(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월30일
(11) 등록번호 10-2826021
(24) 등록일자 2025년06월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/06 (2006.01) *A61K 31/4035* (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) *A61K 31/496* (2024.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *C07D 409/14* (2006.01)
C07D 491/056 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 405/06 (2013.01)
A61K 31/4035 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7002074(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년12월21일
심사청구일자 2023년01월18일
(85) 번역문제출일자 2023년01월18일
(65) 공개번호 10-2023-0019496
(43) 공개일자 2023년02월08일
(62) 원출원 특허 10-2019-7021256
원출원일자(국제) 2017년12월21일
심사청구일자 2020년06월26일
(86) 국제출원번호 PCT/FI2017/050926
(87) 국제공개번호 WO 2018/115591
국제공개일자 2018년06월28일
(30) 우선권주장
20166024 2016년12월22일 핀란드(FI)
(56) 선행기술조사문헌
WO2004076445 A2
WO2014202827 A1
KR102491308 B1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
오리온 코포레이션
핀랜드, 핀-02200 에스푸, 오리오닌티에 1
(72) 발명자
딘 벨레 다비드
핀란드 에프아이-02130 에스푸 로우헨티에 13 에이 5
매켈래 미코
핀란드 에프아이-02710 에스푸 히르시칼리온티에 7 에이 1
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

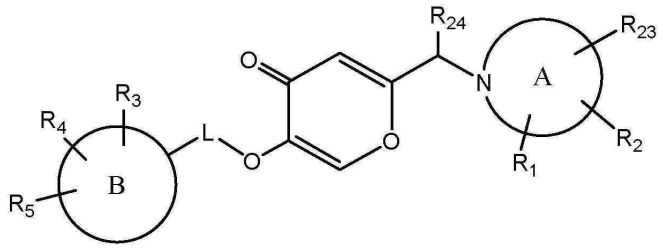
전체 청구항 수 : 총 15 항 심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 **CYP11A1 (시토크롬 P450 모노옥시게나제 11A1) 억제제로서 피란 유도체**

(57) 요 약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 개시한다:

화학식 (I)



상기 화학식 (I)에서,

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{23}, R_{24}, L, A 및 B는 제1항에 정의된 바와 같다.

(뒷면에 계속)

화학식 (I)의 화합물은 시토크롬 P450 모노옥시게나제 11A1 (CYP11A1) 억제제로서 용도를 갖는다. 상기 화합물은 스테로이드 수용체, 특히 안드로겐 수용체 의존 질환 및 상태, 예를 들면, 전립선암의 치료에서 의약으로서 유용하다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/4155 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
A61K 31/4725 (2013.01)
A61K 31/496 (2024.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 409/14 (2013.01)
C07D 491/056 (2013.01)

(72) 발명자
파시니에미 미코
핀란드 에프아이-00400 헬싱키 포우툰티에 3 에이 4
피에티캐이넨 페카
핀란드 에프아이-02320 에스푸 알론코히나 6 이 51
루마코 페테리
핀란드 에프아이-02580 시운티오 하간카리 12
티아이넨 에이자
핀란드 에프아이-02650 에스푸 루티카투 3 에이 17
바이스마 마티
핀란드 에프아이-02600 에스푸 알베르가네스플라나디 2 에이 10
보흘파흐르트 게르드
핀란드 에프아이-00210 헬싱키 바투니에멘카투 14 시 35

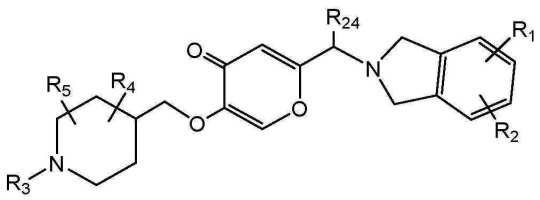
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (ID)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 포함하는, 스테로이드 수용체 의존 질환 치료용 약제학적 조성물로서, 상기 스테로이드 수용체 의존 질환이 암인, 약제학적 조성물:

화학식 (ID)



상기 화학식 (ID)에서,

R_1은 수소, 할로겐, 할로 C_{1-7} 알킬 또는 할로 C_{1-7} 알콕시이고;

R_3은 -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8, 또는 -SO_2R_{11}이고;

R_2, R_4, R_5 및 R_7은 수소이고;

R_{11}은 C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, -$NR_{12}R_{13}$ 또는 옥세타닐이고;

R_6, R_{12} 및 R_{13}은 C_{1-7} 알킬이고;

R_8은 C_{1-7} 알킬 또는 할로 C_{1-7} 알킬이고;

R_{24}는 수소이고;

D는 부재한다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은,

5-((1-(옥세탄-3-일설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-(트리플루오로메틸)-이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온;

5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온;

2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온;

2-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-메톡시)-4H-피란-4-온;

5-((1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온;

5-((1-(에틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온;

5-((1-(에틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온;

5-((1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온;

5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-(트리플루오로메톡시)-이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온;

5-((1-부티릴피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온;

5-((1-(2,2-디플루오로프로파노일)피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온;

5-((1-(2,2-디플루오로프로파노일)피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온;

2-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-5-((1-프로피오닐피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온;

4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디-메틸피페리딘-1-설폰아미드;

4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N-메틸-피페리딘-1-카복스아미드;

4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N-이소-프로필피페리딘-1-카복스아미드;

4-(((6-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸피페리딘-1-설폰아미드;

2-((5-클로로이소인돌린-2-일)메틸)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-메톡시)-4H-피란-4-온;

5-((1-프로피오닐피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온;

N-(3급-부틸)-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)-메틸)피페리딘-1-카복스아미드;

2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-피발로일피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온;

5-((1-아세틸피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온;

2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-프로피오닐피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온;

2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-((2-메톡시에틸)설포닐)피페리딘-4-일)-메톡시)-4H-피란-4-온;

2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(이소프로필설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온;

5-((1-(이소부틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온;

5-((1-이소부티릴피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온; 또는

2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온인, 약제학적 조성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 암이 전립선암인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 전립선암이 거세-저항 전립선암(castration-resistant prostate cancer; CRPC)인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

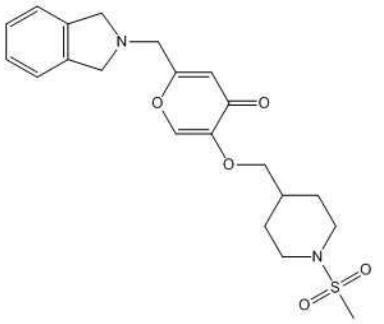
삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

하기 구조를 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 포함하는 스테로이드 수용체 의존 상태 또는 질환 치료용 약제학적 조성물로서, 상기 스테로이드 수용체 의존 상태 또는 질환은 암인, 약제학적 조성물:



.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

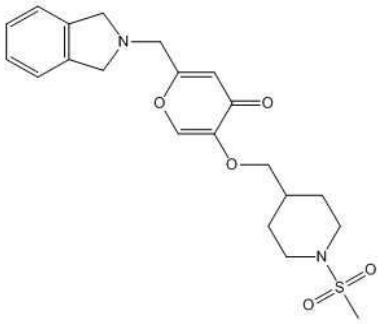
제10항에 있어서, 상기 암이 전립선암인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 전립선암이 거세-저항 전립선암(CRPC)인, 약제학적 조성물.

청구항 15

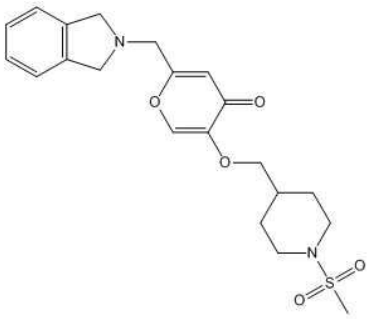
하기 구조를 갖는 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 스테로이드 수용체 의존 상태 또는 질환 치료용 약제학적 조성물로서, 상기 스테로이드 수용체 의존 상태 또는 질환은 암이고, 상기 암이 전립선암 또는 거세-저항 전립선암(CRPC)일 수 있는, 약제학적 조성물:



.

청구항 16

하기 구조를 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 스테로이드 수용체 의존 상태 또는 질환 치료용 약제학적 조성물로서, 상기 스테로이드 수용체 의존 상태 또는 질환은 암이고, 상기 암이 전립선암 또는 거세-저항 전립선암(CRPC)일 수 있는, 약제학적 조성물:



.

청구항 17

삭제

청구항 18

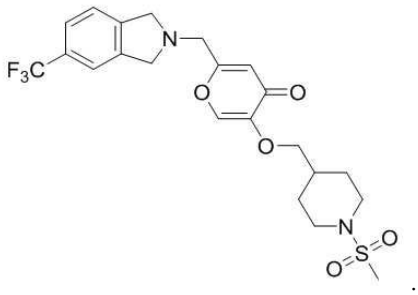
삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

하기 구조를 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 포함하는 스테로이드 수용체 의존 상태 또는 질환 치료용 약제학적 조성물로서, 상기 스테로이드 수용체 의존 상태 또는 질환은 암인, 약제학적 조성물:



.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

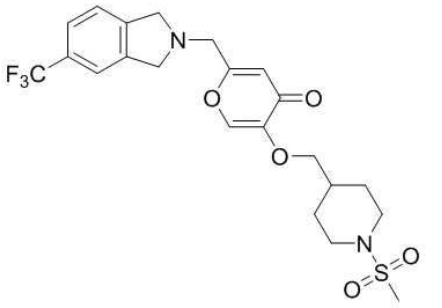
제20항에 있어서, 상기 암이 전립선암인, 약제학적 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 전립선암이 거세-저항 전립선암(CRPC)인, 약제학적 조성물.

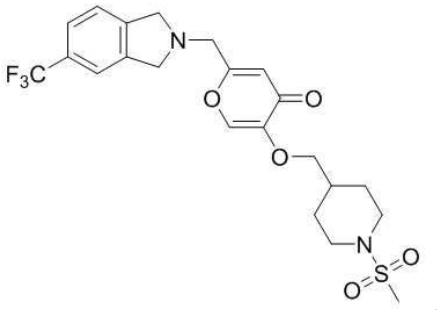
청구항 25

하기 구조를 갖는 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 스테로이드 수용체 의존 상태 또는 질환 치료용 약제학적 조성물로서, 상기 스테로이드 수용체 의존 상태 또는 질환은 암이고, 상기 암이 전립선암 또는 거세-저항 전립선암(CRPC)일 수 있는, 약제학적 조성물:



청구항 26

하기 구조를 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 스테로이드 수용체 의존 상태 또는 질환 치료용 약제학적 조성물로서, 상기 스테로이드 수용체 의존 상태 또는 질환은 암이고, 상기 암이 전립선암 또는 거세-저항 전립선암(CRPC)일 수 있는, 약제학적 조성물:



발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 스테로이드 수용체, 특히 안드로겐 수용체 (AR) 의존 상태 및 질환의 치료에 유용한 치료학적 활성 화합물 및 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 전립선암은 전세계적으로 남성에서 가장 흔한 암이다. 국소 전립선암을 갖는 환자의 5-년 생존율은 높지만, 거세-저항 전립선암 (castration-resistant prostate cancer; CRPC)이 5-년 후속 기간 이내에 발병한 이들 환자에 대한 예후는 좋지 못하다.

[0003] 안드로겐 수용체 (AR) 시그널링 축은 모든 단계의 전립선암에서 중요하다. CPRC 단계에서, 질환은 잔여 조직/종양 안드로겐에 의한 그리고 다른 스테로이드 호르몬 및 스테로이드 생합성의 중간체에 의한 높은 AR 발현, AR 증폭 및 AR 시그널링 축의 지속적인 작용을 특징으로 한다. 따라서, 진행성 전립선암의 치료는 고나도트로핀-방출 호르몬 (GnRH) 작용제/길항제 또는 외과 거세, AR 길항제 또는 CYP17A1 억제제 (예를 들면, 프레드니손과 병용한 아비라테론 아세테이트)를 사용하는 호르몬 조작과 같은 안드로겐 박탈 요법 (androgen deprivation therapy; ADT)을 수반한다.

[0004] 요법이 초기에 질환 회귀를 야기할 수 있지만, 결국 대다수의 환자가 현재 이용가능한 요법에 난치성인 질환을 발병한다. 아비라테론 아세테이트로 치료된 환자에서 증가된 프로게스테론 수준은 저항 기전 중 하나인 것으로 가설을 세웠다. 수개의 비임상 및 임상 연구는 CRPC의 후기 단계에서 스테로이드 생합성을 촉매화하는 효소의 상승조절을 나타내었다. 매우 최근에, 11β-OH 안드로스텐디온이 11-케토테스토스테론 (11-K-T) 및 11-케토데하이드로테스토스테론 (11-K-DHT)으로 대사될 수 있고, 이들은 테스토스테론 및 디하이드로테스토스테론만큼 효율적으로 AR에 결합하고 AR을 활성화시킬 수 있다는 것이 발표되었다. 이들 스테로이드가 전립선암 환자의 혈장 및 조직에서 높은 수준으로 발견되는 것으로 나타났고, 이는 CRPC에서 AR 작용제로서의 이들의 역할을 제시한다. 추가로, CYP17A1 억제에 대한 전립선암 저항은 또한 CYP11A1 억제 요법과 같은 CYP17A1의 드 노보(de novo) 종양내 스테로이드 합성 업스트림을 추가로 억압할 수 있는 요법에 대해 스테로이드 의존성 및 반응성을

유지할 수 있다는 것이 다루어진다(참조: Cai, C. et al, Cancer Res., 71(20), 6503-6513, 2011).

[0005] 시토크롬 P450 모노옥시게나제 11A1 (Cytochrome P450 monooxygenase 11A1; CYP11A1)는, 또한 콜레스테롤 측쇄 절단 효소로서도 칭명되고, 콜레스테롤을 모든 스테로이드 호르몬의 전구체인 프레그네놀론으로 전환을 촉매화하는 미토콘드리아 모노옥시게나제이다. CYP17A1의 스테로이드 생합성 업스트림의 주요 효소인, CYP11A1을 억제하여, 전체 스테로이드 생합성의 총 블럭이 성취될 수 있다. 따라서, CYP11A1 억제제는 심지어 질환의 진행 단계에서, 및 특히 호르몬 불응성(hormone refractory)인 것으로 나타난 환자에서 전립선암과 같은 스테로이드 호르몬 의존 암을 치료하기 위한 우수한 효능을 가질 수 있다. CYP11A1 억제 효과를 갖는 화합물이 뮤린 CRPC 이종이식 모델에서 생채내 종양 성장을 유의하게 억제하였다는 것이 최근에 나타났다(참조: Oksala, R. et al, Annals of Oncology, (2017) 28 (suppl. 5): Abstract/Poster 28P).

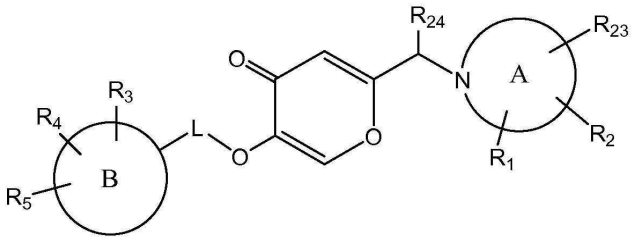
발명의 내용

[0006] 발명의 요지

[0007] 화학식 (I)의 화합물은 잠재적 CYP11A1 억제제인 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 화합물은 CYP11A1 억제가 바람직한 스테로이드 호르몬 의존 상태 및 질환의 치료에서 의약으로서 유용하다. 이러한 상태 및 질환은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 내분비 암 및 질환, 예를 들면, 전립선암 및 유방암을 포함한다. 특히, 본 발명의 화합물은 전립선암을 포함하는 AR 의존 상태 및 질환의 치료에 유용하다.

[0008] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다:

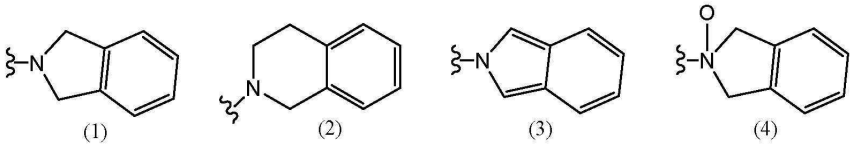
[0009] 화학식 (I)

[0010] 

[0011] 상기 화학식 (I)에서,

[0012] 환 B는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 10원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환이고;

[0013] 환 A는 하기 그룹 중 어느 것이고:

[0014] 

;

[0015] L은 부재하거나 $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ 또는 $-CH_2-CH_2-CH_2-$이거나, 환 A가 (1)인 경우, L은 또한 $-C(O)-CH_2-$일 수 있고;

[0016] R_1은 수소, C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시, 할로겐, 시아노, 니트로, 할로 C_{1-7} 알킬, 할로 C_{1-7} 알콕시 또는 C_{1-7} 알킬티오이고;

[0017] R_2는 수소, C_{1-7} 알킬, 할로겐, 하이드록시, 할로 C_{1-7} 알킬, 니트로, 할로 C_{1-7} 알콕시 또는 티올이거나;

[0018] R_1 및 R_2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 융합된 1,3 디옥솔 환을 형성하고;

[0019] R_3은 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 옥소, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 하이드록시 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-7} 알콕시, 하이드록시 C_{1-7} 알킬, 할로 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬티오, 아미노카보닐 C_{2-7} 알케닐, 할로 C_{1-7} 알킬티오, C_{1-7} 알콕시카보닐 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시카보닐 C_{2-7} 알

케닐, $=NSO_2R_{20}$, $-S(O)-C_{1-7}$ 알킬, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$, $-S(NR_{15})(C_{1-7}$ 알킬), $-C(S)NR_{18}R_{19}$, $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-D-NR_9R_{10}$, $-SO_2R_{11}$, 임의로 치환된 3 내지 10원 카보사이클릴, 임의로 치환된 3 내지 10원 카보사이클릴 C_{1-7} 알킬, 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴 C_{1-7} 알킬이고;

[0020] R_4는 수소, 할로겐, 하이드록시, C_{1-7} 알킬, 할로 C_{1-7} 알킬 또는 옥소이고;

[0021] R_5는 수소, 할로겐 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0022] R_6은 수소, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 하이드록시 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, $-C_{1-7}$ 알킬-O-$C(O)C_{1-7}$ 알킬 또는 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴이고;

[0023] R_8은 수소, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-7} 알콕시, 할로 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬카보닐, C_{1-7} 알콕시카보닐, $-C_{1-7}$ 알킬-O-$C(O)-C_{1-7}$ 알킬, $-C_{1-7}$ 알킬-$SO_2(C_{1-7}$ 알킬), $-N=S(O)(C_{1-7}$ 알킬)(C_{1-7} 알킬) 또는 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴이고;

[0024] R_9는 수소, C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-7} 알킬카보닐, $-SO_2(C_{1-7}$ 알킬) 또는 $-SO_2(C_{3-7}$ 사이클로알킬)이고;

[0025] R_{11}은 C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 할로 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, $-NR_{12}R_{13}$, 임의로 치환된 3 내지 10원 카보사이클릴 또는 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴이고;

[0026] R_{12}는 수소, C_{1-7} 알킬, 하이드록시 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬 또는 C_{1-7} 알킬카보닐이고;

[0027] R_7, R_{10}, R_{13}, R_{18}, 및 R_{19}는, 독립적으로, 수소, C_{1-7} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로-알킬이고;

[0028] R_{14}는 수소, C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬카보닐 또는 $-SO_2R_{21}$이고;

[0029] R_{15}는 수소, C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-7} 알킬카보닐, $-SO_2R_{17}$이고;

[0030] R_{17}은 C_{1-7} 알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 10원 카보사이클릴이고;

[0031] R_{20} 및 R_{21}은, 독립적으로, C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 10원 카보사이클릴이고;

[0032] R_{22}는 C_{1-7} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고;

[0033] R_{23}은 수소 또는 옥소이고;

[0034] R_{24}는 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0035] D는 부재하거나, C_{1-7} 알킬 또는 C_{2-7} 알케닐이고;

[0036] 여기서, 상기 임의의 치환은 각 발생에서 C_{1-7} 알킬, 할로겐, 하이드록시, C_{1-7} 알콕시, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시카보닐 또는 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로부터 선택되고;

[0037] 상기 헤테로사이클릴 그룹은 각 발생에서 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고;

[0038] 단, 상기 화합물은

[0039] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[(2,5-디메틸페닐)메톡시]-4H-피란-4-온;

[0040] 5-[(2,4-디클로로페닐)메톡시]-2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-4H-피란-4-온;

[0041] 5-[(3-클로로페닐)메톡시]-2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-4H-피란-4-온;

[0042] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[(4-메틸페닐)메톡시]-4H-피란-4-온;

[0043] 5-[(3,4-디클로로페닐)메톡시]-2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-4H-피란-4-온;

[0044] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[(3-플루오로페닐)메톡시]-4H-피란-4-온;

[0045] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-(1-나프탈레닐메톡시)-4H-피란-4-온;

[0046] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]-4H-피란-4-온;

[0047] 5-[(2-클로로페닐)메톡시]-2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-4H-피란-4-온;

[0048] 5-[(2-클로로-6-플루오로페닐)메톡시]-2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-4H-피란-4-온;

[0049] 5-[(4-클로로페닐)메톡시]-2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-4H-피란-4-온;

[0050] 5-[(4-브로모페닐)메톡시]-2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-4H-피란-4-온;

[0051] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[(2-플루오로페닐)메톡시]-4H-피란-4-온;

[0052] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[(2-메틸페닐)메톡시]-4H-피란-4-온;

[0053] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-(페닐메톡시)-4H-피란-4-온;

[0054] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]-4H-피란-4-온;

[0055] 메틸 4-(((6-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)벤조에이트;

[0056] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[(4-플루오로페닐)메톡시]-4H-피란-4-온;

[0057] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[(3,5-디메톡시페닐)메톡시]-4H-피란-4-온;

[0058] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[(3-니트로페닐)메톡시]- 4H-피란-4-온;

[0059] 메틸 5-(((6-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)푸란-2-카복실레이트;

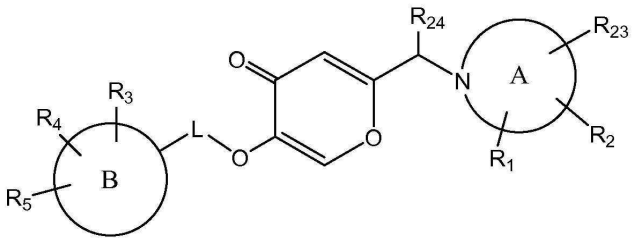
[0060] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-(2-페닐에톡시)-4H-피란-4-온;

[0061] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[(3-메틸페닐)메톡시]-4H-피란-4-온; 또는

[0062] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[(4-니트로페닐)메톡시]-4H-피란-4-온이 아니다.

