 치료하기 위해 약물이 필요한 인간 환자이다. 인간 시험대상자는 남성 또는 여성일 수 있으며 연령과 무관하다. 일반적으로 상기 환자는 성인이지만, 본 발명의 방법은 예컨대, 백혈병(예를 들면, 소아 환자의 급성 림프구성 백혈병)과 같은 소아암을 치료하는 데 유용할 수 있다.
- [1041] 본 조성물은 일반적으로 약물의 치료 유효 일일 용량을 제공하는 양으로 투여된다. 본 명세서에서 "1일 용량"이라는 용어는 투여 빈도와 관계 없이 1일 투여되는 약물의 양을 의미한다. 예를 들어, 시험 대상자가 1일 2회 150mg의 단위 용량을 받는 경우, 1일 용량은 300mg이다. "1일 투여량"이라는 용어의 사용은 명시된 투여량이 반드시 1일 1회 투여된다는 것을 의미하지 않는다. 하지만, 특정 실시예에서는 투여 빈도가 1일 1회(q.d.)이므로 이 실시예에서는 1일 용량과 단위 용량이 동일하다.
- [1042] 치료 유효 용량을 구성하는 것은 특정 화합물, 시험대상자(시험대상자의 종과 체중 포함), 치료할 질환(예를 들어, 특정 암 유형), 질환의 단계 및/또는 중증도, 개별 시험대상자의 화합물에 대한 내약성, 화합물이 단독 요법으로 투여되는지 아니면 하나 이상의 다른 약물, 예를 들어 암 치료를 위한 기타 화학요법과 병용 요법으로 투여되는지 여부 및 기타 요인에 따라 달라진다. 따라서 1일 용량의 변화폭은 상당히 클 수 있다. 예를 들면 약 10 ~ 약 1,000mg일 수 있다. 특정 상황에서는 더 많거나 더 적은 1일 용량이 적합할 수 있다. 본 명세서의 "치

료 유효" 용량에 대한 본 명세서의 설명은 그러한 용량의 단일 투여에서 약물이 치료 효과를 보여야 함을 의미하지는 않는다. 일반적으로 치료 유효성은 투여의 적정 빈도 및 기간을 수반하는 요법에 따라 반복 투여되는 조성물에 의존한다. 선택된 1일 용량은 암 치료 측면에서 유익성을 제공하기에 충분하면서도 허용할 수 없거나 참을 수 없는 정도의 부작용을 유발하지 않는 양으로 결정하도록 적극 권장된다. 적절한 치료 유효 용량은 위에 언급된 것과 같은 요인을 고려하여, 본 발명에 대한 상세한 설명과 본 명세서에 인용된 기술에 기초하여 과도한 실험 없이 숙련된 의사에 의해 선택될 수 있다. 예를 들면, 의사는 부작용의 위험을 줄이기 위해, 암 환자에게 비교적 낮은 일일 용량으로 치료를 시작하고 수일 또는 수주의 기간 동안 용량을 늘려가며 적정할 수 있다.

[1043] 예시적으로, 화학식 A로 된 화합물의 적정 용량은 일반적으로 약 25 ~ 1,000mg/일, 보다 일반적으로는 약 50 ~ 약 800mg/일 또는 약 200 ~ 약 500mg/일이며, 예를 들면 약 50, 약 100, 약 150, 약 200, 약 250, 약 300, 약 350, 약 400, 약 450, 약 500, 약 550, 약 600, 약 650, 약 700, 약 750, 약 800mg/일이고, 약 3시간 ~ 약 7일, 예를 들면 약 8시간 ~ 약 3일 또는 약 12시간 ~ 약 2일의 평균 투여 간격에 따라 투여된다. 대부분의 경우 1일 1회(q.d.) 투여 요법이 적절하다.

[1044] 본 명세서의 "평균 투여 간격"은 해당 시간 범위(예를 들면 1일 또는 1주) 동안 투여되는 단위 용량의 수로 나눈 것으로 정의된다. 예를 들어, 약물이 대략 오전 8시, 대략 정오 및 대략 오후 6시, 이렇게 1일 3회 투여되는 경우, 평균 투여 간격은 8시간(시간 범위 24시간/3회)이다. 약물이 정제나 캡슐과 같은 개별 정제로 조제된 경우 1회에 투여되는 다수(예를 들어, 2 ~ 약 10)의 제형은 평균 투여 간격 정의 목적상 단위 용량으로 간주된다.

[1045] 조성물이 캡슐 형태인 경우, 일반적으로 삼키는 데 도움이 되는 물이나 기타 흡수 가능한 액체를 이용하여 1개 ~ 소량의 캡슐을 한 번에 삼킬 수 있다. 적정 캡슐 셀 물질은 제한 없이 젤라틴(경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 탄성 젤라틴 캡슐의 형태), 전분, 카라기닌 및 HPMC를 포함할 수 있다.

[1046] 투여는 음식 섭취 여부와 관계없이, 예를 들면, 공복/비공복 상태에서 이루어질 수 있다. 일반적으로 본 조성물은 비공복 상태의 환자에게 투여하도록 권장된다.

[1047] 파트 G. 단독 요법 및 병용 요법

[1048] "병용 요법"은 본 발명의 조성물을 기타 생물학적 활성 성분(예를 들어, 제2의 다른 항종양제, 이에 제한되지 않음) 및 비약물 요법(예를 들어, 수술 또는 방사선 치료, 이에 제한되지 않음)과 추가로 병용하여 투여하는 것을 포함한다. 예를 들면, 본 발명의 조성물은 다른 약제학적 활성 화합물, 또는 본 발명의 조성물 효과를 증진할 수 있는 선회 화합물인 비약물 요법과 병용하여 사용할 수 있다. 본 발명의 조성물은 다른 요법과 동시에(단일 조제 또는 별도 조제로서) 또는 순차적으로 투여할 수 있다. 일반적으로 병용 요법은 요법의 단일 주기 또는 요법 과정 중에 2회 이상의 약물/치료의 투여를 예상한다.