[0063] 하나의 실시형태에 따라서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 스테로이드 수용체, 특히 안드로겐 수용체 (AR) 의존 상태 및 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다:

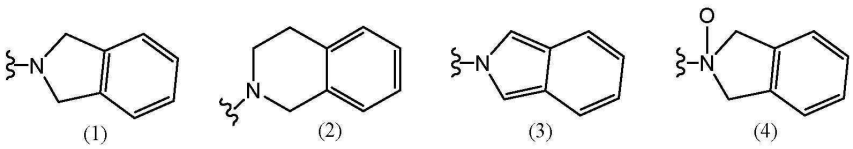
[0064] 화학식 (I)

[0065] 

[0066] 상기 화학식 (I)에서,

[0067] 환 B는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 10원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환이고;

[0068] 환 A는 하기 그룹 중 어느 것이고:

[0069] 

(1) (2) (3) (4) ;

[0070] L은 부재하거나 $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ 또는 $-CH_2-CH_2-CH_2-$이거나, 환 A가 (1)인 경우, L은 또한 $-C(O)-CH_2-$일 수

있고;

[0071] R_1은 수소, C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시, 할로겐, 시아노, 니트로, 할로 C_{1-7} 알킬, 할로 C_{1-7} 알콕시 또는 C_{1-7} 알킬티오이고;

[0072] R_2는 수소, C_{1-7} 알킬, 할로겐, 하이드록시, 할로 C_{1-7} 알킬, 니트로, 할로 C_{1-7} 알콕시 또는 티올이거나;

[0073] R_1 및 R_2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 융합된 1,3 디옥솔 환을 형성하고;

[0074] R_3은 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 옥소, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 하이드록실 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-7} 알콕시, 하이드록실 C_{1-7} 알킬, 할로 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬티오, 아미노카보닐 C_{2-7} 알케닐, 할로 C_{1-7} 알킬티오, C_{1-7} 알콕시카보닐 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시카보닐 C_{2-7} 알케닐, $=NSO_2R_{20}$, $-S(O)-C_{1-7}$ 알킬, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$, $-S(NR_{15})(C_{1-7}$ 알킬), $-C(S)NR_{18}R_{19}$, $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-D-NR_9R_{10}$, $-SO_2R_{11}$, 임의로 치환된 3 내지 10원 카보사이클릴, 임의로 치환된 3 내지 10원 카보사이클릴 C_{1-7} 알킬, 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴 C_{1-7} 알킬이고;

[0075] R_4는 수소, 할로겐, 하이드록시, C_{1-7} 알킬, 할로 C_{1-7} 알킬 또는 옥소이고;

[0076] R_5는 수소, 할로겐 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0077] R_6은 수소, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 하이드록시 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, $-C_{1-7}$ 알킬-O-C(O)C_{1-7} 알킬 또는 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴이고;

[0078] R_8은 수소, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-7} 알콕시, 할로 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬카보닐, C_{1-7} 알콕시카보닐, $-C_{1-7}$ 알킬-O-C(O)-C_{1-7} 알킬, $-C_{1-7}$ 알킬-$SO_2(C_{1-7}$ 알킬), $-N=S(O)(C_{1-7}$ 알킬)(C_{1-7} 알킬) 또는 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴이고;

[0079] R_9는 수소, C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-7} 알킬카보닐, $-SO_2(C_{1-7}$ 알킬) 또는 $-SO_2(C_{3-7}$ 사이클로알킬)이고;

[0080] R_{11}은 C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 할로 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, $-NR_{12}R_{13}$, 임의로 치환된 3 내지 10원 카보사이클릴 또는 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴이고;

[0081] R_{12}는 수소, C_{1-7} 알킬, 하이드록시 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬 또는 C_{1-7} 알킬카보닐이고;

[0082] R_7, R_{10}, R_{13}, R_{18}, 및 R_{19}는, 독립적으로, 수소, C_{1-7} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로-알킬이고;

[0083] R_{14}는 수소, C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬카보닐 또는 $-SO_2R_{21}$이고;

[0084] R_{15}는 수소, C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-7} 알킬카보닐, $-SO_2R_{17}$이고;

[0085] R_{17}은 C_{1-7} 알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 10원 카보사이클릴이고;

[0086] R_{20} 및 R_{21}은, 독립적으로, C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 10원 카보사이클릴이고;

[0087] R_{22}는 C_{1-7} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고;

[0088] R_{23}은 수소 또는 옥소이고;

[0089] R_{24}는 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0090] D는 부재하거나, C_{1-7} 알킬 또는 C_{2-7} 알케닐이고;

[0091] 여기서, 상기 임의의 치환은 각 발생에서 C_{1-7} 알킬, 할로겐, 하이드록시, C_{1-7} 알콕시, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시카보닐 또는 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로부터 선택되고;

[0092] 상기 헤테로사이클릴 그룹은 각 발생에서 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는다.

[0093] 하나의 실시형태에 따라서, 본 발명은 상기 실시형태 중 어느 것에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0094] 하나의 실시형태에 따라서, 본 발명은 스테로이드 수용체, 특히 안드로겐 수용체 (AR) 의존 상태 및 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 상태 및 질환은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 내분비 암 및 질환, 예를 들면, 전립선암 및 유방암을 포함한다. 상기 방법은 상기 실시형태 중 어느 것에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 치료학적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다.

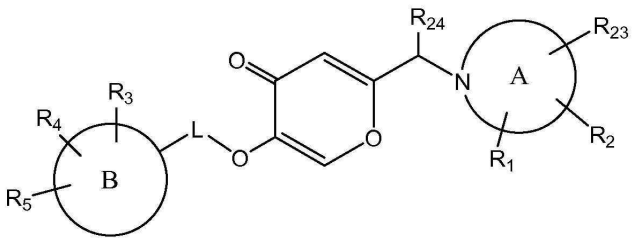
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0095] 발명의 상세한 설명

[0096] 본 출원은 CYP11A1 억제제로서 유용한 화학식 (I)의 신규한 4H-피란-4-온 유도체 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

[0097] 본 발명의 실시형태 중 하나는 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

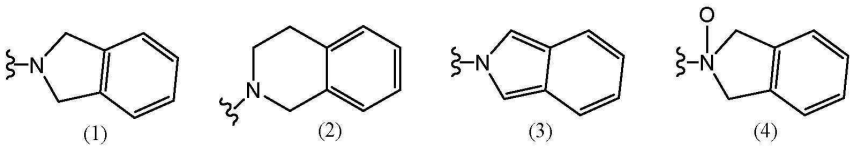
[0098] 화학식 (I)

[0099] 

[0100] 상기 화학식 (I)에서,

[0101] 환 B는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 10원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환이고;

[0102] 환 A는 하기 그룹 중 어느 것이고:

[0103] 

;

[0104] L은 부재하거나 $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ 또는 $-CH_2-CH_2-CH_2-$이거나, 환 A가 (1)인 경우, L은 또한 $-C(O)-CH_2-$일 수 있고;

[0105] R_1은 수소, C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시, 할로겐, 시아노, 니트로, 할로 C_{1-7} 알킬, 할로 C_{1-7} 알콕시 또는 C_{1-7} 알킬티오이고;

[0106] R_2는 수소, C_{1-7} 알킬, 할로겐, 하이드록시, 할로 C_{1-7} 알킬, 니트로, 할로 C_{1-7} 알콕시 또는 티올이거나;

[0107] R_1 및 R_2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 융합된 1,3 디옥솔 환을 형성하고;

[0108] R_3은 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 옥소, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 하이드록시 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-7} 알콕시, 하이드록시 C_{1-7} 알킬, 할로 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬티오, 아미노카보닐 C_{2-7} 알케닐, 할로 C_{1-7} 알킬티오, C_{1-7} 알콕시카보닐 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시카보닐 C_{2-7} 알케닐, $=NSO_2R_{20}$, $-S(O)-C_{1-7}$ 알킬, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$, $-S(NR_{15})(C_{1-7}$ 알킬), $-C(S)NR_{18}R_{19}$, $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-D-NR_9R_{10}$, $-SO_2R_{11}$, 임의로 치환된 3 내지 10원 카보사이클릴, 임의로 치환된 3 내지 10원 카보사이클릴 C_{1-7} 알

킬, 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴 C_{1-7} 알킬이고;

[0109] R_4는 수소, 할로겐, 하이드록시, C_{1-7} 알킬, 할로 C_{1-7} 알킬 또는 옥소이고;

[0110] R_5는 수소, 할로겐 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0111] R_6은 수소, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 하이드록시 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, $-C_{1-7}$ 알킬-O-$C(O)C_{1-7}$ 알킬 또는 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴이고;

[0112] R_8은 수소, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-7} 알콕시, 할로 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬카보닐, C_{1-7} 알콕시카보닐, $-C_{1-7}$ 알킬-O-C(O)-C_{1-7} 알킬, $-C_{1-7}$ 알킬-SO_2(C_{1-7} 알킬), -N=S(O)(C_{1-7} 알킬)(C_{1-7} 알킬) 또는 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴이고;

[0113] R_9는 수소, C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-7} 알킬카보닐, $-SO_2$(C_{1-7} 알킬) 또는 $-SO_2$(C_{3-7} 사이클로알킬)이고;

[0114] R_{11}은 C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 할로 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, $-NR_{12}R_{13}$, 임의로 치환된 3 내지 10원 카보사이클릴 또는 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴이고;

[0115] R_{12}는 수소, C_{1-7} 알킬, 하이드록시 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬 또는 C_{1-7} 알킬카보닐이고;

[0116] R_7, R_{10}, R_{13}, R_{18}, 및 R_{19}는, 독립적으로, 수소, C_{1-7} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로-알킬이고;

[0117] R_{14}는 수소, C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬카보닐 또는 $-SO_2R_{21}$이고;

[0118] R_{15}는 수소, C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-7} 알킬카보닐, $-SO_2R_{17}$이고;

[0119] R_{17}은 C_{1-7} 알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 10원 카보사이클릴이고;

[0120] R_{20} 및 R_{21}은, 독립적으로, C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 10원 카보사이클릴이고;

[0121] R_{22}는 C_{1-7} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고;

[0122] R_{23}은 수소 또는 옥소이고;

[0123] R_{24}는 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0124] D는 부재하거나, C_{1-7} 알킬 또는 C_{2-7} 알케닐이고;

[0125] 여기서, 상기 임의의 치환은 각 발생에서 C_{1-7} 알킬, 할로겐, 하이드록시, C_{1-7} 알콕시, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시카보닐 또는 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로부터 선택되고;

[0126] 상기 헤테로사이클릴 그룹은 각 발생에서 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고;

[0127] 단, 상기 화합물은

[0128] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[(2,5-디메틸페닐)메톡시]-4H-피란-4-온;

[0129] 5-[(2,4-디클로로페닐)메톡시]-2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-4H-피란-4-온;

[0130] 5-[(3-클로로페닐)메톡시]-2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-4H-피란-4-온;

[0131] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[(4-메틸페닐)메톡시]-4H-피란-4-온;

[0132] 5-[(3,4-디클로로페닐)메톡시]-2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-4H-피란-4-온;

[0133] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[(3-플루오로페닐)메톡시]-4H-피란-4-온;

[0134] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-(1-나프탈레닐메톡시)-4H-피란-4-온;

[0135] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]-4H-피란-4-온;

[0136] 5-[(2-클로로페닐)메톡시]-2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-4H-피란-4-온;

[0137] 5-[(2-클로로-6-플루오로페닐)메톡시]-2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-4H-피란-4-온;

[0138] 5-[(4-클로로페닐)메톡시]-2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-4H-피란-4-온;

[0139] 5-[(4-브로모페닐)메톡시]-2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-4H-피란-4-온;

[0140] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[(2-플루오로페닐)메톡시]-4H-피란-4-온;

[0141] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[(2-메틸페닐)메톡시]-4H-피란-4-온;

[0142] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-(페닐메톡시)-4H-피란-4-온;

[0143] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]-4H-피란-4-온;

[0144] 메틸 4-(((6-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)벤조에이트;

[0145] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[(4-플루오로페닐)메톡시]-4H-피란-4-온;

[0146] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[(3,5-디메톡시페닐)메톡시]-4H-피란-4-온;

[0147] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[(3-니트로페닐)메톡시]- 4H-피란-4-온;

[0148] 메틸 5-(((6-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)푸란-2-카복실레이트;

[0149] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-(2-페닐에톡시)-4H-피란-4-온;

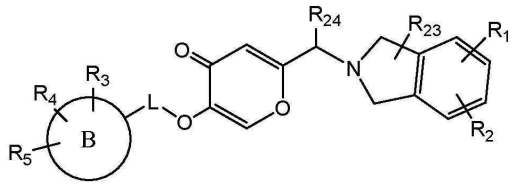
[0150] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[(3-메틸페닐)메톡시]-4H-피란-4-온; 또는

[0151] 2-[(3,4-디하이드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)메틸]-5-[(4-니트로페닐)메톡시]-4H-피란-4-온이 아니다.

[0152] 링커(linker) L에서 좌측 결합은 화학식 (I)의 환 B에 부착되는 것으로 이해되어야 한다.

[0153] 하나의 실시형태에 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 화학식 (IA), 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 표시된다:

[0154] 화학식 (IA)

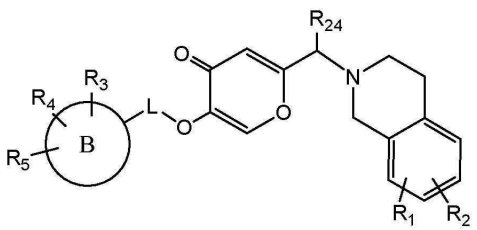
[0155] 

[0156] 상기 화학식 (IA)에서,

[0157] R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{23}, R_{24}, L 및 B는 화학식 (I)에 대한 상기 실시형태 중 어느 것에 정의된 바와 같다.

[0158] 하나의 실시형태에 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 화학식 (IB) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 표시된다:

[0159] 화학식 (IB)

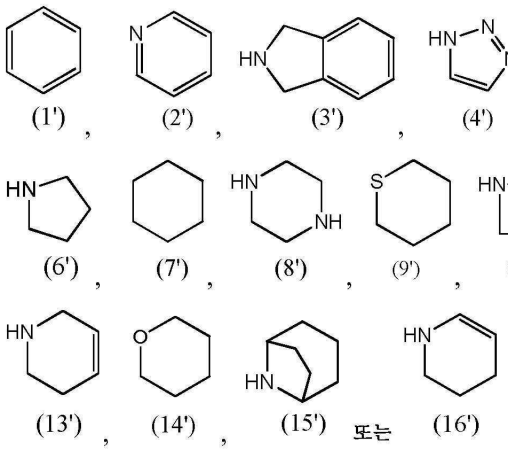
[0160] 

[0161] 상기 화학식 (IB)에서,

[0162] R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{24}, L 및 B는 화학식 (I)에 대한 상기 실시형태 중 어느 것에 정의된 바와 같다.

[0163] 하나의 실시형태에 따라서, L은 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2-CH_2-$이고, 예를 들면, L은 $-CH_2-$이거나, 또다른 예로서 L은 $-CH_2-CH_2-$인, 화학식 (I)의 화합물이 구체적으로 제공된다.

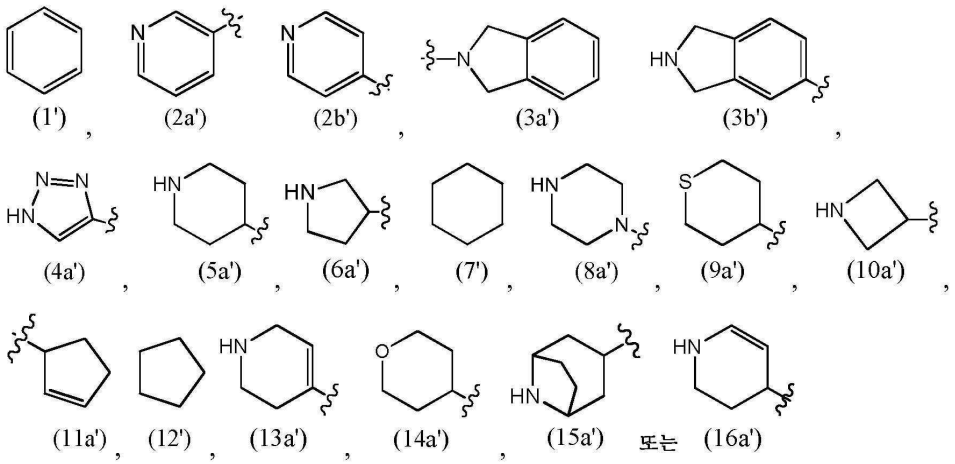
[0164] 하나의 실시형태에 따라서, 환 B는 하기 그룹 중 어느 하나이고:



[0165]

[0166] R_3, R_4 및 R_5는, 화학식 (I)에 대한 상기 실시형태 중 어느 것에 정의된 바와 같고, 상기 B-환에 부착되는, 화학식 (I)의 화합물이 구체적으로 제공된다.

[0167] 환 B는 하기 그룹 중 어느 하나이고:



[0168]

[0169] R_3, R_4 및 R_5는, 화학식 (I)에 대한 상기 실시형태 중 어느 것에 정의된 바와 같고, 상기 B-환에 부착되고, 물결선은 L에 대한 부착 위치를 나타내는, 화합물이 상기 실시형태의 하위부류에 속한다.

[0170] 또한 하나의 실시형태에 따라서, 환 B는 상기 정의한 바와 같은 환 (1'), (5'), (7'), (9'), (13') 또는 (14')인 화합물이 구체적으로 제공된다.

[0171] 환 B는 상기 정의한 바와 같은 (1'), (5a'), (7'), (9a'), (13a') 또는 (14a')인 화합물이 상기 실시형태의 하위부류에 속한다.

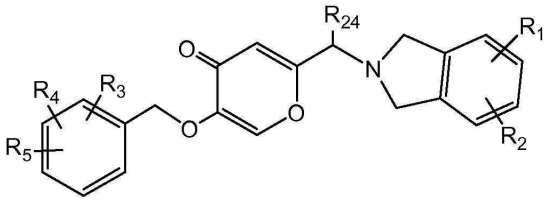
[0172] 하나의 실시형태에 따라서, R_3은 수소, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, 하이드록시 C_{1-7} 알킬, 시아노, C_{1-7} 알킬티오, C_{1-7} 알콕시카보닐 C_{2-7} 알케닐, $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-SO_2R_{11}$, $-D-NR_9R_{10}$, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$, $-S(NR_{15})(C_{1-7}$ 알킬), $-C(S)NR_{18}R_{19}$, 임의로 치환된 3 내지 10원 카보사이클릴, 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴, 또는 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴 C_{1-7} 알킬이고; 여기서, 상기 임의의 치환은 각 발생에서 C_{1-7} 알킬, 할로겐, 하이드록시, C_{1-7} 알콕시, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시카보닐 또는 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내

지 3개의 치환체로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클릴 그룹은 각 발생에서 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 화합물이 구체적으로 제공된다.

[0173] 하나의 실시형태에 따라서, R_4 및 R_5는 수소인 화합물이 구체적으로 제공된다.

[0174] 하나의 실시형태에 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 화학식 (IC), 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 표시된다:

[0175] 화학식 (IC)



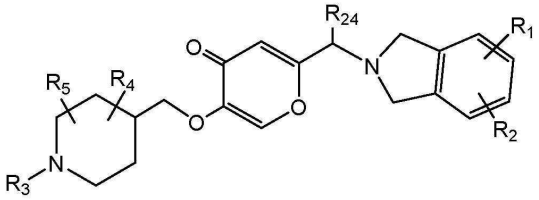
[0176]

[0177] 상기 화학식 (IC)에서,

[0178] R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_{24}는 화학식 (I)에 대한 상기 실시형태 중 어느 것에 정의된 바와 같다.

[0179] 하나의 실시형태에 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 화학식 (ID), 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 표시된다:

[0180] 화학식 (ID)



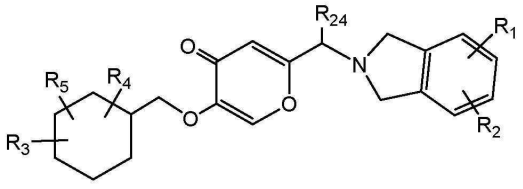
[0181]

[0182] 상기 화학식 (ID)에서,

[0183] R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_{24}는 화학식 (I)에 대한 상기 실시형태 중 어느 것에 정의된 바와 같다.

[0184] 하나의 실시형태에 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 화학식 (IE), 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 표시된다:

[0185] 화학식 (IE)



[0186]

[0187] 상기 화학식 (IE)에서,

[0188] R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_{24}는 화학식 (I)에 대한 상기 실시형태 중 어느 것에 정의된 바와 같다.