[1049] 일 실시예에서 본 발명의 조성물은 하나 이상의 전통적인 화학 치료제와 병용하여 투여된다. 전통적 화학 치료제는 종양학 분야의 광범위한 치료법을 포함한다. 이러한 제제는 종양 축소, 수술 후 잔여 암 세포의 파괴, 차도 유도, 차도 유지 및/또는 암 또는 치료와 관련된 증상 완화 목적으로 질병의 다양한 단계에서 투여된다. 이러한 제제의 예는 알킬화제, 예를 들어 질소 머스터드(예를 들어, 벤다무스틴, 시클로포스파미드, 펠라판, 클로람부실, 이소포스파미드), 니트로수레아스(예를 들어, 카르무스틴, 로무스틴 및 스트렙토조신), 에틸렌이민(예를 들어, 티오테파, 헥사메틸멜라민), 알킬설포네이트(예를 들어, 부설판), 히드라진 및 트리아진(예를 들어, 알트레타민, 프로카바자인, 디카바진 및 테모졸로마이드) 및 백금 기반 제제(예를 들어, 카보플라틴, 시스플라틴 및 옥살리플라틴); 식물체 알칼로이드, 예를 들어 포도필로톡신(예를 들어, 에토포시드 및 테니소피드), 타산(예를 들어, 파클리탁셀 및 독세탁셀), 일일초 알칼로이드(예를 들어, 빈크리스틴, 빈블라스틴 및 비노렐빈); 항종양 항생제, 예를 들어 크로모마이신(예를 들어, 닥티노마이신 및 플리카마이신), 안트라사이클린(예를 들어, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 마이토잔트론 및 이다루비신), 그리고 마이토마이신 및 블레오마이신과 같은 기타 항생제; 항대사물질, 예를 들어 폴산 길항제(예를 들어, 메토평렉세이트), 피리미딘 길항제(예를 들어, 5-플루오로우라실, 플록수리딘, 시타라빈, 카페시타빈 및 젬시타빈), 퓨린 길항제(예를 들어, 6-메르캅토프루린 및 6-티오구아닌) 및 아데노신 탈아미노 효소 억제제(예를 들어, 클라드라빈, 플루다라빈, 네라라빈 및 펜토스타틴); 국소이성화효소 억제제, 예를 들어 국소이성화효소 억제제(토포테칸, 이리노테칸), 국소이성화효소 II 억제제(예를 들어, 암사크린, 에토평시드, 인산 에토평시드, 테니포시드), 그리고 리보뉴클레오타이드환원효소 억제제(수산화효소), 부신 피질 스테로이드 억제제(마이토테인), 항미소관 제제(에스트라무스틴) 및 레티노이드(백사로틴, 이소트레티노인, 트레티노인(ATRA)과 같은 기타 항종양제를 포함하되 이에 제한되지 않는다.

[1050] 본 발명의 한 측면에서, 조성물은 다양한 질병 상태에 관여하는 단백질 키나아제를 조절하는 하나 이상의 표적 항암제와 병용하여 투여할 수 있다. 이러한 키나아제의 예로는 ABL1, ABL2/ARG, ACK1, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ALK1/ACVRL1, ALK2/ACVR1, ALK4/ACVR1B, ALK5/TGFBF1, ALK6/BMPR1B, AMPK(A1/B1/G1), AMPK(A1/B1/G2), AMPK(A1/B1/G3), AMPK(A1/B2/G1), AMPK(A2/B1/G1), AMPK(A2/B2/G1), AMPK(A2/B2/G2), ARAF, ARK5/NUAK1, ASK1/MAP3K5, ATM, Aurora A, Aurora B, Aurora C, AXL, BLK, BMPR2, BMX/ETK, BRAF, BRK, BRSK1, BRSK2, BTK, CAMK1a, CAMK1b, CAMK1d, CAMK1g, CAMK1Ia, CAMK1Ib, CAMK1Id, CAMK1Ig, CAMK4, CAMKK1, CAMKK2, CDC7-DBF4, CDK1-cyclin A, CDK1-cyclin B, CDK1-cyclin E, CDK2-cyclin A, CDK2-cyclin A1, CDK2-cyclin E, CDK3-cyclin E, CDK4-cyclin D1, CDK4-cyclin D3, CDK5-p25, CDK5-p35, CDK6-cyclin D1, CDK6-cyclin D3, CDK7-cyclin H, CDK9-cyclin K, CDK9-cyclin T1, CHK1, CHK2, CK1a1, CK1d, CK1epsilon, CK1g1, CK1g2, CK1g3, CK2a, CK2a2, c-KIT, CLK1, CLK2, CLK3, CLK4, c-MER, c-MET, COT1/MAP3K8, CSK, c-SRC, CSF1R, CTK/MATK, DAPK1, DAPK2, DCAMKL1, DCAMKL2, DDR1, DDR2, DLK/MAP3K12, DMPK, DMPK2/CDC42BPG, DNA-PK, DRAK1/STK17A, DYRK1/DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3, DYRK4, EEF2K, EGFR, EIF2AK1, EIF2AK2, EIF2AK3, EIF2AK4/GCN2, EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPHB4, ERBB2/HER2, ERBB4/HER4, ERK1/MAPK3, ERK2/MAPK1, ERK5/MAPK7, FAK/PTK2, FER, FES/FPS, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGR, FLT1/VEGFR1, FLT3, FLT4/VEGFR3, FMS, FRK/PTK5, FYN, GCK/MAP4K2, GRK1, GRK2, GRK3, GRK4, GRK5, GRK6, GRK7, GSK3a, GSK3b, Haspin, HCK, HGK/MAP4K4, HIPK1, HIPK2, HIPK3, HIPK4, HPK1/MAP4K1, IGF1R, IKKα/CHUK, IKKβ/IKKB, IKKε/IKBKE, IR, IRAK1, IRAK4, IRR/INSRR, ITK, JAK1, JAK2, JAK3, JNK1, JNK2, JNK3, KDR/VEGFR2, KHS/MAP4K5, LATS1, LATS2, LCK, LCK2/ICK, LKB1, LIMK1, LOK/STK10, LRRK2, LYN, LYNB, MAPKAPK2, MAPKAPK3, MAPKAPK5/PRAK, MARK1, MARK2/PAR-1Ba, MARK3, MARK4, MEK1, MEK2, MEKK1, MEKK2, MEKK3, MELK, MINK/MINK1, MKK4, MKK6, MLCK/MYLK, MLCK2/MYLK2, MLK1/MAP3K9, MLK2/MAP3K10, MLK3/MAP3K11, MNK1, MNK2, MRCKα/, CDC42BPA, MRCKβ/, CDC42BPB, MSK1/RPS6KA5, MSK2/RPS6KA4, MSSK1/STK23, MST1/STK4, MST2/STK3, MST3/STK24, MST4, mTOR/FRAP1, MUSK, MYLK3, MYO3b, NEK1, NEK2, NEK3, NEK4, NEK6, NEK7, NEK9, NEK11, NIK/MAP3K14, NLK, OSR1/OXSR1, P38α/MAPK14, P38β/MAPK11, P38δ/MAPK13, P38g/MAPK12, P70S6K/RPS6KB1, p70S6Kb/, RPS6KB2, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PAK5, PAK6, PASK, PBK/TOPK, PDGFRα, PDGFRβ, PDK1/PDPK1, PDK1/PDHK1, PDK2/PDHK2, PDK3/PDHK3, PDK4/PDHK4, PHK1g1, PHK1g2, PI3Kα, (p110α/p85α), PI3Kβ, (p110β/p85α), PI3Kδ, (p110δ/p85α), PI3Kγ(p120g), PIM1, PIM2, PIM3, PKA, PKAcb, PKAcbg, PKCa, PKCb1, PKCb2, PKCd, PKCepsilon, PKCeta, PKCg, PKCiota, PKCmu/PRKD1, PKCnu/PRKD3, PKCtheta, PKCzeta, PKD2/PRKD2, PKG1a, PKG1b, PKG2/PRKG2, PKN1/PRK1, PKN2/PRK2, PKN3/PRK3, PLK1, PLK2, PLK3, PLK4/SAK, PRKX, PYK2, RAF1, RET, RIPK2, RIPK3, RIPK5, ROCK1, ROCK2, RON/MST1R, ROS/ROS1, RSK1, RSK2, RSK3, RSK4, SGK1, SGK2, SGK3/SGKL, SIK1, SIK2, SLK/STK2, SNARK/NUAK2, SRMS, SSK/TSSK6, STK16, STK22D/TSSK1, STK25/YSK1, STK32b/YANK2, STK32c/YANK3, STK33, STK38/NDR1, STK38L/NDR2, STK39/STLK3, SRPK1, SRPK2, SYK, TAK1, TAOK1, TAOK2/TAO1, TAOK3/JIK, TBK1, TEC, TESK1, TGFBF2, TIE2/TEK, TLK1, TLK2, TNIK, TNK1, TRKA, TRKB, TRKC, TRPM7/CHAK1, TSSK2, TSSK3/STK22C, TTBK1, TTBK2, TTK, TXK, TYK1/LTK, TYK2, TYRO3/SKY, ULK1, ULK2, ULK3, VRK1, VRK2, WEE1, WNK1, WNK2, WNK3, YES/YES1, ZAK/MLTK, ZAP70, ZIPK/DAPK3, KINASE, MUTANTS, ABL1(E255K), ABL1(F317I), ABL1(G250E), ABL1(H396P), ABL1(M351T), ABL1(Q252H), ABL1(T315I), ABL1(Y253F), ALK (C1156Y), ALK(L1196M), ALK (F1174L), ALK (R1275Q), BRAF(V599E), BTK(E41K), CHK2(I157T), c-Kit(A829P), c-KIT(D816H), c-KIT(D816V), c-Kit(D820E), c-Kit(N822K), C-Kit (T670I), c-Kit(V559D), c-Kit(V559D/V654A), c-Kit(V559D/T670I), C-Kit (V560G), c-KIT(V654A), C-MET(D1228H), C-MET(D1228N), C-MET(F1200I), c-MET(M1250T), C-MET(Y1230A), C-MET(Y1230C), C-MET(Y1230D), C-MET(Y1230H), c-Src(T341M), EGFR(G719C), EGFR(G719S), EGFR(L858R), EGFR(L861Q), EGFR(T790M), EGFR, (L858R,T790M), EGFR(d746-750/T790M), EGFR(d746-750), EGFR(d747-749/A750P), EGFR(d747-752/P753S), EGFR(d752-759), FGFR1(V561M), FGFR2(N549H), FGFR3(G697C), FGFR3(K650E), FGFR3(K650M), FGFR4(N535K), FGFR4(V550E), FGFR4(V550L), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), JAK2 (V617F), LRRK2 (G2019S), LRRK2 (I2020T), LRRK2 (R1441C), p38α(T106M), PDGFRα(D842V), PDGFRα(T674I), PDGFRα(V561D), RET(E762Q), RET(G691S), RET(M918T), RET(R749T), RET(R813Q), RET(V804L), RET(V804M), RET(Y791F), TIF2(R849W), TIF2(Y897S) 및 TIF2(Y1108F)를 포함하되 이에 제한되지 않는다.