[0189] 하나의 실시형태에 따라서,

[0190] R_1은 수소, C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시, 할로겐, 시아노, 니트로, 할로 C_{1-7} 알킬, 할로 C_{1-7} 알콕시 또는 C_{1-7} 알킬티오이고;

[0191] R_2는 수소 또는 할로겐이고;

[0192] R_3은 수소, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, 하이드록시 C_{1-7} 알킬, 시아노, 티오, C_{1-7} 알콕시카보닐 C_{2-7} 알케닐, -D-

$C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-SO_2R_{11}$, $-D-NR_9R_{10}$, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$, $-S(NR_{15})(C_{1-7}$ 알킬), $-C(S)NR_{18}R_{19}$, 1 또는 2개의 하이드록실 치환체로 임의로 치환된 3 내지 6원 카보사이클릴, 할로겐, 하이드록실, C_{1-7} 알콕시카보닐 또는 옥소로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릴, 또는 1 또는 2개의 옥소 치환체로 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릴 C_{1-7} 알킬이고;

[0193] R_4는 수소, C_{1-7} 알킬, 하이드록시 또는 할로겐이고;

[0194] R_5는 수소 또는 할로겐이고;

[0195] R_6은 C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 하이드록시 C_{1-7} 알킬, $-C_{1-7}$ 알킬-O-C(O)C_{1-7} 알킬이고;

[0196] R_7은 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0197] R_8은 수소, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-7} 알콕시, 할로 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬카보닐, C_{1-7} 알콕시카보닐, $-C_{1-7}$ 알킬-O-C(O)-C_{1-7} 알킬, $-C_{1-7}$ 알킬-$SO_2(C_{1-7}$ 알킬), $-N=S(O)(C_{1-7}$ 알킬)(C_{1-7} 알킬) 또는 1 또는 2개의 할로겐 치환체로 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릴이고;

[0198] R_9는 C_{1-7} 알킬카보닐, $-SO_2(C_{1-7}$ 알킬) 또는 $-SO_2(C_{3-7}$ 사이클로알킬)이고;

[0199] R_{10}은 수소, C_{1-7} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고;

[0200] R_{11}은 C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 할로 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, $-NR_{12}R_{13}$, 할로겐 또는 C_{1-7} 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 3 내지 6원 카보사이클릴, 또는 할로겐 또는 C_{1-7} 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릴이고;

[0201] R_{12}는 C_{1-7} 알킬, 하이드록시 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬 또는 C_{1-7} 알킬카보닐이고;

[0202] R_{13}은 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0203] R_{14}는 수소, C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬카보닐 또는 $-SO_2R_{21}$이고;

[0204] R_{15}는 수소, C_{1-7} 알킬, $-SO_2R_{17}$이고;

[0205] R_{17}은 C_{1-7} 알킬 또는 1 또는 2개의 C_{1-7} 알킬 치환체로 임의로 치환된 3 내지 6원 카보사이클릴이고;

[0206] R_{18}, 및 R_{19}는, 독립적으로, 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0207] R_{21}은 1 또는 2개의 C_{1-7} 알킬로 임의로 치환된 3 내지 6원 카보사이클릴 치환체이고;

[0208] R_{22}는 C_{1-7} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고;

[0209] R_{24}는 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0210] 상기 헤테로사이클릴 그룹은 각 발생에서 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 상기 실시형태 중 어느 것에 정의된 바와 같은 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 구체적으로 제공된다.

[0211] R_1은 수소, C_{1-7} 알콕시, 할로겐, 니트로, 할로 C_{1-7} 알킬, 할로 C_{1-7} 알콕시 또는 C_{1-7} 알킬티오이고;

[0212] R_2는 수소 또는 할로겐이고;

[0213] R_3은 C_{2-7} 알케닐, 하이드록시 C_{1-7} 알킬, 시아노, C_{1-7} 알콕시카보닐 C_{2-7} 알케닐, $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-SO_2R_{11}$, $-D-NR_9R_{10}$, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$, $-S(NR_{15})(C_{1-7}$ 알킬), 1 또는 2개의 하이드록시 치환체로 임의로 치환된 3 내지 6원 카보사이클릴, 또는 할로겐 또는 하이드록시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릴이고;

[0214] R_4는 수소, 하이드록시 또는 할로겐이고;

[0215] R_5는 수소 또는 할로겐이고;

[0216] R_6은 C_{1-7} 알킬, 하이드록시 C_{1-7} 알킬 또는 -C_{1-7} 알킬-O-C(O)C_{1-7} 알킬이고;

[0217] R_7은 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0218] R_8은 C_{1-7} 알킬, 할로 C_{1-7} 알킬, -N=S(O)(C_{1-7} 알킬)(C_{1-7} 알킬) 또는 1 또는 2개의 할로겐 치환체로 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릴이고;

[0219] R_9는 C_{1-7} 알킬카보닐 또는 -SO_2(C_{1-7} 알킬)이고;

[0220] R_{10}은 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0221] R_{11}은 C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 할로 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, -$NR_{12}R_{13}$ 또는 4 내지 6원 헤테로사이클릴이고;

[0222] R_{12}는 C_{1-7} 알킬, 하이드록시 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬 또는 C_{1-7} 알킬카보닐이고;

[0223] R_{13}은 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0224] R_{14}는 수소, C_{1-7} 알킬 또는 C_{1-7} 알킬카보닐이고;

[0225] R_{15}는 수소 또는 -SO_2R_{17}이고;

[0226] R_{17}은 1 또는 2개의 C_{1-7} 알킬 치환체로 임의로 치환된 3 내지 6원 카보사이클릴이고;

[0227] R_{22}는 C_{1-7} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고;

[0228] R_{24}는 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0229] D는 부재하거나, C_{1-7} 알킬 또는 C_{2-7} 알케닐이고;

[0230] 상기 헤테로사이클릴 그룹은 각 발생에서 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 화학식 (IC)으로 나타낸 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 하나의 하위부류에 속한다.

[0231] R_1은 수소, C_{1-7} 알콕시, 할로겐, 니트로, 할로 C_{1-7} 알킬 또는 할로 C_{1-7} 알콕시이고;

[0232] R_2 및 R_{10}은 수소이고;

[0233] R_3은 C_{2-7} 알케닐, 하이드록시 C_{1-7} 알킬, 시아노, C_{1-7} 알콕시카보닐 C_{2-7} 알케닐, -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8, -SO_2R_{11}, -D-NR_9R_{10}, -S(O)(NR_{14})(R_{22}), -S(NR_{15})(C_{1-7} 알킬), 옥사졸릴, 하이드록시 치환체로 임의로 치환된 사이클로부틸, 또는 하이드록시 치환체로 임의로 치환된 옥세타닐이고;

[0234] R_4 및 R_5는 수소 또는 할로겐이고;

[0235] R_6은 C_{1-7} 알킬 또는 하이드록시 C_{1-7} 알킬이고;

[0236] R_7, R_{13}, R_{14} 및 R_{24}는 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0237] R_8은 C_{1-7} 알킬, 1 또는 2개의 할로겐 치환체로 임의로 치환된 피롤리디닐, 옥세타닐, 또는 아제티디닐, -N=S(O)(C_{1-7} 알킬)(C_{1-7} 알킬)이고;

[0238] R_9는 -SO_2(C_{1-7} 알킬)이고;

[0239] R_{11}은 C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 할로 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, -$NR_{12}R_{13}$, 피롤리디닐, 피페리디닐, 아

제티디닐 또는 모르폴리닐이고;

[0240] R_{12}는 C_{1-7} 알킬, 하이드록시 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬 또는 C_{1-7} 알킬카보닐이고;

[0241] R_{15}는 수소 또는 $-SO_2R_{17}$이고;

[0242] R_{17}은 C_{1-7} 알킬 치환체로 임의로 치환된 페닐이고;

[0243] R_{22}는 C_{1-7} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고;

[0244] D는 부재하거나, C_{1-7} 알킬 또는 C_{2-7} 알케닐인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 상기 실시형태의 하위부류에 속한다.

[0245] R_1은 수소, C_{1-7} 알콕시, 할로겐, 할로 C_{1-7} 알킬 또는 할로 C_{1-7} 알콕시이고;

[0246] R_2 및 R_{10}은 수소이고;

[0247] R_3은 하이드록시 C_{1-7} 알킬, 시아노, C_{1-7} 알콕시카보닐 C_{2-7} 알케닐, $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-SO_2R_{11}$, $-D-NR_9R_{10}$, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$, $-S(NR_{15})(C_{1-7}$ 알킬), 옥사졸릴, 하이드록시 치환체로 임의로 치환된 사이클로부틸, 또는 하이드록시 치환체로 임의로 치환된 옥세타닐이고;

[0248] R_4 및 R_5는 수소 또는 할로겐이고;

[0249] R_6은 C_{1-7} 알킬이고;

[0250] R_7, R_{13}, R_{14} 및 R_{24}는 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0251] R_8은 피롤리디닐, 아제티디닐 또는 $-N=S(O)(C_{1-7}$ 알킬)(C_{1-7} 알킬)이고;

[0252] R_9는 $-SO_2(C_{1-7}$ 알킬)이고;

[0253] R_{11}은 C_{1-7} 알킬, 할로 C_{1-7} 알킬, $-NR_{12}R_{13}$ 또는 피롤리디닐이고;

[0254] R_{12}는 C_{1-7} 알킬, 하이드록시 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬 또는 C_{1-7} 알킬카보닐이고;

[0255] R_{15}는 $-SO_2R_{17}$이고;

[0256] R_{17}은 C_{1-7} 알킬 치환체로 임의로 치환된 페닐이고;

[0257] R_{22}는 C_{1-7} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고;

[0258] D는 부재하거나, C_{1-7} 알킬 또는 C_{2-7} 알케닐인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 상기 실시형태의 또한 또다른 하위부류에 속한다.

[0259] R_1은 수소, 할로겐, 할로 C_{1-7} 알킬 또는 할로 C_{1-7} 알콕시이고;

[0260] R_2, R_4, R_5 및 R_{10}은 수소이고;

[0261] R_3은 하이드록시 C_{1-7} 알킬, $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-SO_2R_{11}$, $-D-NR_9R_{10}$, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$ 또는 하이드록시 치환체로 임의로 치환된 옥세타닐이고;

[0262] R_6 및 R_7은 C_{1-7} 알킬이고;

[0263] R_8은 피롤리디닐, 또는 $-N=S(O)(C_{1-7}$ 알킬)(C_{1-7} 알킬)이고;

[0264] R_9는 $-SO_2(C_{1-7}$ 알킬)이고;

[0265] R_{11}은 C_{1-7} 알킬, $-NR_{12}R_{13}$ 또는 피롤리디닐이고;

[0266] R_{12}는 C_{1-7} 알킬, 하이드록시 C_{1-7} 알킬, 또는 C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬이고;

[0267] R_{13} 및 R_{14}는 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0268] R_{22}는 C_{1-7} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고;

[0269] D는 C_{1-7} 알킬 또는 C_{2-7} 알케닐인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 상기 실시형태의 또한 또다른 하위부류에 속한다.

[0270] R_1은 수소, C_{1-7} 알킬, 시아노, 할로겐, 니트로, 할로 C_{1-7} 알킬, 할로 C_{1-7} 알콕시 또는 C_{1-7} 알킬티오이고;

[0271] R_2는 수소 또는 할로겐이고;

[0272] R_3은 -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8, -SO_2R_{11} 또는 -C(S)$NR_{18}R_{19}$이고;

[0273] R_4는 수소, C_{1-7} 알킬, 하이드록시 또는 할로겐이고;

[0274] R_5는 수소이고;

[0275] R_6은 C_{1-7} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고;

[0276] R_7 및 R_{24}는 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0277] R_8은 수소, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 할로 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬카보닐, C_{1-7} 알콕시카보닐, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, -C_{1-7} 알킬-O-C(O)-C_{1-7} 알킬, -C_{1-7} 알킬-SO_2(C_{1-7} 알킬) 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴이고;

[0278] R_{11}은 C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 할로 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, -$NR_{12}R_{13}$, 1 또는 2개의 할로겐 치환체로 임의로 치환된 3 내지 6원 카보사이클릴, 또는 할로겐 또는 C_{1-7} 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릴이고;

[0279] R_{12} 및 R_{13}은 C_{1-7} 알킬이고;

[0280] R_{18}, 및 R_{19}는, 독립적으로, 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0281] D는 부재하고;

[0282] 상기 헤테로사이클릴 그룹은 각 발생에서 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 화학식 (ID)로 나타낸 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 하나의 하위부류에 속한다.

[0283] R_1은 수소, C_{1-7} 알킬, 할로겐, 할로 C_{1-7} 알킬 또는 할로 C_{1-7} 알콕시이고;

[0284] R_2 및 R_5는 수소이고;

[0285] R_3은 -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8, -SO_2R_{11}, 또는 -C(S)$NR_{18}R_{19}$, 또는 하이드록시 치환체로 임의로 치환된 옥세타닐이고;

[0286] R_4는 수소, C_{1-7} 알킬 또는 할로겐이고;

[0287] R_6은 C_{1-7} 알킬이고;

[0288] R_7은 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0289] R_8은 C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 할로 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬카보닐, C_{1-7} 알콕시카보닐, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, -C_{1-7} 알킬-O-C(O)-C_{1-7} 알킬, -C_{1-7} 알킬-SO_2(C_{1-7} 알킬), 아제티디닐, 모르폴리닐, 푸라닐 또는 피롤리디닐이고;

[0290] R_{11}은 C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 할로 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, -$NR_{12}R_{13}$, 피롤리디

닐, 할로겐 치환체로 임의로 치환된 페닐, C_{1-7} 알킬 치환체로 임의로 치환된 옥세타닐, 또는 피라졸릴이고;

[0291] R_{12} 및 R_{13}은 C_{1-7} 알킬이고;

[0292] R_{18} 및 R_{19}는, 독립적으로, 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0293] R_{24}는 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0294] D는 부재하는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 상기 실시형태의 하위부류에 속한다.

[0295] R_1은 수소, C_{1-7} 알킬, 할로겐, 할로 C_{1-7} 알킬 또는 할로 C_{1-7} 알콕시이고;

[0296] R_2, R_5 및 R_7은 수소이고;

[0297] R_3은 -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8 또는 -SO_2R_{11}이고;

[0298] R_4는 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0299] R_6은 C_{1-7} 알킬이고;

[0300] R_8은 C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 할로 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬카보닐, -C_{1-7} 알킬-O-C(O)-C_{1-7} 알킬, -C_{1-7} 알킬-SO_2(C_{1-7} 알킬), 모르폴리닐 또는 피롤리디닐이고;

[0301] R_{11}은 C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, -$NR_{12}R_{13}$, C_{1-7} 알킬 치환체로 임의로 치환된 옥세타닐, 또는 피라졸릴이고;

[0302] R_{12} 및 R_{13}은 C_{1-7} 알킬이고;

[0303] R_{24}는 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0304] D는 부재하는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 상기 실시형태의 또한 또다른 하위부류에 속한다.

[0305] R_1은 수소, 할로겐, 할로 C_{1-7} 알킬 또는 할로 C_{1-7} 알콕시이고;

[0306] R_2, R_4, R_5 및 R_7은 수소이고;

[0307] R_3은 -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8 또는 -SO_2R_{11}이고;

[0308] R_6, R_{12} 및 R_{13}은 C_{1-7} 알킬이고;

[0309] R_8은 C_{1-7} 알킬 또는 할로 C_{1-7} 알킬이고;

[0310] R_{11}은 C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, -$NR_{12}R_{13}$ 또는 옥세타닐이고;

[0311] R_{24}는 수소이고;

[0312] D는 부재하는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 상기 실시형태의 또한 또다른 하위부류에 속한다.

[0313] R_1, R_2, R_4, R_5 및 R_{24}는 수소이고;

[0314] R_3은 수소, -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8, -SO_2R_{11}, -D-NR_9R_{10}, -S(O)(NR_{14})(R_{22}), 1 또는 2개의 옥소 치환체로 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릴, 또는 1 또는 2개의 옥소 치환체로 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릴 C_{1-7} 알킬이고;

[0315] R_6, R_{11} 및 R_{22}는 C_{1-7} 알킬이고;

[0316] R_7은 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0317] R_8은 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시, 또는 4 내지 6원 헤테로사이클릴이고;

[0318] R_9는 $-SO_2(C_{1-7}$ 알킬)이고;

[0319] R_{10}은 수소, C_{1-7} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고;

[0320] R_{14}는 수소 또는 $-SO_2R_{21}$이고;

[0321] R_{21}은 1 또는 2개의 C_{1-7} 알킬로 임의로 치환된 3 내지 6원 카보사이클릴이고;

[0322] D는 부재하거나, C_{1-7} 알킬이고;

[0323] 상기 헤테로사이클릴 그룹은 각 발생에서 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 화학식 (IE)로 나타낸 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 하나의 하위부류에 속한다.

[0324] R_1, R_2, R_4, R_5 및 R_{24}는 수소이고;

[0325] R_3은 $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-SO_2R_{11}$, $-D-NR_9R_{10}$, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$, 1,1-디옥시도이소티아졸리디닐 또는 1,1-디옥시도이소티아졸리디닐 C_{1-7} 알킬이고;

[0326] R_6, R_{11} 및 R_{22}는 C_{1-7} 알킬이고;

[0327] R_7은 C_{1-7} 알킬이고;

[0328] R_8은 C_{1-7} 알킬 또는 아제티디닐이고;

[0329] R_9는 $-SO_2(C_{1-7}$ 알킬)이고;

[0330] R_{10}은 수소, C_{1-7} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고;

[0331] R_{14}는 $-SO_2R_{21}$이고;

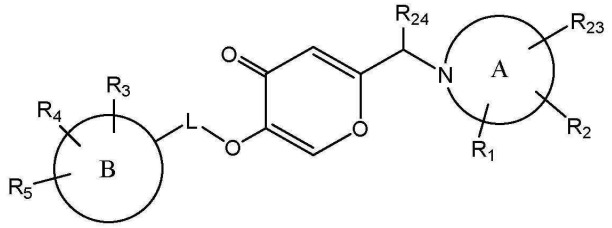
[0332] R_{21}은 C_{1-7} 알킬 치환체로 임의로 치환된 페닐이고;

[0333] D는 부재하거나, C_{1-7} 알킬인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 상기 실시형태의 또한 또다른 하위부류에 속한다.

[0334] 하나의 실시형태에 따라서, 본 발명은 상기 실시형태 중 어느 것에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0335] 또한 하나의 실시형태에 따라서, 본 발명은, 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는, 스테로이드 수용체, 특히 안드로겐 수용체 (AR) 의존 상태 및 질환의 치료 방법을 제공한다:

[0336] 화학식 (I)

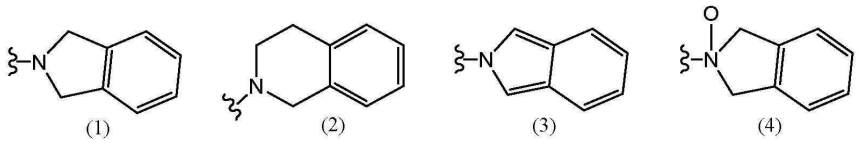


[0337]

[0338] 상기 화학식 (I)에서,

[0339] 환 B는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 10원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환이고;

[0340] 환 A는 하기 그룹 중 어느 것이고:

[0341] 

;

[0342] L은 부재하거나 $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ 또는 $-CH_2-CH_2-CH_2-$이거나, 환 A가 (1)인 경우, L은 또한 $-C(O)-CH_2-$일 수 있고;

[0343] R_1은 수소, C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시, 할로겐, 시아노, 니트로, 할로 C_{1-7} 알킬, 할로 C_{1-7} 알콕시 또는 C_{1-7} 알킬티오이고;

[0344] R_2는 수소, C_{1-7} 알킬, 할로겐, 하이드록시, 할로 C_{1-7} 알킬, 니트로, 할로 C_{1-7} 알콕시 또는 티올이거나;

[0345] R_1 및 R_2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 융합된 1,3 디옥솔 환을 형성하고;

[0346] R_3은 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 옥소, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 하이드록시 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-7} 알콕시, 하이드록시 C_{1-7} 알킬, 할로 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬티오, 아미노카보닐 C_{2-7} 알케닐, 할로 C_{1-7} 알킬티오, C_{1-7} 알콕시카보닐 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시카보닐 C_{2-7} 알케닐, $=NSO_2R_{20}$, $-S(O)-C_{1-7}$ 알킬, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$, $-S(NR_{15})(C_{1-7}$ 알킬), $-C(S)NR_{18}R_{19}$, $-D-C(O)NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-D-NR_9R_{10}$, $-SO_2R_{11}$, 임의로 치환된 3 내지 10원 카보사이클릴, 임의로 치환된 3 내지 10원 카보사이클릴 C_{1-7} 알킬, 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴 C_{1-7} 알킬이고;

[0347] R_4는 수소, 할로겐, 하이드록시, C_{1-7} 알킬, 할로 C_{1-7} 알킬 또는 옥소이고;

[0348] R_5는 수소, 할로겐 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0349] R_6은 수소, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 하이드록시 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, $-C_{1-7}$ 알킬-O-C(O)C_{1-7} 알킬 또는 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴이고;

[0350] R_8은 수소, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-7} 알콕시, 할로 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬카보닐, C_{1-7} 알콕시카보닐, $-C_{1-7}$ 알킬-O-C(O)-C_{1-7} 알킬, $-C_{1-7}$ 알킬-$SO_2(C_{1-7}$ 알킬), $-N=S(O)(C_{1-7}$ 알킬)(C_{1-7} 알킬) 또는 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴이고;

[0351] R_9는 수소, C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-7} 알킬카보닐, $-SO_2(C_{1-7}$ 알킬) 또는 $-SO_2(C_{3-7}$ 사이클로알킬)이고;

[0352] R_{11}은 C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 할로 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, $-NR_{12}R_{13}$, 임의로 치환된 3 내지 10원 카보사이클릴 또는 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴이고;

[0353] R_{12}는 수소, C_{1-7} 알킬, 하이드록시 C_{1-7} 알킬, 시아노 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬 또는 C_{1-7} 알킬카보닐이고;

[0354] R_7, R_{10}, R_{13}, R_{18}, 및 R_{19}는, 독립적으로, 수소, C_{1-7} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로-알킬이고;

[0355] R_{14}는 수소, C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬카보닐 또는 $-SO_2R_{21}$이고;

[0356] R_{15}는 수소, C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-7} 알킬카보닐, $-SO_2R_{17}$이고;

[0357] R_{17}은 C_{1-7} 알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 10원 카보사이클릴이고;

[0358] R_{20} 및 R_{21}은, 독립적으로, C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 10원 카보사이클릴이고;

[0359] R_{22}는 C_{1-7} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고;

[0360] R_{23}은 수소 또는 옥소이고;

[0361] R_{24}는 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0362] D는 부재하거나, C_{1-7} 알킬 또는 C_{2-7} 알케닐이고;

[0363] 여기서, 상기 임의의 치환은 각 발생에서 C_{1-7} 알킬, 할로겐, 하이드록시, C_{1-7} 알콕시, C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시카보닐 또는 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로부터 선택되고;

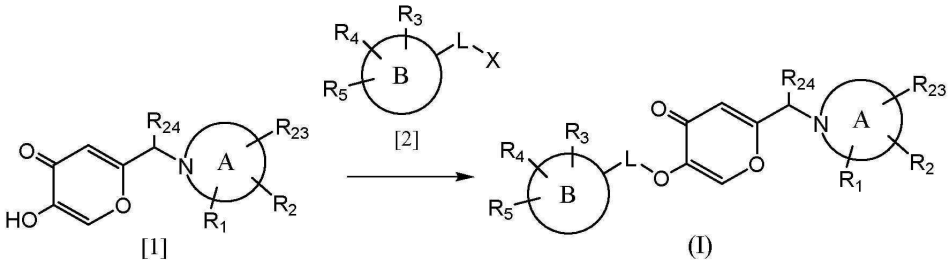
[0364] 상기 헤테로사이클릴 그룹은 각 발생에서 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는다.

[0365] 하나의 실시형태에 따라서, 스테로이드 수용체 의존 질환 또는 상태는 내분비 암 및 질환, 예를 들면, 전립선암 또는 유방암, 특히 거세-저항 전립선암 (CRPC)을 포함하는 안드로겐 수용체 의존 질환 또는 상태이다. 본 발명의 하나의 실시형태에 따르면, 치료될 CRPC는 CYP17A1 억제제 치료에 불응성이다. 또다른 실시형태에 따라서, 안드로겐 수용체 의존 질환 또는 상태는 CYP11A1 활성화시 의존성인 내분비 암이다.

[0366] 본 발명의 화합물을 적합한 출발 물질을 사용하여 문헌에 공지된 방법과 유사하게 다양한 합성 경로로 제조할 수 있다. 화학식 (I)에 따른 화합물을, 예를 들면, 하기 반응 반응식과 유사하게 또는 이에 따라 제조할 수 있다. 화학식 (I)에 포함되는 일부 화합물은 하기 반응식에 따라 수득된 다른 화학식 (I)의 화합물의 관능 그룹을, 산화, 환원, 가수분해, 아실화, 알킬화, 아미드화, 아민화, 설폰화 및 기타와 같은 잘 공지된 반응 단계로 전환시켜 수득할 수 있다. 임의의 적합한 이탈 그룹, 예를 들면, N-보호 그룹, 예를 들면, t-부톡시카보닐 (t-BOC) 그룹 또는 페닐설포닐 그룹이, 반응 단계의 선택도를 개선시키기 위해 합성 동안 잘 공지된 방식으로 사용할 수 있다는 것을 주의하여야 한다.

[0367] 화학식 (I)의 화합물을, 예를 들면, 반응식 1에 따라서 제조할 수 있고, 여기서, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{23}, R_{24}, L, A 및 B는, 상기 정의된 바와 같고, X는 할로겐이다. 반응식 1의 방법에서, 5-하이드록시-4H-피란-4-온 유도체 [1]를 환 B 유도체 [2] (여기서, 할로겐은 이탈 그룹으로서 작용한다)와, 적합한 용매 중에 염기의 존재하에 승온에서, 예를 들면, DMF 중 K_2CO_3, DMSO 중 K_2CO_3, MeOH/EtOH 중 NaOH/KOH, DMF 중 NaH 또는 THF/1,4-디옥산 중 K_2CO_3를 사용하여 커플링시켜, 화학식 (I)의 화합물을 제조한다.

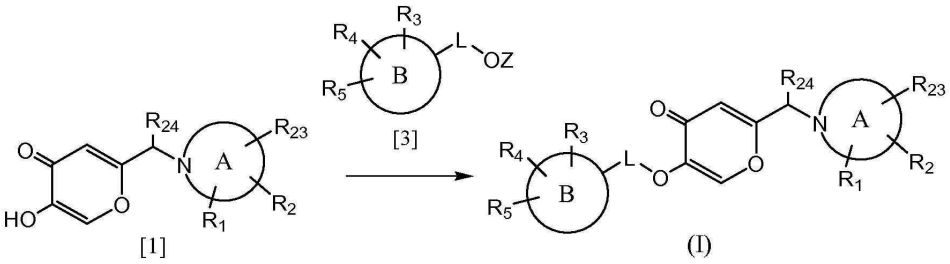
[0368] 반응식 1



[0369]

[0370] 대안적으로, 화학식 (I)의 화합물을 반응식 2에 따라서 제조할 수 있고, 여기서, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{23}, R_{24}, L, A 및 B는, 상기 정의된 바와 같고, Z는 메실 또는 토실 그룹이다. 반응식 2의 방법에서, 5-하이드록시-4H-피란-4-온 유도체 [1]를 환 B 유도체 [3] (여기서, 메실레이트 또는 토실레이트는 이탈 그룹으로서 작용한다)로, 적합한 용매 중에 염기의 존재하에 승온에서, 예를 들면, DMF 중 K_2CO_3, DMSO 중 K_2CO_3, MeOH/EtOH 중 NaOH/KOH, DMF 중 NaH 또는 THF/1,4-디옥산 중 K_2CO_3를 사용하여 커플링시켜, 화학식 (I)의 화합물을 제조한다.

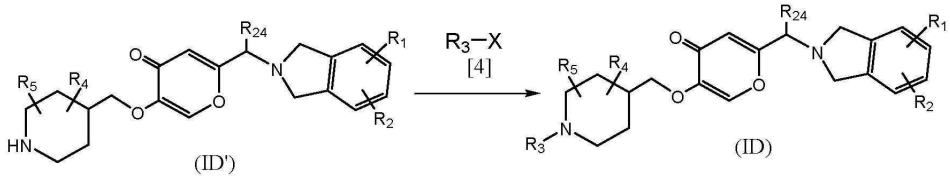
[0371] 반응식 2



[0372]

[0373] 화학식 (ID)의 화합물 (여기서, R_3은 피페리딘 환에 아실 또는 설포닐 그룹을 통해 커플링된다)은, 예를 들면, 반응식 3에 따라서 제조될 수 있고, 여기서, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_{24}는 상기 정의된 바와 같고, X는 할로겐이다. 반응식 3의 방법에서, 화학식 (ID')의 화합물을 할로겐 화합물 [4]과, 적합한 용매, 예를 들면, CH_2Cl_2 중에 적합한 염기, 예를 들면, 트리에틸아민의 존재하에 커플링하여 화학식 (ID)의 화합물을 제조한다.

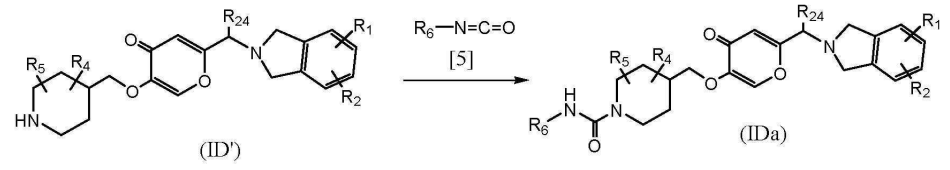
[0374] 반응식 3



[0375]

[0376] 화학식 (ID)의 화합물 (여기서, R_3은 -C(O)-NHR_6이다)은, 예를 들면, 반응식 4에 따라서 제조할 수 있고, 여기서, R_1, R_2, R_4, R_5, R_7 및 R_{24}는 상기 정의한 바와 같다. 반응식 4의 방법에서, 화학식 (ID')의 화합물을 이소시아네이트 화합물 [5]과, 적합한 용매, 예를 들면, CH_2Cl_2 또는 DMF 중에 적합한 염기, 예를 들면, 트리에틸아민 또는 DIPEA의 존재하에 커플링하여 화학식 (IDa)의 화합물을 제조한다. 화학식 (ID)의 화합물 (여기서, R_3은 -C(S)NHR_{19}이다)은 시약으로서 R_{19}-N=C=S를 사용하여 유사한 방식으로 제조할 수 있다.

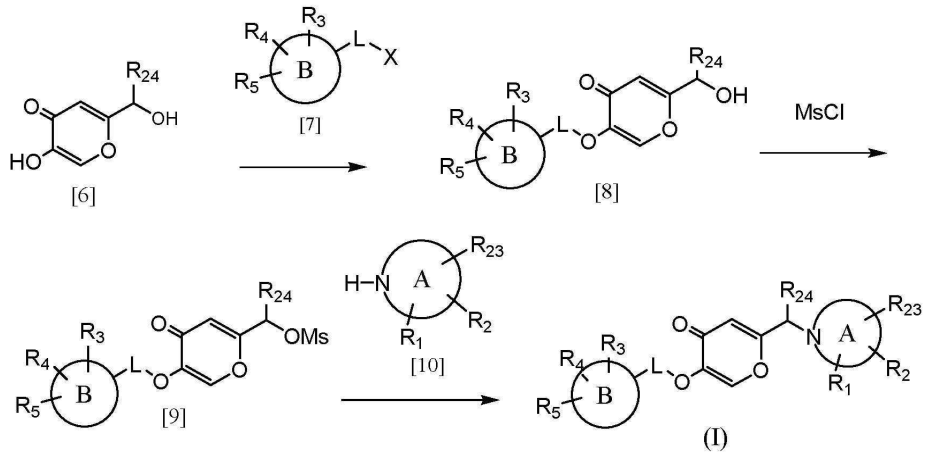
[0377] 반응식 4



[0378]

[0379] 화학식 (I)의 화합물을 또한 반응식 5에 따라 제조할 수 있고, 여기서, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{23}, R_{24}, L, A 및 B는, 상기 정의된 바와 같고, X는 할로겐이다. 반응식 5의 방법에서, 화학식 [6]의 화합물을 화학식 [7]의 화합물과, 적합한 용매, 예를 들면, DMF 중에 염기, 예를 들면, K_2CO_3의 존재하에 승온에서 커플링하여 화학식 [8]의 화합물을 제조한다. 이어서, 화학식 [8]의 화합물을 메탄설포닐 클로라이드와, 적합한 용매, 예를 들면, DCM 중에 냉각하에 적합한 염기, 예를 들면, 트리에틸아민의 존재하에 반응시켜 화학식 [9]의 화합물을 제조할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물은, 화학식 [9]의 화합물을 화학식 [10]의 화합물과, 적합한 용매, 예를 들면, DMSO 또는 DMF 중에 염기, 예를 들면, K_2CO_3의 존재하에 승온에서 커플링하여 수득할 수 있다.

[0380] 반응식 5



[0381]

[0382] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본원의 주제가 속하는 당해 기술 분야의 숙련가들에게 통상 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 사용된 하기 정의는 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해 제공된다.

[0383] 본원에 사용된 용어 "대상자"는, 사람 및 동물을 언급한다.

[0384] 용어 "스테로이드 수용체"는 스테로이드 호르몬에 결합하거나 이에 의해 활성화되는 수용체를 언급한다. 스테로이드 수용체의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 안드로겐, 당질코르티코이드, 및 프로게스테론 수용체를 포함한다.

[0385] 용어 "내분비 암"은 내분비계의 하나 이상의 세포 성분의 부분적으로 또는 완전히 조절되지 않은 성장을 언급하고, 이에 제한되는 것은 아니지만, 부신의 하나 이상의 암을 포함한다.

[0386] 본원에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 그 자체로 또는 또다른 그룹의 부분으로서, 염소, 브롬, 불소 또는 요오드를 언급한다.

[0387] 본원에 사용된 용어 "C_{1-7} 알킬"은 그 자체로 또는 또다른 그룹의 부분으로서, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 탄소 원자(들)를 갖는 직쇄 또는 측쇄 포화 탄화수소 그룹을 언급한다. C_{1-7} 알킬의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 이소-펜틸 및 n-헥실을 포함한다. "C_{1-7} 알킬"의 하나의 바람직한 실시형태는 C_{1-3} 알킬이다. 용어 "C_{1-3} 알킬"은 1, 2 또는 3개의 탄소 원자를 갖는 "C_{1-7} 알킬"의 바람직한 실시형태를 언급한다.

[0388] 본원에 사용된 용어 "C_{2-7} 알케닐"은 그 자체로 또는 또다른 그룹의 부분으로서, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 탄소 원자를 갖고 하나 또는 수개의 이중 결합을 포함하는 지방족 탄화수소 그룹을 언급한다. 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 에테닐, 프로페닐 및 사이클로헥세닐을 포함한다.

[0389] 본원에 사용된 용어 "C_{3-7} 사이클로알킬"은 그 자체로 또는 또다른 그룹의 부분으로서, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 탄소 원자를 포함하는 포화 사이클릭 탄화수소 그룹을 언급한다. 사이클로알킬의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다.

[0390] 본원에 사용된 용어 "C_{3-7} 사이클로알킬 C_{1-7} 알킬"은 본원에 정의된 C_{1-7} 알킬 그룹을 통해 모 분자 모이어티에 첨부된(append) 본원에 정의된 C_{3-7} 사이클로-알킬 그룹을 언급한다.

[0391] 본원에 사용된 용어 "하이드록시"는 그 자체로 또는 또다른 그룹의 부분으로서, -OH 그룹을 언급한다.

[0392] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 그 자체로 또는 또다른 그룹의 부분으로서, -CN 그룹을 언급한다.

[0393] 본원에 사용된 용어 "카복시"는 그 자체로 또는 또다른 그룹의 부분으로서, -COOH 그룹을 언급한다.

[0394] 본원에 사용된 용어 "카보닐"은 그 자체로 또는 또다른 그룹의 부분으로서, 산소 원자에 이중-결합된 탄소 원자를 언급한다(C=O).

[0395] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 그 자체로 또는 또다른 그룹의 부분으로서, 이중 결합에 의해 또다른 원자에 링크된 산소 원자를 언급한다(=O).

[0396] 본원에 사용된 용어 "C_{1-7} 알콕시"는 그 자체로 또는 또다른 그룹의 부분으로서, 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 첨부된 본원에 정의된 C_{1-7} 알킬을 언급한다. C_{1-7} 알콕시의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, 2급-부톡시 및 3급-부톡시를 포함한다.

[0397] 본원에 사용된 용어 "하이드록시 C_{1-7} 알킬"은, 본원에 정의된 C_{1-7} 알킬 그룹을 통해 모 분자 모이어티에 첨부된 본원에 정의된 적어도 하나의 하이드록시 그룹을 언급한다. 하이드록시 C_{1-7} 알킬의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 하이드록시메틸, 2,2-디하이드록시에틸, 1-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 1-하이드록시프로필, 1-메틸-1-하이드록시에틸 및 1-메틸-1-하이드록시프로필을 포함한다.

[0398] 본원에 사용된 용어 "할로 C_{1-7} 알킬"은, 본원에 정의된 C_{1-7} 알킬 그룹을 통해 모 분자 모이어티에 첨부된 본원에 정의된 적어도 하나의 할로겐을 언급한다. 할로 C_{1-7} 알킬의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-클로로에틸 및 3-브로모프로필을 포함한다.

[0399] 본원에 사용된 용어 "시아노 C_{1-7} 알킬"은, 본원에 정의된 C_{1-7} 알킬 그룹을 통해 모 분자 모이어티에 첨부된 본원에 정의된 시아노 그룹을 언급한다. 시아노 C_{1-7} 알킬의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 시아노메틸, 1-시아노에틸, 1-시아노프로필 및 2-시아노프로필을 포함한다.

[0400] 본원에 사용된 용어 "할로 C_{1-7} 알콕시"는, 본원에 정의된 C_{1-7} 알콕시 그룹을 통해 모 분자 모이어티에 첨부된 본원에 정의된 적어도 하나의 할로겐을 언급한다.

[0401] 본원에 사용된 용어 "페닐 C_{1-7} 알킬"은, 본원에 정의된 C_{1-7} 알킬 그룹을 통해 모 분자 모이어티에 첨부된 적어도 하나의 페닐 그룹을 언급한다.

[0402] 본원에 사용된 용어 "C_{1-7} 알킬 카보닐"은 그 자체로 또는 또다른 그룹의 부분으로서, 본원에 정의된 카보닐 그룹을 통해 모 분자 모이어티에 첨부된 본원에 정의된 C_{1-7} 알킬 그룹을 언급한다.

[0403] 본원에 사용된 용어 "C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬"은 그 자체로 또는 또다른 그룹의 부분으로서, 본원에 정의된 C_{1-7} 알킬 그룹을 통해 모 분자 모이어티에 첨부된 본원에 정의된 적어도 하나의 C_{1-7} 알콕시 그룹을 언급한다.

[0404] 본원에 사용된 용어 "하이드록시 C_{1-7} 알콕시"는 그 자체로 또는 또다른 그룹의 부분으로서, 본원에 정의된 C_{1-7} 알콕시 그룹을 통해 모 분자 모이어티에 첨부된 본원에 정의된 적어도 하나의 하이드록시 그룹을 언급한다.

[0405] 본원에 사용된 용어 "하이드록시 C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬"은, 본원에 정의된 C_{1-7} 알킬 그룹을 통해 모 분자 모이어티에 첨부된 본원에 정의된 하이드록시 C_{1-7} 알콕시 그룹을 언급한다.

[0406] 본원에 사용된 용어 "4 내지 10원 헤테로사이클릴"은 4 내지 10 환 원자를 갖는 포화, 부분 포화 또는 방향족 환을 언급하고, 이들 중 1 내지 4개의 원자는 N, O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 헤테로원자이다. "4 내지 10원 헤테로사이클릴"의 하나의 실시형태는 "4 내지 6원 헤테로사이클릴"이고, 이는 4 내지 6 환 원자를 갖는 포화, 부분 포화 또는 방향족 환을 언급하고, 이들 중 1 내지 4개의 원자는 N, O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 헤테로원자이다. 4 내지 10원 헤테로사이클릭 환의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 옥세타닐, 아제티디닐, 피라졸릴, 1,2,4-트리아졸-1-일, 1,2,3-트리아졸-1-일, 피리미디닐, 피리디닐, 피페리디닐, 테트라졸릴, 피페라지닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐 테트라하이드로피라닐, 1,2,4-옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴 및 4,5-디하이드로이미다졸릴 환을 포함한다.

[0407] 본원에 사용된 용어 "3 내지 10원 카보사이클릴"은 탄소 원자 단독으로 이루어진 3 내지 10 환 원자를 갖는 포화, 부분 포화 또는 방향족 환을 언급한다. "3 내지 10원 카보사이클릴"의 하나의 실시형태는 "3 내지 6원 카보사이클릴"이고, 이는 탄소 원자 단독으로 이루어진 3 내지 6 환 원자를 갖는 포화, 부분 포화 또는 방향족 환을 언급한다. 3 내지 10원 카보사이클릭 환의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 페닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐 및 사이클로부틸 환을 포함한다.

[0408] 본원에 사용된 용어 "4 내지 10원 헤테로사이클릴 C_{1-7} 알킬"은 본원에 정의된 C_{1-7} 알킬 그룹을 통해 모 분자 모이어티에 첨부된 본원에 정의된 "4 내지 10원 헤테로사이클릴" 그룹을 언급한다.

[0409] 본원에 사용된 용어 "3 내지 10원 카보사이클릴 C_{1-7} 알킬"은 본원에 정의된 C_{1-7} 알킬 그룹을 통해 모 분자 모이어티에 첨부된 본원에 정의된 "3 내지 10원 카보사이클릴" 그룹을 언급한다.

[0410] 다양한 잔기와 함께 연관된 본원에 사용된 용어 "치환된"은, 달리 정의되지 않은 경우, 할로겐 치환체, 예를 들면, 불소, 염소, 브롬, 요오드, 또는 C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, 티올 C_{1-7} 알킬, 메틸설포닐, C_{1-7} 알콕시, 할로 C_{1-7} 알킬, 하이드록시 C_{1-7} 알킬 또는 아미노 C_{1-7} 알킬 치환체를 언급한다. 할로겐, C_{1-7} 알킬, 하이드록시, 아미노, 할로 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 및 메틸설포닐 치환체가 바람직하다. 바람직한 치환체의 하나의 그룹은 C_{1-7} 알킬 또는 할로겐 치환체, 특히 C_{1-3} 알킬 또는 할로겐 치환체, 특히 메틸, 에틸, 클로로, 플루오로 또는 브로모 치환체로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체이다.

[0411] "치환된" 그룹은 달리 정의되지 않은 경우 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 상기 언급된 치환체를 포함할 수 있다.

[0412] 화학식 (I)의 화합물의 광학 활성 에난티오머 또는 부분입체이성체를, 예를 들면, 공지된 방법으로 또는 적합한 광학 활성 출발 물질을 사용하여 라세미 최종 생성물의 분해에 의해 제조할 수 있다. 유사하게는, 라세미 화학식 (I)의 화합물을 라세미 출발 물질을 사용하여 제조할 수 있다. 라세미 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 라세미 출발 물질의 분해를, 예를 들면, 라세미 화합물을 광학 활성 산과 반응시켜 이의 부분입체이성체 염 혼합물로 전환시키고, 결정화에 의한 부분입체이성체의 후속적인 분리에 의해 수행할 수 있다. 상기 광학 활성 산의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, D-타르타르산 및 디벤조일-D-타르타르산을 포함한다. 대안적으로, 분취용 키랄 크로마토그래피가 라세미 혼합물의 분해를 위해 사용될 수 있다.