[1051] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명의 조성물은 비키나아제 생물학적 표적, 경로 또는 과정을 조절하는 하나 이상의 표적 항암제와 병용하여 투여할 수 있다. 이러한 표적 경로 또는 과정은 열충격 단백질(예를 들어, HSP90), 폴리-ADP(아데노신 이인산)-리보오스 중합효소(PARP), 산소 결핍 유도 인자(HIF), 단백질분해효소복합체, Wnt/Hedgehog/Notch 신호 단백질, TNF-알파, 매트릭스 메탈로프로티나아제, 파르네실 전이효소, 세포자멸

사 경로(예를 들어, Bcl-xL, BCL-2, Bcl-w), 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC), 히스톤 아세틸전이효소(HAT) 및 메틸전이효소(예를 들어, 히스톤 리신 메틸전이효소, 히스톤 아르기닌 메틸전이효소, DNA 메틸전이효소 등) 및 기타 면역 요법(예를 들어, 항-PD1, 항-PDL1, 항-CTLA4, CAR-T, IDO, A2A 길항제 등)을 포함하되 이에 제한되지 않는다.

[1052] 본 발명의 또 한 가지 측면에서, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 다른 항암제와 병용하여 투여되며, 이러한 항암제는 유전자 요법, RNAi 암 요법, 화학보호제(예를 들어, 암포스틴, 메스나 및 텍스라톡산), 항체 접합체(예를 들어, 브렌톡시맙 베도틴, 이브리투모맙 티옥세탄), 인터루킨-2, 암 백신(예를 들어, 시폴류셀-T) 또는 단클론 항체(예를 들어, 베바시주맙, 알렘투주맙, 리톡시맙, 트라스투주맙 등)과 같은 암 면역 요법을 포함하되 이에 제한되지 않는다.

[1053] 본 발명의 또 다른 실시예에서 본 발명의 조성물은 하나 이상의 BiTE 항체와 병용하여 투여된다. BiTE 항체는 T-세포에 두 개 세포를 동시에 결합하여 암 세포를 공격하도록 지시하는 이중특이성 항체이다. 그러면 T-세포는 표적 암 세포를 공격한다. BiTE 항체는 아데카토맙(Micromet MT201), 블리나토맙(Micromet MT103) 등을 포함하되 이에 제한되지 않는다. 이론상의 제한 없이, T-세포가 표적 암 세포의 세포자멸사를 유도하는 데 사용되는 기전 중 하나는 세포질 과립 성분(퍼포린과 그랜자임 B 포함)의 토세포 현상이다. 이와 관련하여, Bcl-2는 퍼포린과 그랜자임 B 모두에 의한 세포자멸사 유도를 약화하는 것으로 밝혀졌다. 이들 데이터는 암 세포를 표적화했을 때 Bcl-2의 억제가 T-세포에 의해 선택된 세포독성 효과를 강화할 수 있음을 시사하였다(Sutton et al.(1997) J. Immunol.158:5783-5790).

[1054] 본 발명의 또 다른 실시예에서 본 발명의 조성물은 내인성 RNA 염기 또는 화학적으로 변형된 뉴클레오타이드를 가진 분자인 하나 이상의 siRNA와 병용하여 투여된다. 이러한 변형은 세포 활성을 무효화하는 것이 아니라 안정성 및/또는 세포 효능을 증가시킨다. 화학 변형의 예로는 포스포로티오에이트기, 2'-디옥시뉴클레오타이드, 2'-OCH₃-함유 리보뉴클레오타이드, 2'-F-리보뉴클레오타이드, 2'-메톡시에틸 리보뉴클레오타이드, 이들 성분의 조합 등이 포함된다. siRNA의 길이(예를 들면, 10-200bps)와 구조(예를 들면, 헤어핀, 단일/이중 가닥, 팽출, 홈/틈(nick/gap), 불일치)는 다양할 수 있으며 세포 내에서 처리되어 활성 유전자를 억제(active gene silencing)한다. 이중 가닥 siRNA(dsRNA)는 각각의 가닥(문단) 또는 비대칭단(돌출부)에서 뉴클레오타이드 수가 동일할 수 있다. 1-2개 뉴클레오타이드의 돌출부가 센스 및/또는 안티센스 가닥에 존재할 수 있을뿐만 아니라, 해당 가닥의 5'- 및/또는 3'-종단에도 존재할 수 있다. 예를 들면, Mcl-1을 표적화하는 siRNA는 다양한 종양 세포주에서 ABT-263 또는 ABT-737의 활성을 증진시키는 것으로 밝혀졌다(Tse et al.(2008) Cancer Res.68:3421-3428 및 관련 참고문헌).