[0413] 약제학적으로 허용되는 염은 약제학 분야에 잘 공지되어 있다. 적합한 염의 비-제한적 예는 금속 염, 암모늄 염, 유기 염기와의 염, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 및 염기성 또는 산성 아미노 산과의 염을 포함한다. 금속 염의 비-제한적 예는 알칼리 금속 염, 예를 들면, 나트륨 염 및 칼륨 염; 알칼리토금속 염, 예를 들면, 칼슘 염, 및 마그네슘 염을 포함한다. 무기 또는 유기 산과의 염의 비-제한적 예는 클로라이드, 브로마이드, 설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 설포네이트, 메탄 설포네이트, 포메이트, 타르트레이트, 말레에이트, 시트레이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 아스코르베이트, 아세테이트, 옥살레이트, 푸마레이트, 헤미푸마레이트, 및 석시네이트를 포함한다. 약제학적으로 허용되는 에스테르는, 이용가능한 경우, 약제학 분야에서 통상적이고 유리 형태의 약리학적 성질을 유지하는 공지된 방법으로 약제학적으로 허용되는 산을 사용하여 제조할 수 있다. 이들 에스테르의 비-제한적 예는 지방족 또는 방향족 알코올의 에스테르, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸 에스테르를 포함한다. 포스페이트 에스테르 및 카보네이트 에스테르는, 또한 본 발명의 범위 내이다.

[0414] 상기 화학식 (I)의 정의는 화합물의 모든 가능한 동위원소 및 이성체, 예를 들면, 기하학적 이성체, 예를 들면, Z 및 E 이성체 (시스 및 트랜스 이성체), 및 광학 이성체, 예를 들면, 부분입체이성체 및 에난티오머를 포함하는 입체이성체, 및 프로드럭 에스테르, 예를 들면, 포스페이트 에스테르 및 카보네이트 에스테르를 포함한다.

[0415] 본 발명의 화합물이 적어도 하나의 키랄 중심을 포함할 수 있다는 것이 당해 기술 분야의 숙련가에게 인지될 것이다. 따라서, 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 존재할 수 있다. 화학식 (I)은 임의의 라세미 또는 광학 활성 형태, 또는 이의 혼합물을 포함함을 이해하여야 한다. 하나의 실시형태에서, 화합물은 순수한 (R)-이성체이다. 또다른 실시형태에서, 화합물은 순수한 (S)-이성체이다. 또다른 실시형태에서, 화합물은 (R) 및 (S) 이성체의 혼합물이다. 또다른 실시형태에서, 화합물은 동등한 양의 (R) 및 (S) 이성체를 포함하는 라세미 혼합물이다. 화합물은 2개의 키랄 중심을 포함할 수 있다. 이러한 경우, 하나의 실시형태에 따라서, 화합물은 부분입체이성체의 혼합물이다. 또다른 실시형태에 따라서, 본 발명의 화합물은 에난티오머의 혼합물이다. 또한 또다른 실시형태에 따라서, 화합물은 순수한 에난티오머이다. 개별적인 이성체는 출발 물질의 상응하는 이성체 형태를 사용하여 수득할 수 있거나, 이들을 통상의 분리 방법에 따라 최종 화합물의 제조 후 분리할 수 있다. 이의 혼합물로부터 광학 이성체, 예를 들면, 에난티오머 또는 부분입체이성체의 분리를 위해, 통상의 분해 방법, 예를 들면, 분별 결정화가 사용될 수 있다.

[0416] 본 발명의 화합물은 또한 호변체 또는 동등한 이의 혼합물로서 존재할 수 있고, 여기서, 화합물의 양성자는 하

나의 원자에서 다른 원자로 이동한다. 호변체화의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아미도-이미도, 케토-에놀, 페놀-케토, 옥심-니트로소, 니트로-아시, 이민-엔아민, 헤테로사이클릭 환의 환형 호변체화 등을 포함한다. 호변체 형태는 단지 하나의 호변체 형태를 나타내더라도 화학식 (I)의 화합물에 포함됨을 의도한다.

[0417] 화학식 (I)의 하나의 그룹의 바람직한 화합물의 예는 다음을 포함한다:

[0418] 메틸 (E)-3-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)-메틸)페닐)아크릴레이트 (화합물 2);

[0419] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-(피롤리딘-1-일설포닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 5);

[0420] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N-메틸-벤젠설폰아미드 (화합물 8);

[0421] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디-메틸벤젠설폰아미드 (화합물 10);

[0422] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N-(2-메톡시에틸)벤젠설폰아미드 (화합물 11);

[0423] N-(2-하이드록시에틸)-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)-옥시)메틸)-N-메틸벤젠설폰아미드 (화합물 12);

[0424] N-(2-하이드록시에틸)-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)-옥시)메틸)벤젠설폰아미드 (화합물 15);

[0425] N-에틸-N-(2-하이드록시에틸)-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)벤젠설폰아미드 (화합물 21);

[0426] 5-((4-((디플루오로메틸)설포닐)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 22);

[0427] N-(2-시아노에틸)-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)-메틸)-N-메틸벤젠설폰아미드 (화합물 23);

[0428] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(옥세탄-3-일설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 36);

[0429] 5-((4-(메틸설포닐)벤질)옥시)-2-((5-(트리플루오로메톡시)이소인돌린-2-일)-메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 37);

[0430] 2-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-5-((4-(2-하이드록시프로판-2-일)-벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 44);

[0431] 2-이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-(프로프-1-엔-2-일)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 47);

[0432] 5-((4-(2-하이드록시프로판-2-일)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 49);

[0433] 5-(사이클로헥실메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 65);

[0434] 5-((1-(옥세탄-3-일설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-(트리플루오로메틸)-이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 69a);

[0435] N-((4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)페닐)-설포닐)-N-메틸아세트아미드 (화합물 70);

[0436] 5-((4-(사이클로부탄설폰이미도일)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 71);

[0437] 5-((4-(사이클로프로필설포닐)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 72);

[0438] 5-((4-(이소부틸설포닐)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 73);

[0439] 5-((4-(S-메틸설핀이미도일)벤질)옥시)-2-((5-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 74);

[0440] 4-({[6-(1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일]옥시}메틸)-N-[디메틸(옥시도)-λ^6-설파닐리덴]벤즈아미드 (화합물 83);

[0441] N-[디메틸(옥시도)-λ^6-설파닐리덴]-4-[({6-[(5-플루오로-1,3-디하이드로-2H-이소-인돌-2-일)메틸]-4-옥소-4H-피란-3-일}옥시)메틸]벤즈아미드 (화합물 84);

[0442] 5-((4-(S-메틸설폰이미도일)벤질)옥시)-2-((5-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물

89);

[0443] 5-((4-(S-메틸설폰이미도일)벤질)옥시)-2-((5-(트리플루오로메톡시)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 90);

[0444] 2-(1-(이소인돌린-2-일)에틸)-5-((4-(S-메틸설폰이미도일)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 91);

[0445] 5-((4-(N,S-디메틸설폰이미도일)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 92);

[0446] N-{[4-({[6-(1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일]옥시}-메틸)페닐](메틸)-λ^4-설파닐리덴}-4-메틸벤젠설폰아미드 (화합물 93);

[0447] 5-((4-(아제티딘-1-카보닐)-2-플루오로벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 95);

[0448] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-(프로판-2-일설폰이미도일)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 103);

[0449] 5-((5-플루오로-1-(메틸설포닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 104);

[0450] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-(옥사졸-2-일)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 109);

[0451] 5-((4-(1-하이드록시사이클로부틸)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 111);

[0452] N-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)벤질)-메탄설폰아미드 (화합물 113);

[0453] 5-((4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 114);

[0454] 2-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-5-((4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 115);

[0455] 5-((4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)벤질)옥시)-2-((5-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 116);

[0456] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-(피롤리딘-1-카보닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 122);

[0457] 5-((4-(아제티딘-1-카보닐)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 129);

[0458] 2-((5-브로모이소인돌린-2-일)메틸)-5-((4-(피롤리딘-1-카보닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 130);

[0459] N-(3급-부틸)-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-벤즈아미드 (화합물 131);

[0460] 4-(((6-이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디이소-프로필벤즈아미드 (화합물 134);

[0461] 4-(((6-((5-클로로이소인돌린-2-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸벤즈아미드 (화합물 137);

[0462] 4-(((6-((5-메톡시이소인돌린-2-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸벤즈아미드 (화합물 138);

[0463] N,N-디메틸-4-(((4-옥소-6-((5-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-3-일)옥시)메틸)벤즈아미드 (화합물 139);

[0464] (E)-3-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드 (화합물 146);

[0465] 5-((4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-카보닐)벤질)옥시)-2-((5-메톡시이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 162);

[0466] 3,5-디플루오로-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸벤즈아미드 (화합물 172);

[0467] N-((4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)사이클로헥실)-메틸)메탄설폰아미드 (화합물 173);

[0468] 5-((4-((1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)메틸)사이클로헥실)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 176);

[0469] 5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 184);

[0470] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 185);

[0471] 2-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 186);

[0472] 5-((1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 187);

[0473] 5-((1-(에틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 188);

[0474] 5-((1-(에틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 189);

[0475] 5-((1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 190);

[0476] 5-((1-(에틸설포닐)-4-메틸피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 192);

[0477] 2-(1-이소인돌린-2-일)에틸)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 195);

[0478] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 196);

[0479] 5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-(트리플루오로메톡시)-이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 205);

[0480] 2-((5-메틸이소인돌린-2-일)메틸)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 211);

[0481] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-(3-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)프로폭시)-4H-피란-4-온 (화합물 213);

[0482] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(피롤리딘-1-카보닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 215);

[0483] 5-(((1r,4r)-4-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)사이클로헥실)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 216);

[0484] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸사이클로헥산-1-카복스아미드 (화합물 217);

[0485] N-사이클로프로필-N-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)-메틸)사이클로헥실)메탄설폰아미드 (화합물 219);

[0486] 5-((1-부티릴피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 221);

[0487] 5-((1-(2,2-디플루오로프로파노일)피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 222);

[0488] 2-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-5-((1-프로피오닐피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 224);

[0489] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디-메틸피페리딘-1-설폰아미드 (화합물 225);

[0490] 5-((1-(사이클로프로판카보닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 226);

[0491] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N-이소프로필-피페리딘-1-카복스아미드 (화합물 229);

[0492] 4-(((6-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸피페리딘-1-설폰아미드 (화합물 230);

[0493] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(모르폴린-4-카보닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 232);

[0494] 5-((4-(아제티딘-1-카보닐)사이클로헥실)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 234);

[0495] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(2-(메틸설포닐)아세틸)피페리딘-4-일)-메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 238);

[0496] 5-(((1r,4r)-4-아세틸사이클로헥실)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 244);

[0497] 5-((1-프로피오닐피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)-메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 244a);

[0498] 2-((5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4-옥소-4H-피란-2-일)메틸)-이소인돌린-5-카보니트릴 (화합물 245a);

[0499] 1-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)-4-메틸펜탄-1,2-디온 (화합물 249);

[0500] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-피발로일피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 251);

[0501] 2-((4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)설포닐)아세토니트릴 (화합물 254);

[0502] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 255);

[0503] 2-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸 아세테이트 (화합물 257);

[0504] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-프로피오닐피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 261);

[0505] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-((2-메톡시에틸)설포닐)피페리딘-4-일)-메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 262);

[0506] 5-((1-(이소부틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 271);

[0507] 5-((1-이소부티릴피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 272);

[0508] 4-((6-((5-브로모이소인돌린-2-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일옥시)메틸)벤조-니트릴 (화합물 278);

[0509] 5-((4-(S-메틸설폰이미도일)벤질)옥시)-2-((5-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 285);

[0510] 5-((4-(R-메틸설폰이미도일)벤질)옥시)-2-((5-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 286);

[0511] 및 호변체 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

[0512] 화학식 (I)의 또다른 그룹의 바람직한 화합물의 예는 다음을 포함한다:

[0513] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-(메틸설포닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 1);

[0514] N,N-디에틸-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-벤젠설폰아미드 (화합물 4);

[0515] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-(모르폴리노설포닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 6);

[0516] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-(피페리딘-1-일설포닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 7);

[0517] 5-((4-(아제티딘-1-일설포닐)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 9);

[0518] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸벤젠설폰아미드 (화합물 20);

[0519] 5-((4-(에틸설포닐)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 24);

[0520] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-(이소프로필설포닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 25);

[0521] 2-((5,6-디플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-5-((4-(메틸설포닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 26);

[0522] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-((2-메톡시에틸)설포닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 28);

[0523] 2-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-5-((4-((2-메톡시에틸)설포닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 29);

[0524] 5-((1-((5-클로로티오펜-3-일)설포닐)아제티딘-3-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 30);

[0525] 5-((4-아세틸벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 31);

[0526] 5-((2-플루오로-4-(메틸설포닐)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 34);

[0527] 5-((4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 39);

[0528] 2-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-5-((4-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)벤질)옥시)-4H-피란-4-온

(화합물 46);

[0529] 4-(((6-((6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)벤조니트릴 (화합물 53);

[0530] 3-플루오로-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-벤즈아미드 (화합물 56);

[0531] 3-플루오로-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸벤즈아미드 (화합물 61);

[0532] 2-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-5-((4-(메틸설포닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 63);

[0533] 2-((5-클로로이소인돌린-2-일)메틸)-5-((4-(메틸설포닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 64);

[0534] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 67);

[0535] 5-((4-(메틸설포닐)벤질)옥시)-2-((5-니트로이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 68);

[0536] N-(2-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)페닐)-프로판-2-일)아세트아미드 (화합물 69);

[0537] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-(메틸설피닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 81);

[0538] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-(메틸티오)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 82);

[0539] 4-(((6-((5,6-디플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸벤즈아미드 (화합물 82a);

[0540] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-(S-메틸설핀이미도일)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 85);

[0541] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-(S-메틸설폰이미도일)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 86);

[0542] 2-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-5-((4-(S-메틸설폰이미도일)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 88);

[0543] N-{[4-({[6-(1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일]옥시}-메틸)페닐](메틸)옥시도-λ^6-설파닐리덴} (화합물 94);

[0544] 5-((4-(N-에틸-S-메틸설폰이미도일)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 97);

[0545] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(메틸설포닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 98);

[0546] 5-((1-(에틸설포닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 99);

[0547] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(이소프로필설포닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 100);

[0548] 5-((4-(에틸설폰이미도일)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 101);

[0549] 5-((4-(에틸설폰이미도일)벤질)옥시)-2-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 102);

[0550] 5-((4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 107);

[0551] 5-((4-(1H-피라졸-1-일)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 108);

[0552] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸-벤즈아미드 (화합물 120);

[0553] 2-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-5-((4-메톡시벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 121);

[0554] 4-(((6-((6-플루오로-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸벤즈아미드 (화합물 124);

[0555] N,N-디에틸-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-벤즈아미드 (화합물 126);

[0556] 4-(((6-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸벤즈아미드 (화합물 127);

[0557] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-(피페리딘-1-카보닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 128);

[0558] N-(3급-부틸)-4-(((6-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)벤즈아미드 (화합물 135);

[0559] 2-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)페닐)-N,N-디메틸아세트아미드 (화합물 136);

[0560] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N-이소프로필-벤즈아미드 (화합물 140);

[0561] N-헥실-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-벤즈아미드 (화합물 142);

[0562] 2-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)벤즈아미도)-2-메틸프로필 아세테이트 (화합물 143);

[0563] N-(2-하이드록시에틸)-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)-메틸)-N-메틸벤즈아미드 (화합물 147);

[0564] 5-((4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-카보닐)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 158);

[0565] 5-((4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-카보닐)벤질)옥시)-2-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 161);

[0566] 2-((5-클로로이소인돌린-2-일)메틸)-5-((4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-카보닐)-벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 163);

[0567] 5-([1,1'-비페닐]-4-일메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 164);

[0568] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-(피리딘-2-일)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 165);

[0569] 5-((4-(에틸설폰이미도일)벤질)옥시)-2-((5-니트로이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 168);

[0570] N-부틸-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-벤즈아미드 (화합물 169);

[0571] 2,6-디플루오로-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸벤즈아미드 (화합물 174);

[0572] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-(((1R,5S)-8-(메틸설포닐)-8-아자바이사이클로[3.2.1]-옥탄-3-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 177);

[0573] 5-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)이소인돌린-1-온 (화합물 180);

[0574] 4-(((6-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸피페리딘-1-카복스아미드 (화합물 181);

[0575] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 191);

[0576] N-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-1-옥시도-테트라하이드로-2H-티오피란-1-일리덴)-4-메틸벤젠설폰아미드 (화합물 194);

[0577] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-(2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 198);

[0578] (R)-3급-부틸 3-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 199);

[0579] (S)-3급-부틸 3-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 200);

[0580] 5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-(메틸티오)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 208);

[0581] 2-((5,7-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]이소인돌-6-일)메틸)-5-((1-(메틸-설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 209);

[0582] 2-((5,6-디플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 210);

[0583] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-(3-(피리딘-4-일)프로폭시)-4H-피란-4-온 (화합물 214);

[0584] N-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)사이클로헥실)-N-메틸메탄설폰아미드 (화합물 218);

[0585] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-(메틸설포닐)사이클로헥실)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 220);

[0586] 5-((1-(2,2-디플루오로프로파노일)피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 223);

[0587] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N-메틸사이클로-헥산카복스아미드 (화합물 227);

[0588] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N-메틸-피페리딘-1-카복스아미드 (화합물 228);

[0589] 5-((1-(아제티딘-1-카보닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 231);

[0590] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-(옥세탄-3-일설포닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 233);

[0591] 5-((4-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일-메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 235);

[0592] 5-((4-플루오로-1-(이소프로필설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 236);

[0593] 5-((4-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 237);

[0594] N-{[4-({[6-(1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일]옥시}-메틸)사이클로헥실](메틸)옥시도-λ^6-설파닐리덴}-4-메틸벤젠설폰아미드 (화합물 239);

[0595] 2-((5-클로로이소인돌린-2-일)메틸)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 241);

[0596] N-사이클로프로필-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)-메틸)피페리딘-1-카복스아미드 (화합물 247);

[0597] N-(3급-부틸)-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)-메틸)피페리딘-1-카복스아미드 (화합물 248);

[0598] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N-메틸-피페리딘-1-카보티오아미드 (화합물 250);

[0599] 5-((1-아세틸피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 252);

[0600] 5-((1-((4-플루오로페닐)설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일-메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 256);

[0601] 5-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 258);

[0602] 5-((1-(푸란-2-카보닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 260);

[0603] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(피롤리딘-1-일설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 267);

[0604] 5-((1-(아제티딘-1-일설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 268);

[0605] 에틸 2-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-피페리딘-1-일)-2-옥소아세테이트 (화합물 269);

[0606] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(이소프로필설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 270);

[0607] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 273);

[0608] 시스-N-(3-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-사이클로-펜틸)-메탄설폰아미드 (화합물 276);

[0609] 2-((5-메틸이소인돌린-2-일)메틸)-5-((4-(메틸설포닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 279);

[0610] 5-((4-(메틸설포닐)벤질)옥시)-2-((5-(메틸티오)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 280);

[0611] N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)벤즈아미드 (화합물 283);

[0612] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)피페리딘-1-카브알데히드 (화합물 284);

[0613] 5-((1-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-4-일)메톡시)-2-((5-(트리플루오로-메틸)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 291);

[0614] 및 호변체 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

[0615] 화학식 (I)의 또한 또다른 바람직한 화합물의 예는 다음을 포함한다:

[0616] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-((트리플루오로메틸)티오)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 3);

[0617] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)벤젠설폰-아미드 (화합물 13);

[0618] 2-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-5-((4-(메틸설포닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 14);

[0619] 5-((2-클로로-4-(메틸설포닐)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 16);

[0620] 5-((3-플루오로-4-(메틸설포닐)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 17);

[0621] 5-((2-클로로-4-(메틸설포닐)벤질)옥시)-2-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 18);

[0622] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-(메틸설포닐)-2-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 19);

[0623] 2-((4-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-5-((4-(메틸설포닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 27);

[0624] 4-(((6-((4-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸벤즈아미드 (화합물 32);

[0625] 2-((4-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-5-((4-(2-하이드록시프로판-2-일)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 33);

[0626] 5-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일-메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 35);

[0627] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-니트로벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 38);

[0628] 에틸 1-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)페닐)-1H-피라졸-4-카복실레이트 (화합물 40);

[0629] 4-(((6-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)-메틸)벤조니트릴 (화합물 41);

[0630] 2-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-5-((4-메틸벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 42);

[0631] 4-(((6-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)-메틸)벤즈아미드 (화합물 43);

[0632] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)벤조니트릴 (화합물 45);

[0633] 4-(((6-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)-메틸)-N-메틸벤즈아미드 (화합물 48);

[0634] 3-(((6-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)-메틸)벤조니트릴 (화합물 50);

[0635] 4-(((6-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)-메틸)-3-플루오로벤조니트릴 (화합물 51);

[0636] 5-((4-(2-하이드록시프로판-2-일)벤질)옥시)-2-((6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 52);

[0637] 4-(((6-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)-메틸)-3-플루오로벤즈아미드 (화합물 55);

[0638] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)벤즈아미드 (화합물 57);

[0639] 5-((4-브로모벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 58);

[0640] 5-((4-(2-하이드록시프로판-2-일)벤질)옥시)-2-((1-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 59);

[0641] 메틸 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)벤조에이트 (화합물 60);

[0642] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N-메틸-벤즈아미드 (화합물 62);

[0643] 2-((5,7-디하이드로-6H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]이소인돌-6-일)메틸)-5-((4-(메틸-설포닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 66);

[0644] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 75);

[0645] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((6-메톡시피리딘-3-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 76);

[0646] N,N-디메틸-4-(((6-((1-메틸이소인돌린-2-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)벤즈아미드 (화합물 77);

[0647] 4-(((6-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)-메틸)-2-플루오로-N,N-디메틸벤즈아미드 (화합물 78);

[0648] 2-플루오로-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N-메틸벤즈아미드 (화합물 79);

[0649] 4-(((6-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)-메틸)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 (화합물 80);

[0650] 2-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-5-((4-(S-메틸설폰이미도일)-벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 87);

[0651] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N-(2-옥소테트라-하이드로티오펜-3-일)벤즈아미드 (화합물 96);

[0652] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((3-니트로벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 105);

[0653] 5-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-2-메틸-이소인돌린-1-온 (화합물 106);

[0654] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((2-메톡시피리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 110);

[0655] 4-(2-((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)에틸)-N,N-디-메틸벤즈아미드 (화합물 112);

[0656] 2-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-5-((4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 117);

[0657] 2-클로로-4-(((6-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)벤조니트릴 (화합물 118);

[0658] 4-(((6-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)-메틸)-N,N-디메틸벤즈아미드 (화합물 119);

[0659] 5-((4-(하이드록시메틸)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 123);

[0660] 2-((1-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-5-((4-(피롤리딘-1-카보닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 125);

[0661] (S)-N,N-디메틸-4-(((6-((1-메틸이소인돌린-2-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)벤즈아미드 (화합물 132);

[0662] (R)-N,N-디메틸-4-(((6-((1-메틸이소인돌린-2-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)벤즈아미드 (화합물 133);

[0663] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드 (화합물 141);

[0664] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-비닐벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 144);

[0665] N-(4-하이드록시부틸)-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)-메틸)벤즈아미드 (화합물 145);

[0666] (E)-3-(4-(((6-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)페닐)-N-메틸아크

릴아미드 (화합물 148);

[0667] 2-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-5-((4-(3-하이드록시피페리딘-1-카보닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 149);

[0668] 5-((4-(아제티딘-1-카보닐)벤질)옥시)-2-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 150);

[0669] N-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)벤즈아미드 (화합물 151);

[0670] 5-((4-(4-하이드록시피페리딘-1-카보닐)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 152);

[0671] 5-(2-(4-벤질피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 153);

[0672] 5-(2-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 154);

[0673] 5-(2-(4-벤질피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 155);

[0674] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-(2-옥소-2-(4-(페닐설포닐)피페라진-1-일)에톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 156);

[0675] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-(2-옥소-2-(4-토실피페라진-1-일)에톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 157);

[0676] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-(2-(4-(3-(메톡시메틸)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 159);

[0677] 5-((4-(3-하이드록시피페리딘-1-카보닐)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 160);

[0678] 2-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-5-((4-(에틸설폰이미도일)-벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 166);

[0679] 6-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸-니코틴아미드 (화합물 170);

[0680] 2-플루오로-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-벤즈아미드 (화합물 171);

[0681] 메틸 (1r,4r)-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-사이클로헥산-1-카복실레이트 (화합물 178);

[0682] 2-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 179);

[0683] 3급-부틸 3-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 182);

[0684] 3-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸-피롤리딘-1-카복스아미드 (화합물 183);

[0685] 5-((3-하이드록시-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일-메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 193);

[0686] 3급-부틸 4-(2-((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)에틸)-피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 197);

[0687] (S)-3급-부틸 3-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 201);

[0688] (R)-3급-부틸 3-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 202);

[0689] 3급-부틸 4-((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 203);

[0690] 5-(2-(1-아세틸피페리딘-4-일)에톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 206);

[0691] 5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-니트로이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 207);

[0692] 2-((1,1-디메틸이소인돌린-2-일)메틸)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 212);

[0693] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-(S-메틸설폰이미도일)사이클로헥실)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 240);

[0694] 5-((1-이미노-1-옥시도헥사하이드로-1λ^{6}-티오피란-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 242);

[0695] N-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-1-옥시도-테트라하이드로-2H-1λ^{6}-티오피란-1-일리덴)아세트아미드 (화합물 243);

[0696] 2-((4,5-디플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 245);

[0697] 2-이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-((2,2,2-트리플루오로에틸)설포닐)피페리딘-4-일)-메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 253);

[0698] 5-((3-아미노벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 263);

[0699] 4/5-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-카복스아미드 (화합물 264);

[0700] 4/5-(((6-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)-옥시)메틸)-N,N-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-카복스아미드 (화합물 265);

[0701] 시스-N-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)사이클로-펜트-2-엔-1-일)사이클로프로판설폰아미드 (화합물 274);

[0702] 시스-N-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)사이클로-펜트-2-엔-1-일)-3-메틸부탄아미드 (화합물 275);

[0703] (R)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 277);

[0704] 2-((4-클로로이소인돌린-2-일)메틸)-5-((4-(메틸설포닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 281);

[0705] N-(3-하이드록시프로필)-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)-메틸)벤즈아미드 (화합물 282);

[0706] 5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-(트리플루오로메틸)-2H-이소인돌-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 287);

[0707] 2-((5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4-옥소-4H-피란-2-일)-메틸)이소인돌린 2-옥사이드 (화합물 289);

[0708] 2-((5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4-옥소-4H-피란-2-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)이소인돌린 2-옥사이드 (화합물 290);

[0709] 및 호변체 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

[0710] 화학식 (I)의 화합물의 하나의 특히 바람직한 그룹에서 화합물의 예는 다음을 포함한다:

[0711] N-에틸-N-(2-하이드록시에틸)-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)벤젠설폰아미드 (화합물 21);

[0712] 5-((4-(2-하이드록시프로판-2-일)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 49);

[0713] 4-({[6-(1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일]옥시}메틸)-N-[디메틸(옥시도)-λ^{6}-설파닐리덴]벤즈아미드 (화합물 83);

[0714] 5-((4-(S-메틸설폰이미도일)벤질)옥시)-2-((5-(트리플루오로메톡시)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 90);

[0715] 2-(1-(이소인돌린-2-일)에틸)-5-((4-(S-메틸설폰이미도일)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 91);

[0716] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-(피롤리딘-1-카보닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 122);

[0717] 5-((4-((1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)메틸)사이클로헥실)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 176);

[0718] 5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 184);

[0719] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 185);

[0720] 5-((1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 187);

[0721] 5-((1-(에틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 188);

[0722] 5-((1-(에틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 189);

[0723] 2-(1-이소인돌린-2-일)에틸)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 195);

[0724] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-(3-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)프로폭시)-4H-피란-4-온 (화합물 213);

[0725] 5-(((1r,4r)-4-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)사이클로헥실)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 216);

[0726] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸-사이클로헥산-1-카복스아미드 (화합물 217);

[0727] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸-피페리딘-1-설폰아미드 (화합물 225);

[0728] 5-(((1r,4r)-4-아세틸사이클로헥실)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 244);

[0729] 5-((1-프로피오닐피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 244a);

[0730] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-프로피오닐피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 261);

[0731] 4-((6-((5-브로모이소인돌린-2-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일옥시)메틸)벤조-니트릴 (화합물 278);

[0732] 및 호변체 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

[0733] 본 발명의 화합물은 연령, 성별, 체중, 인종, 환자의 상태, 치료될 상태, 투여 경로 및 사용된 활성 성분에 좌우되어 보통 일일 약 1 내지 약 2000 mg, 보다 전형적으로 약 10 내지 약 1500 mg의 범위로 치료학적 유효량으로 환자에게 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물을 당해 기술 분야에 공지된 원리를 사용하여 용량 형태(dosage forms)로 제형화될 수 있다. 화합물을 자체로 또는 적합한 약제학적 부형제와 함께 환자에게 정제, 입제, 캡슐제, 좌제, 에멀젼제, 현탁액제 또는 용액제의 형태로 제공될 수 있다. 조성물에 적합한 성분을 선택하는 것은 당해 기술 분야의 숙련가에게 일반적이다. 적합한 담체, 용매, 겔 형성 성분, 분산물 형성 성분, 항산화제, 착색제, 감미제, 습윤 화합물 및 이러한 기술 분야에서 일반적으로 사용되는 다른 성분을 또한 사용할 수 있다. 활성 화합물을 포함하는 조성물은 장용 또는 비경구로 제공될 수 있고, 경구 경로가 바람직하다. 조성물 중 활성 화합물의 함량은 전체 조성물 중량당 약 0.5 내지 100%, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 20%이다.

[0734] 본 발명의 화합물을 단독 활성 성분으로서 또는 하나 이상의 다른 활성 성분과 병용하여 대상자에게 특정 질환의 치료를 위해 제공할 수 있다.

[0735] 스테로이드 수용체 의존 질환 또는 상태, 예를 들면, 내분비 암 및 전립선암 및 유방암을 포함하는 장애의 치료에서, 치료학적 제제 및/또는 다른 치료제 (예를 들면, 방사선 요법)와의 병용은 종종 유리하다. 투여될 두번째(또는 세번째) 제제는 일차적인 치료학적 제제와 동일하거나 상이한 작용 기전을 가질 수 있다.

[0736] 따라서, 본 발명의 화합물은 전립선암 또는 유방암과 같은 암의 치료에서 유용한 다른 항-암 치료제와 병용하여 투여될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 화합물이 다른 항암제 및 암치료용 치료제와 병용 사용될 지시서와 함께 패키징될 수 있다. 본 발명은 추가로 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가 제제의 키트 형태의 병용물을 포함하고, 예를 들면, 이들은 함께 패키징되거나 키트로서 함께 판매되는 개별적 패키지로 존재하거나, 함께 제형화되어 패키징된다.

[0737] 본 발명의 하나의 실시형태에 따르면, 화학식 (I)의 화합물의 치료학적 유효량은 당질코르티코이드 및/또는 무

기질코르티코이드와 함께 및, 임의로, 하나 이상의 항암제와 함께 공동-투여된다.

[0738] 적합한 당질코르티코이드의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 하이드로코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 및 덱사메타손을 포함한다. 적합한 무기질코르티코이드의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 플루드로코르티손, 데옥시코르티코스테론, 11-데속시코르티손 및 데옥시코르티코스테론 아세테이트를 포함한다.

[0739] 화학식 (I)의 화합물에 추가하여 투여될 수 있는 임의의 다른 항암제는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 다음을 포함한다:

[0740] - 비-스테로이드성 안드로겐 수용체 길항제 (예를 들면, 엔잘루타미드, 아팔루타미드 및 다롤루타미드);

[0741] - 스테로이드생성 억제제 (예를 들면, CYP17A1 억제제, 예를 들면, 아비라테론 아세테이트 및 세비테로넬);

[0742] - 화학요법제 (예를 들면, 도세탁셀 및 파클리탁셀);

[0743] - 항에스트로겐제 (예를 들면, 타목시펜 및 풀베스트란트);

[0744] - 후성유전적 조절제(epigenetic modulators) (예를 들면, BET 억제제 및 HDAC 억제제);

[0745] - mTOR 억제제 (예를 들면, 에베롤리무스);

[0746] - AKT 억제제 (예를 들면, AZ5363);

[0747] - 방사성의약품(radiopharmaceuticals) (예를 들면, 알파라딘);

[0748] - GnRH/LHRH 유사체 (예를 들면, 류프로렐린);

[0749] - PI3K 억제제 (예를 들면, 이델랄리시브); 및

[0750] - CDK4/6 억제제 (예를 들면, 리보사이클리브).

[0751] 본 발명의 하나의 실시형태에 따르면, 화학식 (I)의 화합물의 치료학적 유효량은 다음으로 이루어진 목록으로부터 선택된 하나 이상의 항암제의 치료학적 유효량에 추가하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다:

[0752] - 비-스테로이드성 안드로겐 수용체 길항제 (예를 들면, 엔잘루타미드, 아팔루타미드 및 다롤루타미드);

[0753] - 스테로이드생성 억제제 (예를 들면, CYP17A1 억제제, 예를 들면, 아비라테론 아세테이트 및 세비테로넬);

[0754] - 화학요법제 (예를 들면, 도세탁셀 및 파클리탁셀);

[0755] - 항에스트로겐제 (예를 들면, 타목시펜 및 풀베스트란트);

[0756] - 후성유전적 조절제 (예를 들면, BET 억제제 및 HDAC 억제제);

[0757] - mTOR 억제제 (예를 들면, 에베롤리무스);

[0758] - AKT 억제제 (예를 들면, AZ5363);

[0759] - 방사성의약품 (예를 들면, 알파라딘);

[0760] - GnRH/LHRH 유사체 (예를 들면, 류프로렐린);

[0761] - PI3K 억제제 (예를 들면, 이델랄리시브); 및

[0762] - CDK4/6 억제제 (예를 들면, 리보사이클리브).

[0763] 본 발명의 하나의 실시형태에 따르면, 화학식 (I)의 화합물의 치료학적 유효량은 스테로이드생성 억제제 (예를 들면, CYP17A1 억제제)의 치료학적 유효량에 추가하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 적합한 CYP17A1 억제제의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아비라테론 아세테이트 및 세비테로넬을 포함한다.

[0764] 본 발명의 또다른 실시형태에 따라서, 화학식 (I)의 화합물의 치료학적 유효량은 비-스테로이드성 안드로겐 수용체 길항제의 치료학적 유효량에 추가하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 적합한 비-스테로이드성 안드로겐 수용체 (AR) 길항제의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 엔잘루타미드, 아팔루타미드 및 다롤루타미드를 포함한다.

[0765] 또한 또다른 실시형태에 따라서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 다음으로 이루어진 목록으로부터 선택된 적

어도 하나의 추가 활성 성분을 포함하는 약제학적 병용물을 동시, 개별적 또는 순차적 투여를 위해 제공한다:

[0766] - 당질코르티코이드,

[0767] - 무기질코르티코이드,

[0768] - 스테로이드생성 억제제 (예를 들면, CYP17A1 억제제),

[0769] - 비-스테로이드성 안드로겐 수용체 길항제,

[0770] - 화학요법제 (예를 들면, 도세탁셀 및 파클리탁셀),

[0771] - 항에스트로겐제 (예를 들면, 타목시펜 및 풀베스트란트),

[0772] - 후성유전적 조절제 (예를 들면, BET 억제제 및 HDAC 억제제),

[0773] - mTOR 억제제 (예를 들면, 에베롤리무스);

[0774] - AKT 억제제 (예를 들면, AZ5363);

[0775] - 방사성의약품 (예를 들면, 알파라딘);

[0776] - GnRH/LHRH 유사체 (예를 들면, 류프로렐린);

[0777] - PI3K 억제제 (예를 들면, 이델랄리시브); 및

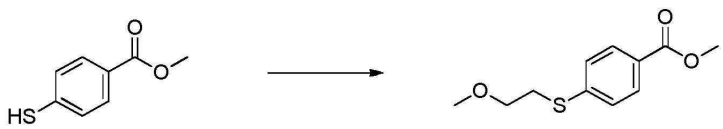
[0778] - CDK4/6 억제제 (예를 들면, 리보사이클리브).

[0779] 상기 다른 치료학적 제제는, 본 발명의 화합물과 병용하여 사용되는 경우, 예를 들면, 문헌[참조: Physicians' Desk Reference (PDR)]에 지시되거나 또는 그렇지 않으면 당해 기술 분야의 숙련가에 의해 결정되는 양으로 사용될 수 있다.

[0780] 본 발명의 화합물을 적합한 출발 물질을 사용하여 문헌에 공지된 방법과 유사하게 다양한 합성 경로에 의해 제조할 수 있다. 본 발명은 하기 시험 및 실시예에 의해 보다 상세하게 설명할 것이다. 시험 및 실시예는 단지 설명하기 위한 목적으로 의도되며, 청구범위에 한정된 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0781] 실시예:

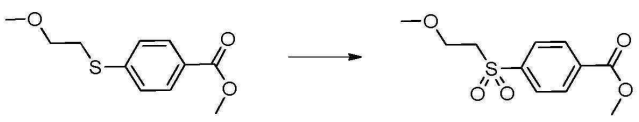
[0782] 중간체-1: 메틸 4-((2-메톡시에틸)티오)벤조에이트

[0783] 

[0784] 메틸 4-머캅토벤조에이트 (2 g, 10.98 mmol)의 MeOH (35 ml) 중 용액에 K_2CO_3 (2.27 g, 16.48 mmol)를 첨가하고, 이어서, 1-브로모-2-메톡시-에탄 (1.54 g, 16.48 mmol)을 RT에서 첨가하였다. 혼합물을 16 h 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 2.19 g의 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[0785] ^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7.95 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.64 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.18 (t, 2H).

[0786] 중간체-2: 메틸 4-((2-메톡시에틸)설포닐)벤조에이트

[0787] 

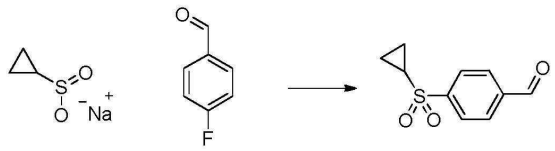
[0788] 메틸 4-((2-메톡시에틸)티오)벤조에이트 (2.19 g, 9.15 mmol)의 DCM (30 ml) 중 용액에 m-CPBA (약 70% 순도

(assay), 7.89 g, 32.1 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 이어서, RT에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10% NaOH 수용액으로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 1.86 g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 8.22 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.75 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.20 (t, 3H).

[0789]

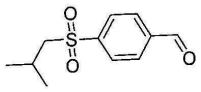
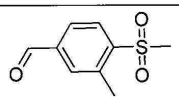
[0790] 중간체-3: 4-(사이클로프로필설포닐)벤즈알데히드



[0791]

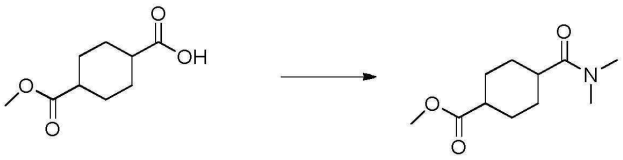
[0792] 4-플루오로벤즈알데히드 (0.09 ml, 0.8 mmol)의 DMSO (5 ml) 중 용액에 사이클로프로판설핀산 나트륨 염 (0.13 g, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 오븐에서 140℃에서 1 h 동안 가열하였다. 물을 혼합물에 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 0.15 g의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: m/z 211.1 $[M+H]^+$.

[0793] 하기 중간체를 표에 나타낸 출발 물질로부터 중간체-3에 기재된 절차에 따라서 제조하였다.

번호	구조	LC-MS	출발 물질
4		LC-MS: *m/z* 227.2 $(M+H)^+$.	이소-부틸설핀산 나트륨 염
5		LC-MS: *m/z* 199.2 $(M+H)^+$	메탄설핀산 나트륨 염

[0794]

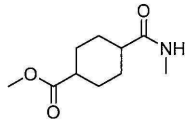
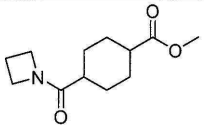
[0795] 중간체-6: 메틸 4-(디메틸카바모일)사이클로헥산-1-카복실레이트



[0796]

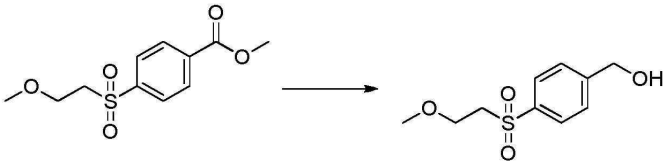
[0797] 4-(메톡시카보닐)사이클로헥산-1-카복실산 (2.0 g, 10.7 mmol)의 DCM (25 ml) 중 용액에 DMF (1 액적) 및 옥살릴 클로라이드 (2.32 ml, 26.8 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 이어서, RT에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조 잔류물을 DCM (25 ml)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 디메틸 아민 (30 ml)을 상기 용액에 첨가하고, 이어서, RT에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS: m/z 213 $[M+H]^+$.

[0798] 하기 중간체를 표에 나타낸 출발 물질로부터 중간체 6에 기재된 절차에 따라서 제조하였다.

번호	구조	LC-MS	출발 물질
7		LC-MS: *m/z* 200.1 $[M+H]^+$	4-(메톡시카보닐) 사이클로-헥산-1-카복실산 및 메틸아민
8		LC-MS: *m/z* 226.1 $[M+H]^+$	4-(메톡시카보닐) 사이클로-헥산-1-카복실산 및 아제티딘

[0799]

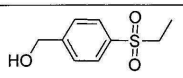
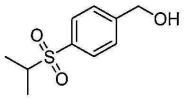
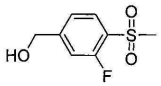
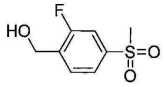
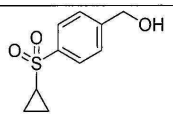
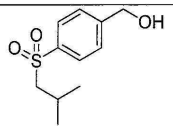
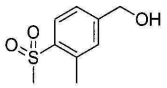
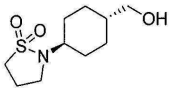
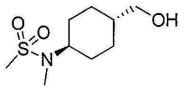
[0800] 중간체-9: (4-((2-메톡시에틸)설포닐)페닐)메탄올

[0801] 

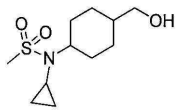
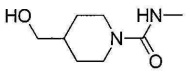
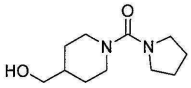
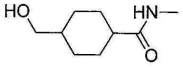
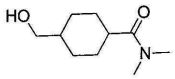
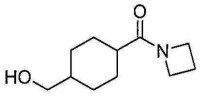
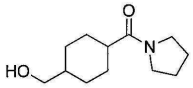
[0802] 메틸 4-((2-메톡시에틸)설포닐)벤조에이트 (1.86 g, 6.84 mmol)의 EtOH (20 ml) 중 용액에 $NaBH_4$ (1.3 g, 34.24 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 이어서, RT에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 1.18 g의 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[0803] ^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 8.91 (d, 2H), 8.55 (d, 2H), 5.0 (t, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.24 (s, 3H).