[1055] 본 발명의 또 다른 측면에서 본 발명의 조성물은 방사선 요법이나 수술과 병용하여 투여된다. 흔히 방사선은 내부적으로(암 부위 주변에 방사성 물질 주입) 또는 광자(x-선 또는 감마선) 또는 입자 방사선을 사용하는 기기에 의해 외부적으로 전달된다. 병용 요법이 방사선 요법을 추가적으로 포함하는 경우, 치료제와 방사선 요법 간 병용 요법의 공동 작용에서 유의한 효과가 달성되는 한 언제든 적절한 시점에 방사선 요법을 실시할 수 있다. 예를 들면, 적절한 상황에서, 방사선 요법이 치료제 투여로부터 일시적으로(아마도 수일 또는 수주 가량) 제거되어도 유의한 효과가 여전히 달성된다.

[1056] 특정 실시예에서, 본 발명의 조성물은 방사선 요법, 수술 또는 항암제(DNA 손상제, 항대사물, 국소이성화효소 억제제, 항미소관 제제, 키나제 억제제, PARP 억제제, 그리고 VEGF, HER2, EGFR, CD50, CD20, CD30, CD33 등을 표적화하는 항체를 포함하되 이에 제한되지 않음) 중 하나 이상과 병용하여 투여된다.

[1057] 특정 실시예에서, 본 발명의 조성물은 아바렐렉스, 아비라테론, 아세테이트, 알데슬루킨, 알렘투주맙, 알트레타민, 아나스트로졸, 아스파라기나제, 벤다무스틴, 베바시주맙, 벡사로텐, 비칼루타마이드, 블레오마이신, 보르테오미비, 브렌톡시맙 베도틴, 부셀판, 카페시타빈, 카보플라틴, 카무스틴, 세톡시맙, 클로람부실, 시스라빈, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 클로미펜, 크리조티닙, 시클로포스파미드, 다사티닙, 다우노루비신 리포솜, 데시타빈, 데가렐렉스, 데닐루킨 디프티톡스, 데닐루킨 디프티톡스, 데노수맙, 도세탁셀, 독소루비신, 독소루비신 리포솜, 에피루비신, 에리블린 메실레이트, 에를로티닙, 에스트라무스틴, 인산 에토포시드, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 플루다라빈, 플루오로우라실, 포테무스틴, 폴베스트란트, 제피티닙, 켄시타빈, 켄투주맙 오조가미신, 고세렐린 아세테이트, 히스트렐린 아세테이트, 히드록시우레아, 이브리투모맙 티옥세탄, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트, 인터페론 알파 2a, 이필리무맙, 익사베필론, 라파티닙 디토실레이트, 레날리도마이드, 레트로졸, 류코보린, 류프로리드 아세테이트, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 메토트렉세이트, 미토마이신 C, 미톡산트론, 벨라라빈, 닐로티닙, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파클리탁셀 단백질 결합 입자, 파미드로네이트, 파니투무맙, 페가스파가제, 페그인터페론 알파-2b, 페메트렉시드 이

나트륨, 펜토스타틴, 말록시펜, 리톡시맵, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙 말레에이트, 타목시펜, 템시롤리무스, 테니포사이드, 탈리도미드, 토레미펜, 토시투모맵, 트라스투주맵, 트레티노인, 우라무스틴, 반데타닙, 베무라페닙, 비노렐빈, 졸레드로네이트, 펌브롤리주맵, 니볼루맵, 아테졸리주맵, 더발루맵, 아벨루맵, 티사젠레클레우셀, 악시캅타진 실로류셀, 방사선 요법 또는 수술 중 하나 이상과 병용하여 투여된다.

[1058] 본 발명은 종양성 질환 또는 자가면역 질환의 예방이나 치료를 위한 방법을 추가로 제공한다. 일 실시예에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 시험대상자에게 본 발명의 화합물을 치료 유효량 투여하는 것을 포함하는 시험대상자의 종양성 질환 또는 자가면역 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 실시예에서, 본 발명은 종양성 질환 또는 자가면역 질환 정지 또는 완화를 위한 약제 제조 시 본 발명의 화합물 사용을 추가로 제공한다.

[1059] 특정 실시예에서, 종양성 질환은 폐암, 두/경부암, 중추신경계 암, 전립선암, 고환암, 대장암, 췌장암, 간암, 위암, 담도암, 식도암, 위장관 간질 종양, 유방암, 자궁경부암, 난소암, 자궁암, 백혈병, 림프종, 다발성 골수종, 흑색종, 거저세포암종, 편평세포암종, 방광암, 신장암, 육종, 중피종, 흉선종, 골수이형성증후군 또는 골수증식 질환이다.

[1060] 본 발명에 따른 화합물 및 조성물을 사용하여 영향을 받을 수 있는 자가면역 질환은 알레르기, 알츠하이머병, 급성 파종뇌척수염, 애디슨병, 항문손상 척추염, 항인지질항체 증후군, 천식, 죽상동맥경화증, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 용혈 및 혈소판 감소 상태, 자가면역 간염, 자가면역 내이 질환, 수포성 유사천포창, 복강 질환, 샤가스 질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 만성 특발성 저혈소판 자색반병(ITP), 처그-스트라우스 증후군, 크론병, 피부근염, 제1형 당뇨병, 자궁내막증, 굿파스처 증후군(및 관련 사구체신염 및 폐출혈), 그레이브스 병, 길랭-아드레 증후군, 하시모토 병, 히드라덴염 화농증, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 간질성 방광염, 과민성 대장 증후군, 홍반성 루푸스, 국소피부경화증, 다발성 경화증, 중증근무력증, 기면증, 신경근긴장증, 파킨슨병, 심상성 천포창, 악성 빈혈, 다발성 근염, 원발성 담도 간경화, 건선, 건선 관절염, 류마티스 관절염, 정신분열증, 폐혈증 쇼크, 강피증, 쇼그렌병, 전신성 홍반성 루푸스(및 관련 사구체 신장염), 측두동맥염, 이식된 기관의 조직 이식 거부 및 과급성 거부, 혈관염(ANCA 관련 및 기타 혈관염), 백반증 및 베게너 육아종증을 포함하되 이에 제한되지 않는다.