[0804] 하기 중간체를 표에 나타낸 출발 물질로부터 중간체 9에 기재된 절차에 따라서 제조하였다.

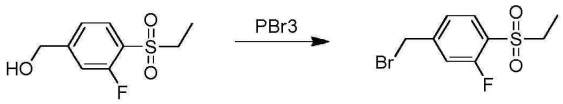
번호	구조	LC-MS	출발 물질
10		LC-MS: *m/z* 201 $[M+H]^+$	4-(에틸설포닐)벤즈알데히드
11		LC-MS: *m/z* 215 $[M+H]^+$	4-(이소프로필설포닐)벤즈알데히드
12		LC-MS: *m/z* 205.0 $(M+H)^+$	3-플루오로-4-(메틸설포닐)-벤즈알데히드
13		LC-MS: *m/z* 205.2 $(M+H)^+$	2-플루오로-4-(메틸설포닐)-벤즈알데히드
14		LC-MS: *m/z* 213.2 $(M+H)^+$	4-(사이클로프로필설포닐)-벤즈알데히드
15		LC-MS: *m/z* 229.2 $(M+H)^+$	4-(이소부틸설포닐)-벤즈알데히드
16		LC-MS: *m/z* 201.2 $(M+H)^+$	3-메틸-4-(메틸설포닐)-벤즈알데히드
17		LC-MS: *m/z* 234.3 $(M+H)^+$	(1r,4r)-메틸 4-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)사이클로헥산카복실레이트
18		LC-MS: *m/z* 222.3 $(M+H)^+$	(1r,4r)-메틸 4-(N-메틸-메틸설폰아미도)사이클로헥산카복실레이트

[0805]

19		LC-MS: *m/z* 248.3 $(M+H)^+$	에틸 4-(N-사이클로프로필메틸-설폰아미도)사이클로헥산-카복실레이트
20		LC-MS: *m/z* 173 $(M+H)^+$	에틸 1-(메틸카바모일)피페리딘-4-카복실레이트
21		MS: *m/z* 213	4-피페리딘카복실산, 1-(피롤리디닐카보닐)-에틸 에스테르
22		MS: *m/z* 171	메틸-4-(메틸카바모일)-사이클로헥산-1-카복실레이트
23		MS: *m/z* 185	메틸-4-(디메틸카바모일)-사이클로헥산-1-카복실레이트
24		MS: *m/z* 197	메틸 4-(아제티딘-1-카보닐)-사이클로헥산-1-카복실레이트
25		MS: *m/z* 212.2	메틸 4-(피롤리딘-1-카보닐)-사이클로헥산-1-카복실레이트

[0806]

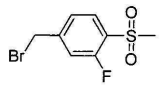
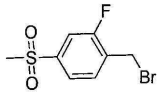
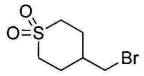
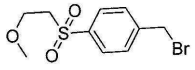
[0807] 중간체-26: 4-(브로모메틸)-2-플루오로-1-(에틸설포닐)벤젠

[0808] 

[0809] (3-플루오로-4-(에틸설포닐)페닐)메탄올 (3.90 g, 19.11 mmol)의 무수 DCM (50 ml) 중 용액에 PBr_3 (3.63 ml, 38.23 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 이어서, RT에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수로 켄칭하고, $NaHCO_3$ 수용액으로 중화시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1.72 g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

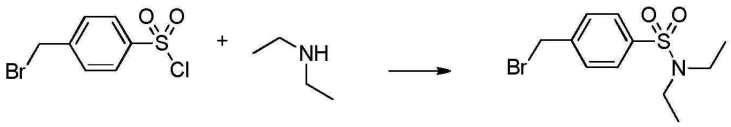
[0810] ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ 7.84-7.88 (t, 1H), 7.62-7.65 (d, 1H), 7.53-7.55 (d, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.32 (s, 3H). MS: *m/z* 268 $[M+H]^+$.

[0811] 하기 중간체를 표에 나타낸 출발 물질로부터 중간체 26에 기재된 절차에 따라서 제조하였다.

번호	구조	LC-MS	출발 물질
27		LC-MS: *m/z* 268.0 $[M+H]^+$	3-플루오로-4-(메틸설포닐)-페닐)메탄올
28		LC-MS: *m/z* 268.5 $[M+H]^+$	(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)메탄올
29		LC-MS: *m/z* 226.3 $[M+H]^+$	4-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드
30		LC-MS: *m/z* 293 $[M+H]^+$	(4-((2-메톡시에틸)-설포닐)페닐)메탄올

[0812]

[0813] 중간체-31: 4-(브로모메틸)-N,N-디에틸벤젠설폰아미드

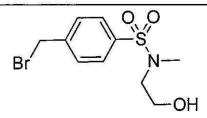
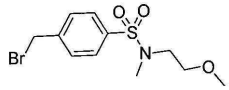
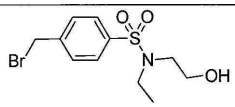


[0814]

[0815] 디에틸아민 (0.05 g, 0.74 mmol)의 DCM (5 ml) 중 용액에 0℃에서 4-(브로모메틸)벤젠설포닐 클로라이드 (0.2 g, 0.74 mmol) 및 TEA (0.1 ml, 0.74 mmol)를 RT에서 첨가하고, 이어서, 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.10 g의 표제 화합물을 수득하였다.

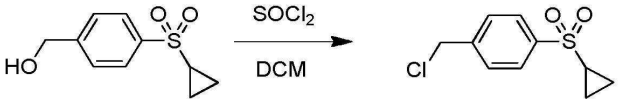
[0816] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (t, *J*=7.12 Hz, 6 H) 3.16 (q, *J*=7.11 Hz, 4 H) 4.77 (s, 2 H) 7.57 - 7.68 (m, 2 H) 7.78 (d, *J*=8.60 Hz, 2 H).

[0817] 하기 중간체를 표에 나타낸 출발 물질로부터 중간체 31에 기재된 절차에 따라서 제조하였다.

번호	구조	LC-MS	출발 물질
32		LC-MS: *m/z* 320.1 $(M+H)^+$	2-(메틸아미노)에탄올
33		LC-MS: *m/z* 322.3 $(M+H)^+$	N-(2-메톡시에틸)-메틸아민
34		LC-MS: *m/z* 323.5 $(M+H)^+$	2-(에틸아미노)에탄올

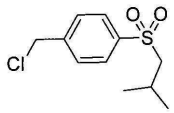
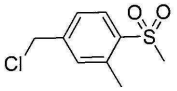
[0818]

[0819] 중간체-35: 1-(클로로메틸)-4-(사이클로프로필설포닐)벤젠

[0820] 

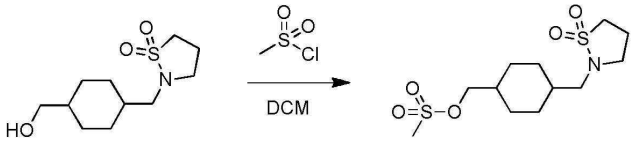
[0821] DCM (5.0 ml) 및 DMF (0.1 ml) 중 (4-(사이클로프로필설포닐) 페닐) 메탄올 (0.18 g, 0.848 mmol)의 용액에 $SOCl_2$ (1.0 ml, 1.5mmol)를 0℃에서 적가하고, 이어서, 2 h 동안 환류시켰다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. Na_2SO_4로 건조시킨 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.17 g의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: m/z 213.2 $(M+H)^+$

[0822] 하기 중간체를 표에 나타낸 출발 물질로부터 중간체 35에 기재된 절차에 따라서 제조하였다.

번호	구조	LC-MS	출발 물질
36		LC-MS: *m/z* 247.2 $(M+H)^+$	(4-(이소부틸설포닐)페닐)메탄올
37		LC-MS: *m/z* 219.2 $(M+H)^+$	(3-메틸-4-(메틸설포닐)페닐)메탄올

[0823]

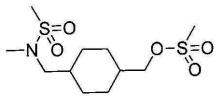
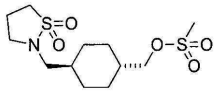
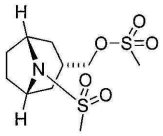
[0824] 중간체-38: (4-((1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)메틸)사이클로헥실)메틸 메탄설포네이트

[0825] 

[0826] 2-((4-(하이드록시메틸)사이클로헥실)메틸)이소티아졸리딘 1,1-디옥사이드 (1.6 g, 6.47 mmol)의 DCM (10 ml) 중 용액에 0℃에서 Et_3N (3.0 ml, 19.0mmol), DMAP (0.07 g, 0.6 mmol), 이어서, MsCl (1.4 ml, 17.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 16 h 동안 교반하고, 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표

제 화합물을 수득하였다. LC-MS: m/z 326.2 $(M+H)^+$

[0827] 하기 중간체를 표에 나타낸 출발 물질로부터 중간체 38에 기재된 절차에 따라서 제조하였다.

번호	구조	LC-MS	출발 물질
39		LC-MS: *m/z* 300.4 $(M+H)^+$	4-(아미노메틸)사이클로헥산 메탄올
40		LC-MS: *m/z* 292.1 $(M+H)^+$	2-(((1r,4r)-4-(하이드록시-메틸)사이클로헥실)메틸)-이소티아졸리딘 1,1-디옥사이드
41		LC-MS: *m/z* 298.2 $(M+H)^+$	(1R,3r,5S)-8-아자바이-사이클로[3.2.1]옥탄-3-일메탄올 하이드로클로라이드

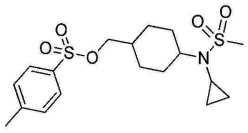
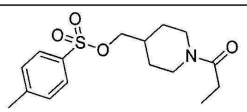
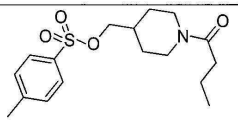
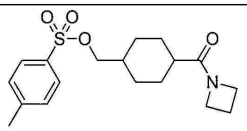
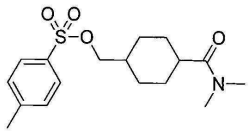
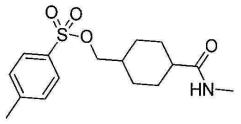
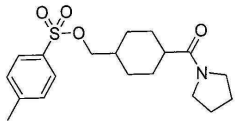
[0828]

[0829] 중간체-42: ((1r,4r)-4-(N-메틸메틸설폰아미도)사이클로헥실)메틸 4-메틸벤젠설포네이트

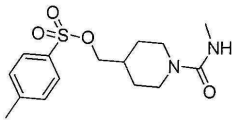
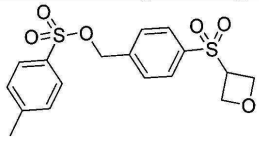
[0830] 

[0831] N-((1r,4r)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥실)-N-메틸메탄-설폰아미드 (0.302 g, 1.365 mmol)의 피리딘 (3 ml) 중 용액에 0℃에서 TsCl (0.31 g, 1.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16 h 동안 교반하고, 이어서, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: m/z 375.5 $(M+H)^+$

[0832] 하기 중간체를 표에 나타낸 출발 물질로부터 중간체 42에 기재된 절차에 따라서 제조하였다.

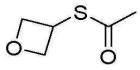
번호	구조	LC-MS	출발 물질
43		LC-MS: *m/z* 402.4 $(M+H)^+$	N-사이클로프로필-N-(4-(하이드록시메틸)-사이클로헥실)메탄-설폰아미드
44		LC-MS: *m/z* 326.6 $(M+H)^+$	1-(4-(하이드록시메틸)-피페리딘-1-일)프로판-1-온
45		LC-MS: *m/z* 340.2 $(M+H)^+$	1-(4-(하이드록시메틸)-피페리딘-1-일)부탄-1-온
46		LC-MS: *m/z* 351	아제티딘-1-일(하이드록실-메틸)사이클로헥실)메탄온
47		LC-MS: *m/z* 339	4-(하이드록시메틸)-*N, N*-디메틸사이클로헥산 카복스아미드
48		LC-MS: *m/z* 325	4-(하이드록시메틸)-*N*-메틸-사이클로헥산 카복스아미드
49		LC-MS: *m/z* 367	(4-(하이드록시메틸) 사이클로헥실) (피롤리디닐-1-일)메탄온

[0833]

50		LC-MS: *m/z* 327	4-(하이드록시메틸)-N-메틸피페리딘-1-카복스아미드
51		LC-MS: *m/z* 383.1	(4-(옥세탄-3-일설포닐)-페닐)메탄올

[0834]

[0835] 중간체-52: S-(옥세탄-3-일)에탄티오에이트

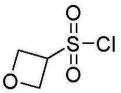
[0836] 

[0837] 에탄티오 S-산 (10.0 g, 54 mmol)의 DMF (100 ml) 중 용액에 3-요오도옥세탄 (6.82 g, 59 mmol)을 첨가하고, 이어서, RT에서 16 h 동안 교반하였다. 반응물을 냉수로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축하여 2.52 g의 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ 4.94 (t, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.42 (t, 2H), 2.33 (s, 3H).

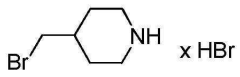
[0838]

[0839] 중간체-53: 옥세탄-3-설포닐 클로라이드

[0840] 

[0841] N-클로로석신아미드 (10.0 g, 75 mmol)의 MeCN (50 ml) 중 용액에 0℃에서 2 N HCl (5 ml) 및 S-(옥세탄-3-일)에탄티오에이트 (2.5 g, 18 mmol)를 첨가하고, 이어서, RT에서 16 h 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 켄칭하고, Et_2O로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축하여 2.8 g의 조 표제 화합물을 수득하였다.

[0842] 중간체-54: 4-(브로모메틸)피페리딘 하이드로브로마이드

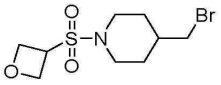
[0843] 

[0844] 피페리딘-4-일메탄올 (0.5 g, 4.3 mmol) 및 수성 HBr (10 ml)의 혼합물을 140℃에서 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 0.5 g의 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ 3.70 (s, 1H), 3.50 (d, 2H), 3.25 (d, 2H), 2.84-2.93 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 3H), 1.36-1.46 (m, 2H).

[0845]

[0846] 중간체-55: 4-(브로모메틸)-1-(옥세탄-3-일설포닐)피페리딘

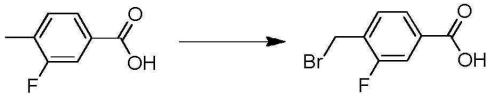
[0847] 

[0848] 4-(브로모메틸)피페리딘 하이드로브로마이드 (4.16 g, 16 mmol)의 DCM (200 ml) 중 용액에 Et_3N (3.23 ml, 44 mmol) 및 옥세탄-3-설포닐 클로라이드 (2.3 g, 14 mmol)를 첨가하고, 이어서, RT에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 30% EtOAc를 용리제로서 사용하는 실리카 겔상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.780 g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO): δ 4.76-4.80 (m, 1H), 4.67-4.74 (m, 3H), 3.6 (d, 2H), 3.46 (d, 2H), 2.75 (t, 1H), 1.72-1.81 (m, 3H), 1.08-1.23 (m, 2H).

[0849]

[0850] 중간체-56: 4-(브로모메틸)-3-플루오로벤조산

[0851] 

[0852] 3-플루오로-4-메틸벤조산 (5.0 g, 34.67 mmol)의 벤젠 (50 ml) 중 용액에 벤조일 퍼옥사이드 (0.8 g, 3.46 mmol) 및 NBS (6.0 g, 34.6 mmol)를 첨가하고, 이어서, 85℃에서 4 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT으로 냉각시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물, 이어서, 헥산으로 세척하고, 이어서, 건조시켜 4.6 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0853] ^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7.8 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 1.79 (s, 2H). MS: *m/z* 231 $[M-H]^+$.

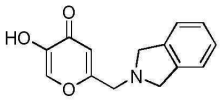
[0854] 중간체 57: 아제티딘-1-일(4-(클로로메틸)-3-플루오로페닐)메탄온

[0855] 

[0856] 4-(브로모메틸)-3-플루오로벤조산 (4.5 g, 19.4 mmol)의 DCM (60 ml) 중 용액에 0℃에서 아제티딘 하이드로클로라이드 (2.17 g, 23.3 mmol), DIPEA (17 ml, 97.4 mmol) 및 T_3P (17.5 ml, 58.4 mmol)를 RT에서 첨가하고, 이어서, 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 헥산 중 30% EtOAc를 용리제로서 사용하는 실리카 겔상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1.2 g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

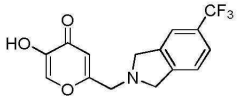
[0857] ^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7.49-7.35 (m, 4H), 4.64 (s, 2H), 4.29-4.24 (m, 4H), 2.09 (m, 2H). MS: *m/z* 228 $[M+H]^+$.

[0858] 중간체 58: 5-하이드록시-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온

[0859] 

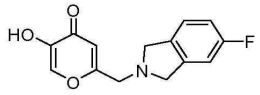
[0860] 아세토니트릴 (50 mL) 중 2-(클로로메틸)-5-하이드록시-4H-피란-4-온 (2.0 g, 12.5 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA (3.22 mL, 25.0 mmol) 및 이소인돌린 (1.78 g, 25.0 mmol)를 RT에서 첨가하였다. 반응이 완료된 경우, 침전된 고체를 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 표제 화합물을 연갈색 고체 (1.1 g)로서 수집하였다. LC-MS: m/z 244.1 $(M+H)^+$.

[0861] 중간체 59: 5-하이드록시-2-((5-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온

[0862] 

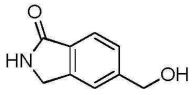
[0863] 아세토니트릴 (40 mL) 중 2-(아미노메틸)-5-하이드록시-4H-피란-4-온 (5.6 g, 17.0 mmol)의 교반된 용액에 1,2-비스(브로모메틸)-4-(트리플루오로메틸)-벤젠 (2.4 g, 17.0 mmol) 및 DIPEA (23.78 mL, 136.2 mmol)를 RT에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 반응이 완료될 때까지 90℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 수득한 잔류물을 EtOAc 중에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켰다. 조 화합물을 추가로 세미분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(0.85 g)을 수득하였다. LC-MS m/z: 312.1 $(M+H)^+$.

[0864] 중간체 60: 2-((5-플루오로이소인돌린-2-일) 메틸)-5-하이드록시-4H-피란-4-온

[0865] 

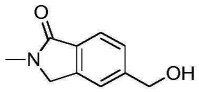
[0866] 2-(아미노 메틸)-5-하이드록시-4H-피란-4-온 (14.2 g, 63.8 mmol)의 톨루엔 (100 mL) 중 용액에 1,2-비스-(브로모메틸)-4-플루오로벤젠 (19.7 g, 70.2 mmol) 및 Et_3N (35.8 mL, 255 mmol)을 RT에서 첨가하였다. 혼합물을 반응이 완료될 때까지 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 베이지색 고체(4.60 g)로서 수득하였다. LC-MS: m/z 262.2 $(M+H)^+$.

[0867] 중간체 61: 5-(하이드록시메틸)이소인돌린-1-온

[0868] 

[0869] THF (120 mL) 중 메틸 1-옥소이소인돌린-5-카복실레이트 (4.0 g, 20.9 mmol)의 교반된 용액에 DIBAL-H (1.2 M, 87.2 mL, 104.6 mmol)를 -70℃에서 첨가하였다. -70℃에서 2 시간 후 혼합물을 0℃로 가온되게 하고, 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH로 켄칭하고, 에멀젼을 Celite®의 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 연갈색 고체 (0.8 g)로서 수득하였다. LC-MS: m/z 164.1 $(M+H)^+$

[0870] 중간체 62: 5-(하이드록시메틸)-2-메틸이소인돌린-1-온

[0871] 

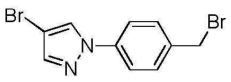
[0872] a) 메틸 2-메틸-1-옥소이소인돌린-5-카복실레이트

[0873] DMF (100 mL) 중 메틸 1-옥소이소인돌린-5-카복실레이트 (5.0 g, 26.1 mmol)의 교반된 용액에 NaH (60% 분산물, 1.5 g, 37.5 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 30 min 후, 요오도메탄 (2.44 mL, 39.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 반응되게 하였다. 반응이 완료된 경우, 혼합물을 얼음물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 조 화합물을 펜탄/디에틸 에테르로 세척하여 정제하여 표제 화합물을 연갈색 고체 (2.0 g)로서 수득하였다. LC-MS: m/z 206.1 $(M+H)^+$.

[0874] b) 5-(하이드록시메틸)-2-메틸이소인돌린-1-온

[0875] THF (150 mL) 중 메틸 2-메틸-1-옥소이소인돌린-5-카복실레이트 (3.4 g, 16.6 mmol)의 교반된 용액에 MeOH (0.53 mL,13.1 mmol) 및 $LiBH_4$ (2.0 M 용액, 16.6 mL. 33.2 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 3 h 후, 용액을 RT으로 가온되게 하고, 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 반응물을 MeOH:H_2O (1:1)로 켄칭하고, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 연갈색 고체 (2.0 g)로서 수득하였다. LC-MS m/z 178.1 $(M+H)^+$.

[0876] 중간체 63: 4-브로모-1-(4-(브로모메틸)페닐)-1H-피라졸

[0877] 

[0878] a) 1-(p-톨릴)-1H-피라졸

[0879] 마이크로파 반응기를 구리(II) 아세테이트 일수화물 (0.02 g, 0.1 mmol), DMF (5 mL), 피라졸 (0.177 g, 2.60 mmol), 4-요오도톨루엔 (0.436 g, 2.0 mmol) 및 Cs_2CO_3 (1.30 g, 4 mmol)로 채웠다. 용액을 120℃에서 마이크

로파 조사하에 가열하기 전에 질소 가스로 플러싱하였다. 반응이 완료된 경우(LC-MS), 반응 혼합물을 H_2O 및 EtOAc로 희석하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 H_2O로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (0.26 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 159.1 $(M+H)^+$.