[1061] 본 발명이 본 명세서에 명시 및 기재된 특정 실시예로 제한되지 않지만, 청구항에 정의된 바와 같이 본 발명의 의도와 범위에서 벗어나지 않고 다양한 변경 및 수정이 이루어질 수 있음을 감안해야 한다.

[1062] 실시예

[1063] 다음 실시예는 설명 목적으로만 제공되었을 뿐, 어떤 방식으로든 본 발명을 제한하지 않는다. 예를 들면, 본 명세서에서 언급된, 실험실 수준의 조성물이나 제형, 또는 압출 혼합물은 일반적으로 본 출원의 의도한 범위를 벗어나지 않으면서 제공된 세부사항의 관점에서 확장될 수 있다.

[1064] 실시예에 사용된 상표 등록되어 있는 성분은, 다른 공급업체의 유사한 성분으로 대용할 수 있으며, Uniqema(폴리소르베이트 80 계면활성제)의 Tween™ 80 및 BASF의 Soluplus™ (폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 카프로락탐 및 폴리비닐 아세테이트의 그래프트 공중합체)를 포함한다.

[1065] 실시예에서, "API"(제약 활성 성분)는 화학식 A로 된 임의의 화합물일 수 있다. 다음 화합물은 실시예에 따른 제형화를 위해 보다 구체적으로 고려된다.

[1066] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

[1067] (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,

[1068] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

[1069] (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-2-(3-메틸-2,3-디히드로피롤로

[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,

- [1070] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,
- [1071] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-3-메틸-2,3-디히드로피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1(6H)-일)벤즈아미드,
- [1072] 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)벤즈아미드,
- [1073] 4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)-N-((4-((4-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)벤즈아미드,
- [1074] (S)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [1075] (R)-N-((4-(((1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [1076] (R)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [1077] (S)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((3-니트로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)페닐)술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [1078] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((R)-4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드,
- [1079] N-((4-(((S)-1,4-디옥산-2-일)메틸)아미노)-3-니트로페닐)술포닐)-4-(4-((4'-클로로-5,5-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-2-((S)-4-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-1(7H)-일)벤즈아미드이다.

[1080] **실시예 1: 용융 압출 타당성 시험**

[1081] 고정 무정형 API를 포함하는 압출물에 대한 다양한 부형제의 영향을 평가하기 위해 타당성 실험을 수행하였다. 이 실험에서 중합체는 Eudragit E100, KOLLIDON[®] VA64, KOLLIDON[®] 17 PF, KOLLIDON[®] 25, 점도가 15,000mPaS(HPMC)인 하이프로멜로스 및 API를 포함했다.

[1082] 다음 표는 KOLLIDON[®] VA64(코포비돈 VA64) 및 Eudragit E100이 고온 용융 압출용으로 적합한 중합체임을 보여 준다.

중합체	용융 상태	외관
KOLLIDON® 17 PF	5 분, 200 ° C	투명 황색 유리 모양, 불안정, 경질 및 비점착성
KOLLIDON® 25	용융되지 않았음	황색/흑색 분말, 변경되지 않음
KOLLIDON® VA64	15 분, 160 ° C	투명 황색 유리 모양, 불안정, 경질 및 비점착성
Eudragit E100	20 분, 160 ° C	투명 황색 유리 모양, 불안정, 경질 및 비점착성
HPMC	용융되지 않았음	백색/흑색 분말

실시예 2: 용융 압출을 포함하는 공정에 의해 형성된 정제

다음 성분이 결합 및 용융 압출되어 압출물을 형성한다.

압출 조성	중량(%)
API	12
코포비돈 VA64	80
Tween™ 80	7
이산화규소	1

특히, 이 성분들, 즉 코포비돈 VA64, API, Tween™ 80 및 이산화규소는 제립, 혼합 및/또는 사분, 압출 및 캘린더링에 의해 표 1에 표시된 대로 처리될 수 있다. 압출/캘린더링은 스크류형 압출기를 사용하여 수행된다.

1. 위의 표에 따라 용기에서 API, KOLLIDON® VA 64, PB80 및 교질 SiO₂의 중량을 측정한다.

2. 반죽이 균일해질 때까지 스푼을 이용하여 성분들을 혼합한다.

3. 고온 용융 압출기를 대체로 135-155℃ 온도와 72/분 교반기 속도로 설정한다.

4. 5g KOLLIDON® VA64를 압출기에 첨가하여 압출기를 준비하고 시스템에서 오염물을 제거한다.

5. 2단계에서 획득한 분말을 압출기에 첨가하여 압출물을 생성한다.

6. HME 생성물을 수거하여 중량을 측정한다.

그리고 나면 결과적으로 생성된 압출물은 밀링, 혼합/사분, 압축 및 코팅 단계를 통해 표 1과 같이 처리될 수 있다. 다음 정제 제형을 제공하기 위해 압출물을 다음 성분과 추가 결합한다.

정제 조성	중량(%)
압출물	78.5
인산 이칼슘	20
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.5
교질 SiO ₂	1

정제 과립 형성 절차

7. Comil을 사용하여 HME 생성물을 2,200rpm과 치즈 분쇄 스크린(US 메시 #12)에서 밀링한다.

8. 절구에 큰 입자를 넣고 막자로 분쇄한다.

- [1099] 9. 분쇄물을 수거한 후 위의 표에 따라 인산 이칼슘, 스테아릴 푸마르산 나트륨 및 교질 SiO₂를 첨가한다.
- [1100] 10. 80-90psi의 제트밀(jet-mill)을 사용하여 입자 크기를 줄인다.
- [1101] 11. 정제 압축을 위해 미세 과립을 수거한다.
- [1102] 정제 생산
- [1103] 12. 1그램 정제에 적합한 크기의 펀치 및 다이 공구 세트를 선택한다.
- [1104] 13. 1.1g 미세 과립의 중량을 측정하고 이러한 과립을 정제 압축기로 이송한다.
- [1105] 14. 최종 정제를 수거한 후 중량이 1.05~1.15 범위 안에 드는지 확인하기 위해 중량을 다시 측정한다.
- [1106] 15. 마지막으로 OPADRY® II 황색(85F92209CN)을 사용하여 정제를 코팅한다.

[1107] 용해 시험(정제): 용해 매질은 1% w/w PB80을 함유한 인공위액(Simulated gastric fluid, SGF)이며 각 정제용으로 500mL의 용해 매질을 사용하였다. 다음 표에는 용해 시험 결과를 보여준다. 1% w/w PB80을 함유한 SGF에 봉해제(크로스포비돈)가 들어 있는 F5는 15분 안에 즉각 방출하며 거의 100%에 도달할 수 있다. 1% w/w PB80을 함유한 SGF에 봉해제(크로스포비돈)가 들어 있지 않은 F4도 30분 안에 70%까지 신속 방출 속도를 보인다. 봉해제가 들어 있지 않은 F1 및 F2(매트릭스로 KOLLIDON® VA64 사용)는 120분 동안 20% 가량의 느린 방출 속도를 보인다.

시간(분)	정제 F3
0	0
5	0.4%
10	1.1%
15	2.1%
30	5.1%
60	10.6%
120	22.8%

[1108]

[1109] 상분리 가능성을 조사하기 위해 압출물에 대해 시차주사 열량측정법(DSC) 주기 시험을 실시하였다. 압출물은 표준 실험실 볼 밀을 사용하여 밀링한 후 폐쇄형 DSC 샘플팬(crucible)에 넣어 중량을 측정하고 나서 기기(Mettler Toledo DSC 1/700/183) 안에 장착하였다. 표본을 60℃에서 100℃로 가열한 후 60℃까지 냉각하였다(1주기).이 절차를 최대 5회(5주기)까지 반복하였다. 결과는 압출물이 제조 후 단상형 시스템이었고 유리 전이 온도보다 낮거나 비슷한 수준의 장기 및 가속화된 조건에서 제형을 보관했을 때 상 분리가 발생할 가능성이 매우 낮았음을 시사했다.

[1110] 비글견을 대상으로 한 정제의 PK 시험(100mg/정제): 비글견에서 경구 투여를 통해 정제의 약동학을 평가하였다. 위관 영양법을 통해 경구 용량을 투여하였다. PO 암에 대한 PK 시점은 투여 후 15, 30분, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24시간이었다. 각 시점마다 대략 1.5mL의 혈액을 채취하였다. 각 표본의 혈액을 EDTA-K2가 들어 있는 플라스틱 미세 원심분리관으로 옮긴 후 4℃원심분리기에서 5분간 4000g으로 원심분리에 의해 15분 안에 혈장을 채취하였다. 혈장 표본은 폴리프로필렌 관에 보관하였다. 표본은 분석 전에 -75±15℃의 냉동고에 보관하였다. 혈장 표본의 화합물 농도는 LC-MS/MS 방법을 사용하여 분석하였다. 약동학 계산을 위해 WinNonlin(Phoenix™, 버전 6.1) 또는 기타 유사 소프트웨어를 사용하였다. 혈장 농도 대 시간 데이터에서 가능할 때마다 다음의 약동학 매개변수를 계산하였다. IV 투여: C₀, CL, V_d, T_{1/2}, AUC_{inf}, AUC_{last}, MRT, 회귀 지점 수; PO 투여: C_{max}, T_{max}, T_{1/2}, AUC_{inf}, AUC_{last}, F%, 회귀 지점 수.약동학 데이터는 평균, 표준편차 등 기술 통계를 사용하여 설명되었다. 추가 약동학 또는 통계 분석은 기여 공학자의 재량에 따라 수행되었으며 데이터 요약에 문서화하였다. 아래에는 비글견 PK가 나와 있다. 결과에 따르면 본 정제는 약동학 프로파일을 충족하는 것으로 보인다.

	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-t) (h*ng/ml)
정제 F3	12.6	4.25	4,090	54,280

실시예 3: 아래의 고온 용융 압출 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	10
코포비돈 VA64	82
토코페솔란(TPGS)	7
이산화규소	1

정제 조성	중량(%)
압출물	78.5%
인산 이칼슘	20%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.5%
교질 SiO ₂	1%

실시예 4: 아래의 고온 용융 압출 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	12
코포비돈 VA64	78
토코페솔란(TPGS)	7
라우르글리콜 90	2
이산화규소	1

정제 조성	중량(%)
압출물	78.5%
AVICEL	14.5%
크로스포비돈	6%
교질 SiO ₂	1%

실시예 5: 아래의 고온 용융 압출 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	10
Eudragit E100	82
Tween™ 80	7
이산화규소	1

정제 조성	중량(%)
압출물	73.8%
인산 이칼슘	18.8%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.47%
크로스피본	6%
교질 SiO ₂	0.94%

[1117]

[1118] 실시예 6: 아래의 고온 용융 압출 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	12
코포비돈 VA64	81
Tween™ 80	5
이산화규소	1

정제 조성	중량(%)
압출물	78.5%
인산 이칼슘	20%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.5%
교질 SiO ₂	1%

[1119]

[1120] 실시예 7: 아래의 고온 용융 압출 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	18
코포비돈 VA64	74
Tween™ 80	7
이산화규소	1

정제 조성	중량(%)
압출물	78.5%
인산 이칼슘	20%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.5%
교질 SiO ₂	1%

[1121]

[1122] 실시예 8: 아래의 고온 용융 압출 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

[1123] 의약품(정제)을 제조하는 동안은 언제나 고온 용융 압출 공정 시 형성되는 불순물의 양을 0.2% 미만으로 관리하는 것이 중요하다. 다음 표는 API와 항산화제 사용 여부에 따른 고체 분산체의 불순도 프로파일을 보여준다.

조성	항산화제 미사용 압출물 중량(%)	항산화제 사용 압출물 중량(%)
API	12	11.9
코포비돈 VA64	81	79.2
Tween™ 80	5	6.9
아스코르브산 나트륨		1
이산화규소	1	1

[1124]

[1125] API 및 고체 분산체의 불순도(%)

	API	압출물 항산화제 미사용	압출물 항산화제 사용
최소 RRT 0.77	0.06	0.07	0.04
최소 RRT 0.87	0.09	0.06	0.13
최소 RRT 0.94	0.14	0.15	0.11
최소 RRT 0.97	0.21	0.12	0.10
최소 RRT 1.05		0.43	
최소 RRT 1.12	0.08	0.42	0.05
최소 RRT 1.17	0.40	0.44	0.4
최소 RRT 1.19n			
최소 RRT 1.54	0.1		
총 불순도(%)	1.30	2.86	1.45

[1126]

[1127] 정제의 RRT는 HPLC 보존 시간을 의미한다. 내부 강제 분해 시험에 기초하여 산화에 의해 RRT 1.05 및 1.12에서 불순도물이 형성된다는 것을 알고 있다. 이 표의 결과는 고온 용융 압출 시 항산화제를 첨가하면 산화 불순도가

유의하게 감소하여 총 불순도(%)가 감소할 수 있음을 나타낸다.

[1128] **실시예 9:** 아래의 고온 용융 압출 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	11.9
코포비돈 VA64	79.2
Tween™ 80	6.9
아스코르브산 나트륨	1
이산화규소	1

정제 조성	중량(%)
압출물	78.5%
인산 이칼슘	20.0%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.5%
교질 SiO ₂	1%

[1129]

[1130] **실시예 10:** 아래의 고온 용융 압출^[1] 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API ^[2]	11.89%
코포비돈 VA64	79.23%
Tween™ 80	6.93%
VC	0.95%
이산화규소	1.00%

정제 조성	중량(%)
압출물	78.59%
크로스카멜로스 나트륨	19.91%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.50%
교질 SiO ₂	1.00%

[1131]

[1132] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 150℃이다.

[1133] ^[2]: 이 시험에서 화합물은 화합물 2-9이다.

[1134] **실시예 11:** 아래의 고온 용융 압출^[1] 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	12.00%
코포비돈 VA64	79.00%
Tween™ 80	7.00%
VC	1.00%
이산화규소	1.00%

정제 조성	중량(%)
압출물	79.25%
인산 이칼슘	19.25%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.50%
교질 SiO ₂	1.00%

[1135]

[1136] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 150℃이다.

[1137] **실시예 12:** 아래의 고온 용융 압출^[1] 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	14.00%
코포비돈 VA64	78.00%
Tween™ 80	7.00%
이산화규소	1.00%

정제 조성	중량(%)
압출물	78.50%
인산 이칼슘	20.00%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.50%
교질 SiO ₂	1.00%

[1138]

[1139] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 150℃이다.

[1140] **실시예 13:** 아래의 고온 용융 압출^[1] 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	14.00%
코포비돈 VA64	77.00%
Tween™ 80	8.00%
이산화규소	1.00%

정제 조성	중량(%)
압출물	78.50%
인산 이칼슘	20.00%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.50%
교질 SiO ₂	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 150℃이다.

실시예 14: 아래의 고온 용융 압출^[1] 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	14.00%
코포비돈 VA64	76.00%
Tween™ 80	9.00%
이산화규소	1.00%

정제 조성	중량(%)
압출물	78.50%
인산 이칼슘	20.00%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.50%
교질 SiO ₂	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 150℃이다.

실시예 15:아래의 고온 용융 압출^[1] 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	16.00%
코포비돈 VA64	76.00%
Tween™ 80	7.00%
이산화규소	1.00%

정제 조성	중량(%)
압출물	78.50%
인산 이칼슘	20.00%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.50%
교질 SiO ₂	1.00%

[1148] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 50℃이다.

[1149] **실시예 16:** 아래의 고온 용융 압출^[1] 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	16.00%
코포비돈 VA64	75.00%
Tween™ 80	8.00%
이산화규소	1.00%

정제 조성	중량(%)
압출물	78.50%
인산 이칼슘	20.00%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.50%
교질 SiO ₂	1.00%

[1150]

[1151] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 150℃이다.

[1152] **실시예 17:** 아래의 고온 용융 압출^[1] 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	16.00%
코포비돈 VA64	74.00%
Tween™ 80	9.00%
이산화규소	1.00%

정제 조성	중량(%)
압출물	78.50%
인산 이칼슘	20.00%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.50%
교질 SiO ₂	1.00%

[1153]

[1154] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 150℃이다.

[1155] **실시예 18:** 아래의 고온 용융 압출^[1] 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	18.00%
코포비돈 VA64	74.00%
Tween™ 80	7.00%
이산화규소	1.00%

정제 조성	중량(%)
압출물	78.50%
인산 이칼슘	20.00%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.50%
교질 SiO ₂	1.00%

[1156]

[1157] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 150℃이다.

[1158] **실시예 19:** 아래의 고온 용융 압출^[1] 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	18.00%
코포비돈 VA64	73.00%
Tween™ 80	8.00%
이산화규소	1.00%

정제 조성	중량(%)
압출물	78.50%
인산 이칼슘	20.00%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.50%
교질 SiO ₂	1.00%

[1159]

[1160] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 150℃이다.

[1161] **실시예 20:** 아래의 고온 용융 압출^[1] 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	18.00%
코포비돈 VA64	72.00%
Tween™ 80	9.00%
이산화규소	1.00%

정제 조성	중량(%)
압출물	78.50%
인산 이칼슘	20.00%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.50%
교질 SiO ₂	1.00%

[1162]

[1163] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 150℃이다.

[1164] **실시예 21:** 아래의 고온 용융 압출^[1] 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	20.00%
코포비돈 VA64	72.00%
Tween™ 80	7.00%
이산화규소	1.00%

정제 조성	중량(%)
압출물	78.50%
인산 이칼슘	20.00%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.50%
교질 SiO ₂	1.00%

[1165]

[1166] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 150℃이다.

[1167] **실시예 22:** 아래의 고온 용융 압출^[1] 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	20.00%
코포비돈 VA64	71.00%
Tween™ 80	8.00%
이산화규소	1.00%

정제 조성	중량(%)
압출물	78.50%
인산 이칼슘	20.00%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.50%
교질 SiO ₂	1.00%

[1168]

[1169] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 150℃이다.

[1170] **실시예 23:** 아래의 고온 용융 압출^[1] 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	20.00%
코포비돈 VA64	70.00%
Tween™ 80	9.00%
이산화규소	1.00%

정제 조성	중량(%)
압출물	78.50%
인산 이칼슘	20.00%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.50%
교질 SiO ₂	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 150℃이다.

실시예 24: 아래의 고온 용융 압출^[1] 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	22.50%
코포비돈 VA64	69.50%
Tween™ 80	7.00%
이산화규소	1.00%

정제 조성	중량(%)
압출물	78.50%
인산 이칼슘	20.00%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.50%
교질 SiO ₂	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 150℃이다.

실시예 25: 아래의 고온 용융 압출^[1] 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	25.00%
코포비돈 VA64	67.00%
Tween™ 80	7.00%
이산화규소	1.00%

정제 조성	중량(%)
압출물	78.50%
인산 이칼슘	20.00%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.50%
교질 SiO ₂	1.00%

[1178] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 150℃이다.

[1179] **실시예 26:** 아래의 고온 용융 압출^[1] 및 정제는 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API ^[2]	15.00%
코포비돈 VA64	75.00%
Tween™ 80	9.00%
이산화규소	1.00%

정제 조성	중량(%)
압출물	78.50%
인산 이칼슘	20.00%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.50%
교질 SiO ₂	1.00%

[1180]

[1181] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 145℃이다.

[1182] ^[2]: 이 시험에서 화합물은 화합물 3-8이다.

[1183] **실시예 27:** 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	12.00%
코포비돈 VA64	79.00%
Tween™ 80	8.00%
이산화규소	1.00%

[1184]

[1185] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 135℃이다.

[1186] **실시예 28:** 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	76.00%
Tween™ 80	8.00%
이산화규소	1.00%

[1187]

[1188] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 135℃이다.

[1189] **실시예 29:** 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	20.00%
코포비돈 VA64	71.00%
Tween™ 80	8.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 135℃이다.

실시예 30: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	25.00%
코포비돈 VA64	66.00%
Tween™ 80	8.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 135℃이다.

실시예 31: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	75.00%
Kolliphor HS15	9.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 140℃이다.

실시예 32:아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	75.00%
Kolliphor RH40	9.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 140℃이다.

실시예 33:아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	75.00%
LABRAFIL M 1944CS	9.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 150℃이다.

실시예 34: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	75.00%
Transcutol HP	9.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

실시예 35:아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	75.00%
LABRASOL ALF	9.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

실시예 36:아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	75.00%
Kolliphor ELP	9.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 135℃이다.

실시예 37:아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	79.00%
Transcutol HP	5.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 120℃이다.

실시예 38: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	69.00%
Transcutol HP	15.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 80℃이다.

실시예 39:아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	79.00%
Kolliphor ELP	5.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

실시예 40:아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	64.00%
Kolliphor ELP	20.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

실시예 41:아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	81.00%
LABRASOL ALF	3.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 140℃이다.

실시예 42: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	79.00%
LABRASOL ALF	5.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

실시예 43:아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	78.00%
LABRASOL ALF	6.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

실시예 44:아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	77.00%
LABRASOL ALF	7.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

실시예 45:아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	76.00%
LABRASOL ALF	8.00%
이산화규소	1.00%

정제 조성	중량(%)
압출물	78.50%
인산 이칼슘	20.00%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.50%
교질 SiO ₂	1.00%

[1238]

[1239] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

[1240] **실시예 46:** 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	20.00%
코포비돈 VA64	71.00%
LABRASOL ALF	8.00%
이산화규소	1.00%

[1241]

[1242] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

[1243] **실시예 47:** 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	25.00%
코포비돈 VA64	66.00%
LABRASOL ALF	8.00%
이산화규소	1.00%

[1244]

[1245] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

[1246] **실시예 48:** 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	75.00%
LABRASOL ALF	9.00%
이산화규소	1.00%

[1247]

[1248] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

[1249] 실시예 49: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	64.00%
LABRASOL ALF	20.00%
이산화규소	1.00%

[1250]

[1251] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 80℃이다.

[1252] 실시예 50: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	20.00%
코포비돈 VA64	69.00%
LABRASOL ALF	10.00%
이산화규소	1.00%

[1253]

[1254] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

[1255] 실시예 51: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	20.00%
코포비돈 VA64	67.00%
LABRASOL ALF	12.00%
이산화규소	1.00%

[1256]

[1257] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

[1258] 실시예 52: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	25.00%
코포비돈 VA64	64.00%
LABRASOL ALF	10.00%
이산화규소	1.00%

[1259]

[1260] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

[1261] 실시예 53: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	25.00%
코포비돈 VA64	61.50%
LABRASOL ALF	12.50%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

실시예 54: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	25.00%
코포비돈 VA64	59.00%
LABRASOL ALF	15.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

실시예 55: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	81.00%
Gelucire 44/14	3.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 140℃이다.

실시예 56:아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	78.00%
Gelucire 44/14	6.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 140℃이다.

실시예 57:아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	77.00%
Gelucire 44/14	7.00%
이산화규소	1.00%

정제 조성	중량(%)
압출물	78.50%
인산 이칼슘	20.00%
스테아릴 푸마르산 나트륨	0.50%
교질 SiO ₂	1.00%

[1274]

[1275] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 140℃이다.

[1276] **실시예 58**: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	20.00%
코포비돈 VA64	72.00%
Gelucire 44/14	7.00%
이산화규소	1.00%

[1277]

[1278] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 140℃이다.

[1279] **실시예 59**: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	25.00%
코포비돈 VA64	67.00%
Gelucire 44/14	7.00%
이산화규소	1.00%

[1280]

[1281] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 140℃이다.

[1282] **실시예 60**: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	76.00%
Gelucire 44/14	8.00%
이산화규소	1.00%

[1283]

[1284] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 135℃이다.

[1285] 실시예 61: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	75.00%
Gelucire 44/14	9.00%
이산화규소	1.00%

[1286]

[1287] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 135℃이다.

[1288] 실시예 62: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	74.00%
Gelucire 44/14	10.00%
이산화규소	1.00%

[1289]

[1290] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 135℃이다.

[1291] 실시예 63: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	81.00%
Gelucire 50/13	3.00%
이산화규소	1.00%

[1292]

[1293] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 155℃이다.

[1294] 실시예 64: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	78.00%
Gelucire 50/13	6.00%
이산화규소	1.00%

[1295]

[1296] ^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 155℃이다.

[1297] 실시예 65: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	76.00%
Gelucire 50/13	8.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 155℃이다.

실시예 66: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	72.00%
LABRASOL ALF	8.00%
Tween™ 80	4.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

실시예 67: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	72.00%
LABRASOL ALF	8.00%
SDS	4.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

실시예 68:아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	72.00%
LABRASOL ALF	8.00%
PEG400	4.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

실시예 69:아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	72.00%
LABRASOL ALF	8.00%
PVP K17PF	4.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

실시예 70: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	72.00%
LABRASOL ALF	8.00%
HPMC VLV	4.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

실시예 71: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	72.00%
Tween™ 80	8.00%
LABRASOL ALF	4.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 140℃이다.

실시예 72: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	72.00%
Tween™ 80	8.00%
SDS	4.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 140℃이다.

실시예 73: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	72.00%
Tween™ 80	8.00%
PEG400	4.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 140℃이다.

실시예 74: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	72.00%
Tween™ 80	8.00%
PVP K17PF	4.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 140℃이다.

실시예 75:아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	72.00%
Tween™ 80	8.00%
HPMC VLV	4.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 140℃이다.

실시예 76:아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	60.00%
LABRASOL ALF	8.00%
SDS	4.00%
Tween™ 80	3.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

실시예 77:아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로

으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	60.00%
LABRASOL ALF	8.00%
SDS	4.00%
Gelucire44/14	3.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

실시예 78: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	60.00%
LABRASOL ALF	8.00%
SDS	4.00%
TFGS	3.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

실시예 79:아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	60.00%
LABRASOL ALF	8.00%
SDS	4.00%
Kollophor HS15	3.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

실시예 80:아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	60.00%
LABRASOL ALF	8.00%
SDS	4.00%
Transcutol HP	3.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

실시예 81: 아래의 고온 용융 압출^[1]은 실시예 1과 2에 명시된 상세 설명과 거의 동일하거나 매우 유사한 방법으로 제조된다.

압출 조성	중량(%)
API	15.00%
코포비돈 VA64	60.00%
LABRASOL ALF	8.00%
SDS	4.00%
Kolliphor P188	3.00%
이산화규소	1.00%

^[1]: 이 시험에서 HME 온도는 130℃이다.

위의 데이터를 종합했을 때 실시예 7-24 및 26-29에 따라 제조된 고온 용융 압출(Hot-Melt Extrusion, HME) 제형은 동물 모델(예를 들어, 평균 체중이 약 5-10kg인 비글 견)에서 약 30,000h*ng/ml 이상, 약 40,000h*ng/ml 이상 또는 약 50,000h*ng/ml 이상의 원하는 AUC_(0-t) 값; 및/또는 비타민 C(VC)/아스코르브산과 같은 항산화제가 제형에 존재할 때 산화 불순도 감소((예를 들어,대조 수준의 80%, 70%, 60%, 55%, 50% 미만)를 포함하여 원하는 PK 프로파일을 달성했다는 점에서 우수함을 입증한다.

흥미롭게도, 시험 대상 제형 중 일부가 용해 프로파일에서 입증되었듯이 비교적 높은 가용성을 보였지만, AUC 값이 낮은 것과 같은 바람직하지 않은 PK 프로파일을 나타냈다.

본 발명의 범위를 벗어나지 않으면서 위의 기구 및 방법에 다양한 변경이 이루어질 수 있으므로 위의 설명에 포함되고 첨부된 그림에 표시된 모든 사항은 제한적인 의미가 아니라 실시예로서 해석되어야 한다.