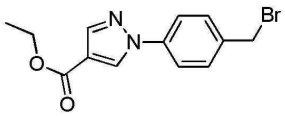
[0880] b) 4-브로모-1-(p-톨릴)-1H-피라졸

[0881] 환-저 플라스크를 1-(p-톨릴)-1H-피라졸 (0.26 g, 1.64 mmol), 클로로포름 (10 mL), N-브로모석신이미드 (0.336 g, 1.89 mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드 (0.04 g, 0.16 mmol)로 채웠다. 용액을 질소로 플러싱하고, 환류까지 가열하였다. 반응이 완료된 경우(LC-MS), 물로 켄칭하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 증발하여 건조시켜 표제 화합물 (0.409 g, 조 수율)을 수득하였다. LC-MS: m/z 237.1 $(M+H)^+$.

[0882] c) 4-브로모-1-(4-(브로모메틸)페닐)-1H-피라졸

[0883] 환-저-플라스크를 상기로부터의 조 브로마이드 화합물 (0.40 g), 클로로포름 (10 mL), N-브로모석신이미드 (0.345 g, 1.94 mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드 (0.041 g, 0.17 mmol)로 채웠다. 용액을 질소로 플러싱하고, 환류까지 가열하였다. 반응이 완료된 경우(LC-MS), 물로 켄칭하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 증발하여 건조시켜 표제 화합물 (0.569 g, 조 수율)을 수득하였다. 이 물질을 하기 단계에서 그대로 사용하였다. LC-MS: m/z 315.1 $(M+H)^+$.

[0884] 중간체 64: 에틸 1-(4-(브로모메틸)페닐)-1H-피라졸-4-카복실레이트

[0885] 

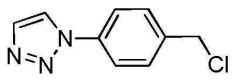
[0886] a) 에틸 1-(p-톨릴)-1H-피라졸-4-카복실레이트

[0887] 표제 화합물을 DMF (5 mL) 중에서 4-요오도톨루엔 (0.436 g, 2.0 mmol), 구리 (II) 아세테이트 일수화물 (0.02 g, 0.1 mmol), 4-에톡시카보닐 피라졸 (0.392 g, 2.80 mmol) 및 Cs_2CO_3 (1.30 g, 4 mmol)로부터 중간체 66의 단계 (a)에 기재된 바와 같이 제조하였다. 표제 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (0.11 g). LC-MS: m/z 231.3 $(M+H)^+$.

[0888] b) 에틸 1-(4-(브로모메틸)페닐)-1H-피라졸-4-카복실레이트

[0889] 환-저-플라스크를 에틸 1-(p-톨릴)-1H-피라졸-4-카복실레이트 (0.11 g, 0.48 mmol), 아세토니트릴 (4 mL), N-브로모석신이미드 (0.102 g, 0.57 mmol) 및 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴) (0.016 g, 0.1 mmol)로 채웠다. 용액을 반응이 완료될 때까지(LC-MS) 환류시켰다. 반응물을 포화 $NaHCO_3$로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.12 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 309.3 $(M+H)^+$.

[0890] 중간체 65: 1-(4-(클로로메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸

[0891] 

[0892] a) (4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)메탄올

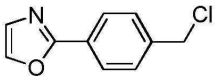
[0893] 바이알을 p-요오도벤질 알코올 (0.234 g, 1 mmol), DMSO (4 mL), L-프롤린 (0.023 g, 0.200 mmol), 구리 (I) 요오다이드 (0.019 g, 0.100 mmol), 나트륨 L-아스코르베이트 (0.040 g, 0.200 mmol), 나트륨 아지드 (0.098 g, 1.500 mmol), 트리메틸실릴-아세틸렌 (0.285 mL, 2.000 mmol), H_2O (0.5 ml) 및 칼륨 카보네이트 (0.207 g, 1.500 mmol)로 채웠다. 질소 가스를 용액을 통하여 통과시키고, 혼합물을 80℃까지 가열하였다. 반응이 완료된 경우(LC-MS), 10% 암모니아 용액을 첨가하고, 이어서, EtOAc를 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다.

합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발하여 건조시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.055 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 176.2 $(M+H)^+$.

[0894] b) 1-(4-(클로로메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸

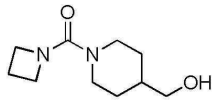
[0895] 오븐 건조된 환-저-플라스크를 (4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)메탄올 (0.11 g, 0.628 mmol) 및 CH_2Cl_2 (3 mL)로 채웠다. 하나의 액적의 DMF (약 0.05 mL), 이어서, $SOCl_2$ (0.069 mL, 0.94 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 용액을 RT으로 가온되기 전에 0℃에서 10 min 동안 유지하였다. 반응이 완료된 경우(LC-MS), 용매를 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 포화 $NaHCO_3$ 및 EtOAc에 용해시켰다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 증발시켜 표제 화합물 (0.049 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 194.2 $(M+H)^+$.

[0896] 중간체 66: 2-(4-(클로로메틸)페닐)옥사졸

[0897] 

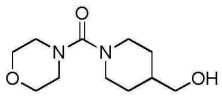
[0898] 표제 화합물을 CH_2Cl_2 (3 mL) 중에 (4-(옥사졸-2-일)페닐)메탄올 (0.13 g, 0.74 mmol), $SOCl_2$ (0.081 mL, 1.11 mmol) 및 하나의 액적의 DMF (약 0.05 mL)로부터 중간체 65의 단계 (b)에 기재된 절차에 따라서 제조하였다 (0.122 g). LC-MS: m/z 194.2 $(M+H)^+$.

[0899] 중간체 67: 아제티딘-1-일(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)메탄온

[0900] 

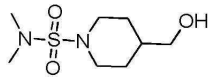
[0901] 환-저 플라스크를 피페리딘-4-일메탄올 (0.230 g, 2 mmol), 아세토니트릴 (10 mL) 및 N,N'-카보닐디이미다졸 (0.357 g, 2.200 mmol)로 채웠다. 혼합물을 RT에서 2 시간 동안 반응되게 하였다. DIPEA (0.35 mL, 2.0 mmol), 이어서, 아제티딘 (0.270 mL, 4.00 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 반응이 완료될 때까지(LC-MS) 60℃로 가열하였다. 포화 $NaHCO_3$, 염수 및 EtOAc의 1:1 혼합물을 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 증발하여 건조시켜 표제 화합물 (0.41 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 199.2 $(M+H)^+$.

[0902] 중간체 68: (4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)(모르폴리노)메탄온

[0903] 

[0904] 환-저 플라스크를 피페리딘-4-일메탄올 (0.230 g, 2 mmol), 디클로로메탄 (10 mL), Et_3N (0.5 mL, 3.6 mmol) 및 4-모르폴린카보닐 클로라이드 (0.257 mL, 2.20 mmol)로 채우고, 혼합물을 반응이 완료될 때까지(NMR) RT에서 반응되게 하였다. 혼합물을 증발하여 건조시키고, 이어서, 포화 $NaHCO_3$ 및 EtOAc를 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 표제 화합물 (0.2 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 229.3 $(M+H)^+$.

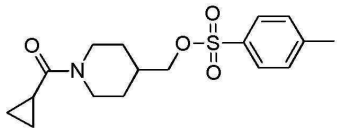
[0905] 중간체 69: 4-(하이드록시메틸)-N,N-디메틸피페리딘-1-설폰아미드

[0906] 

[0907] 환저 플라스크를 피페리딘-4-일메탄올 (0.65 g, 5.6 mmol), CH_2Cl_2 (15 mL) 및 Et_3N (1 mL, 7.2 mmol)으로 채웠

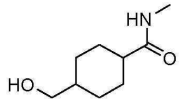
다. 디메틸설파모일 클로라이드 (0.55 mL, 5.1 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 이후에 용액을 RT으로 가온되게 하였다. 반응이 완료된 경우 (TCL), 용액을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 패드를 통해 통과시켜 표제 화합물을 황색 고체 (0.81 g)로서 수득하였다. LC-MS: m/z 223.2 $(M+H)^+$.

[0908] 중간체 70: (1-(사이클로프로판카보닐)피페리딘-4-일)메틸 4-메틸-벤젠설포네이트

[0909] 

[0910] 오븐-건조된 환저 플라스크를 피페리딘-4-일메탄올 (0.346 g, 3 mmol), CH_2Cl_2 (10 mL) 및 Et_3N (1.67 ml, 12 mmol)로 채웠다. 사이클로프로판-카보닐 클로라이드 (0.28 mL, 3.9 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 용액을 RT에서 반응되게 하였다. 아미드 형성이 완료된 경우(TCL), p-톨루엔설포닐 클로라이드 (0.858 g, 4.50 mmol)를 RT에서 첨가하였다. 반응이 완료된 경우(LC-MS), 용매를 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 포화 $NaHCO_3$ 및 EtOAc에 용해시켰다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.548 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 338.4 $(M+H)^+$.

[0911] 중간체 71: 4-(하이드록시메틸)-N-메틸사이클로헥산-1-카복스아미드

[0912] 

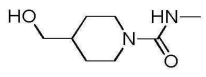
[0913] a) 메틸 4-(메틸카바모일)사이클로헥산-1-카복실레이트

[0914] 4-(메톡시카보닐) 사이클로헥산-1-카복실산 (1.2 g, 6.4 mmol)의 CH_2Cl_2 (25 mL) 중 용액에 DMF (1 액적), 이어서, $(COCl)_2$ (1.4 mL, 16.1 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 이후에 혼합물을 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 과량의 $(COCl)_2$를 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (25 ml)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. $MeNH_2$ (17 ml)를 상기 용액에 첨가하고, 이어서, 반응이 완료될 때까지 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (0.5 g)로서 수득하였다. LC-MS: m/z 200 $(M+H)^+$.

[0915] b) 4-(하이드록시메틸)-N-메틸사이클로헥산-1-카복스아미드

[0916] 메틸-4-(메틸카바모일)사이클로헥산-1-카복실레이트 (0.4 g, 2.0 mmol)의 EtOH (10 mL) 중 용액에 $NaBH_4$ (0.57 g, 20.1 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 이어서, 반응이 완료될 때까지 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 액체 (0.3 g)로서 수득하였다. LC-MS: m/z 172 $(M+H)^+$.

[0917] 중간체 72: 4-(하이드록시메틸)-N-메틸피페리딘-1-카복스아미드

[0918] 

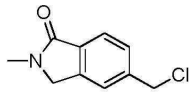
[0919] a) 에틸 1-(메틸카바모일) 피페리딘-4-카복실레이트

[0920] 에틸 피페리딘-4-카복실레이트 (10.6 g, 68.0 mmol)의 THF (25 mL) 중 용액에 Et_3N (13.7 mL, 136.1 mmol) 및 페닐 메틸카바메이트 (10.4 g, 68.0 mmol)를 첨가하고, 이어서, 80℃에서 가열하였다. 반응이 완료된 경우 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (9.8 g)로서 수득하였다. LC-MS: m/z 215 $(M+H)^+$.

[0921] b) 4-(하이드록시메틸)-N-메틸피페리딘-1-카복스아미드

[0922] 에틸 1-(메틸카바모일) 피페리딘-4-카복실레이트 (3.0 g, 14.0 mmol)의 MeOH (100 ml) 중 용액에 0℃에서 $NaBH_4$ (4.2 g, 112.0 mmol)를 첨가하고, 이어서, 반응이 완료될 때까지 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수로 켄칭하고, 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 점착성 덩어리 (1.21 g)로서 수득하였다. MS: m/z 173 $(M+H)^+$.

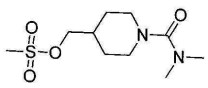
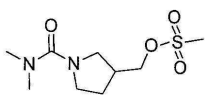
[0923] 중간체 73: 5-(클로로메틸)-2-메틸이소인돌린-1-온

[0924] 

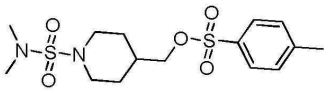
[0925] CH_2Cl_2 (150 mL) 중 5-(하이드록시메틸)-2-메틸이소인돌린-1-온 (2.5 g, 14.1 mmol)의 교반된 용액에 Et_3N (8.86 mL, 63.5 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. MsCl (1.64 mL , 21.2 mmol)을 첨가하고, 용액을 0℃에서 2 h 동안 교반하고, 이후에 RT으로 가온하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 환원시켰다. 조 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 미백색 고체 (500 mg)로서 수득하였다. LC-MS: m/z 196.1 $(M+H)^+$.

[0926] 하기 중간체를 중간체 73에 기재된 바와 같이 표에 나타낸 출발 물질로부터 제조하였다.

[0927]

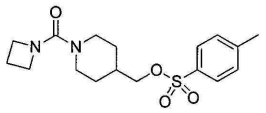
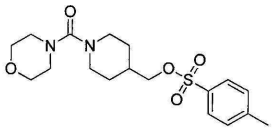
번호	구조	LC-MS	출발 물질
74		LC-MS: *m/z* 265.3 $(M+H)^+$	4-(하이드록시메틸)-*N*,*N*-디메틸-피페리딘-1-카복스아미드
75		LC-MS: *m/z* 251.3 $(M+H)^+$	3-(하이드록시메틸)-*N*,*N*-디메틸-피롤리딘-1-카복스아미드

[0928] 중간체 76: (1-(N,N-디메틸설파모일)피페리딘-4-일)메틸 4-메틸-벤젠설포네이트

[0929] 

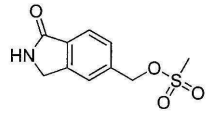
[0930] 표제 화합물을 CH_2Cl_2 (10 mL) 중에서 4-(하이드록시메틸)-N,N-디메틸피페리딘-1-설폰아미드 (0.58 g, 2.6 mmol), p-톨루엔설포닐 클로라이드 (0.572 g, 3.0 mmol) 및 Et_3N (0.545 mL, 3.91 mmol)로부터 중간체 73에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 미백색 고체 (0.44 g)로서 수득하였다. LC-MS: m/z 377.5 $(M+H)^+$.

[0931] 하기 중간체를 중간체 76에 기재된 바와 같이 표에 나타낸 출발 물질로부터 제조하였다.

번호	구조	LC-MS	출발 물질
77		LC-MS: *m/z* 353.4 $(M+H)^+$	아제티딘-1-일(4-(하이드록시-메틸)피페리딘-1-일)-메탄온
78		LC-MS: *m/z* 383.4 $(M+H)^+$	(4-(하이드록시메틸)-피페리딘-1-일)(모르폴리노)메탄온

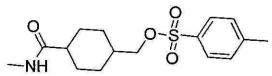
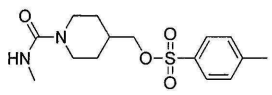
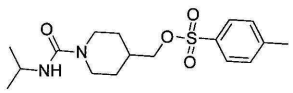
[0932]

[0933] 하기 중간체를 중간체 38에 기재된 절차에 따라서 표에 나타낸 출발 물질로부터 제조하였다.

번호	구조	LC-MS	출발 물질
79		LC-MS: *m/z* 242.1 $(M+H)^+$	5-(하이드록시메틸)이소-인돌린-1-온

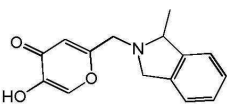
[0934]

[0935] 하기 중간체를 중간체 42에 기재된 절차에 따라서 표에 나타낸 출발 물질로부터 제조하였다.

번호	구조	LC-MS	출발 물질
80		LC-MS: *m/z* 326.3 $(M+H)^+$	4-(하이드록시메틸)-*N*-메틸사이클로헥산-1-카복스아미드
81		LC-MS: *m/z* 327.3 $(M+H)^+$	4-(하이드록시메틸)-*N*-메틸피페리딘-1-카복스아미드
82		LC-MS: *m/z* 355.3 $(M+H)^+$	4-(하이드록시메틸)-N-이소프로필피페리딘-1-카복스아미드

[0936]

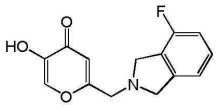
[0937] 중간체 83. 5-하이드록시-2-((1-메틸이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온

[0938] 

[0939] CH_3CN (10 mL) 중 2,3-디하이드로-1-메틸-1H-이소인돌 하이드로클로라이드 (480 mg, 2.83 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA (1.77 mL, 9.91 mmol) 및 2-(클로로메틸)-5-하이드록시-4H-피란-4-온 (453 mg, 2.83 mmol)을 RT에서

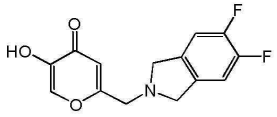
첨가하였다. 반응이 완료된 경우, 고체를 여과하고, 냉각된 CH_3CN으로 세척하였다. 표제 화합물을 핑크색 고체 (235 mg)로서 수집하였다. LC-MS: m/z: 258 $(M+H)^+$.

[0940] 중간체 84: 2-((4-플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-5-하이드록시-4H-피란-4-온

[0941] 

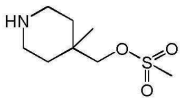
[0942] 화합물을 4-플루오로-2,3-디하이드로-1H-이소인돌 하이드로클로라이드 (2.90 g, 16.8 mmol), 2-(클로로-메틸)-5-하이드록시-4H-피란-4-온 (2.24 g, 14.0 mmol), DIPEA (5.2 ml, 29.4 mmol) 및 아세토니트릴 (50 mL)을 사용하여 중간체 83에 기재된 방법을 사용하여 제조하였다. 수율 1.0 g. LC-MS: m/z 288.6 $(M+H)^+$.

[0943] 중간체 85: 2-((5,6-디플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-5-하이드록시-4H-피란-4-온

[0944] 

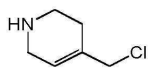
[0945] CH_3CN (100 mL) 중 2-(아미노메틸)-5-하이드록시-4H-피란-4-온 (2.35 g, 16.7 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA (23.8 mL, 136 mmol) 및 1,2-비스(브로모메틸)-4,5-디플루오로-벤젠 (5.0 g, 16.7 mmol)을 RT에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 가열하였다. 반응이 완료된 경우, 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (100 mL) 중에 교반하였다. 백색 침전된 고체를 여과하여 표제 화합물(1.10 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z: 280 $(M+H)^+$.

[0946] 중간체 86: (4-메틸피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트 트리플루오로-아세테이트

[0947] 

[0948] 3급-부틸 4-메틸-4-(((메틸설포닐)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (1.37 g, 4.46 mmol)의 DCM (17 ml) 중 용액에 0℃에서 트리플루오로아세트산 (17.2 ml, 0.22 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 30 min 동안 교반하고, 이어서, 증발하여 건조시켰다. 잔류물을 Et_2O로 2회 분쇄하여 표제 화합물을 백색 고체 (1.2 g)로서 수득하였다. LC-MS: m/z 208.2 $(M+H)^+$.

[0949] 중간체 87: 4-(클로로메틸)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 트리플루오로아세테이트

[0950] 

[0951] a) 3급-부틸-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트

[0952] 3급-부틸 4-옥소피페리딘-1-카복실레이트 (5 g, 25.1 mmol)의 THF (50 ml) 중 용액에 -78℃에서 LiHMDS (THF 중 1.0 M, 27.5 ml, 27.5 mmol)를 첨가하고, 이어서, 30 min 동안 교반하였다. 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로-메틸)설포닐) 메탄설폰아미드 (9.7 g, 27.6 mmol)의 THF (15 ml) 중 용액을 -78℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 3 h 동안 -78℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6.6 g의 표제 화합물을 흐릿한 액체로서 수득하였다.

[0953] 1H-NMR (400 MHz; DMSO-d6): δ 6.01 (d, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.55 (d, 2H), 2.38 (t, 2H), 1.40 (s, 9H).

[0954] b) 1-(3급-부틸)4-메틸 3,6-디하이드로피리딘-1,4(2H)-디카복실레이트

[0955] 3급-부틸4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트 (5.6 g, 16.8 mmol),

Et_3N (4.7 ml, 33.0 mmol)의 DMF (69 ml) 및 MeOH (52 ml) 중 혼합물에 PPh_3 (0.2 g, 1.0 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (0.1 g, 0.5 mmol)를 RT에서 질소하에 첨가하고, 이어서, CO 분위기하에 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2.0 g의 표제 화합물을 녹색을 띤 액체로서 수득하였다.

[0956] 1H-NMR (400 MHz; DMSO-d6): δ 6.85 (d, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.42 (d, 2H), 2.25 (t, 2H), 1.41 (s, 9H).

[0957] c) 3급-부틸-4-(하이드록시메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트

[0958] 1-(3급-부틸)4-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1,4(2H)-디카복실레이트 (1.7 g, 7.3 mmol)의 DCM (20 ml) 중 용액에 -78℃에서 DIBAL-H (톨루엔 중 1.0 M, 10.5 ml, 10.5 mmol)를 첨가하고, 이어서, RT에서 16 h 동안 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 1.5 g의 표제 화합물을 녹색을 띤 점성 액체로서 수득하였다. LC-MS: m/z 214 $(M+H)^+$.

[0959] d) 3급-부틸-4-(클로로메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트

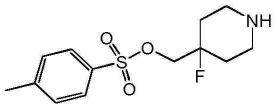
[0960] 3급-부틸-4-(하이드록시메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트 (1.3 g, 6.3 mmol)의 DCM (20 ml) 중 용액에 0℃에서 Et_3N (1.9 ml, 18.0 mmol) 및 TsCl (1.8 g, 9.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분쇄된 얼음에 붓고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1.1 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0961] 1H-NMR (400 MHz; DMSO-d6): δ 5.85 (d, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.79-3.81 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

[0962] e) 4-(클로로메틸)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 트리플루오로아세테이트

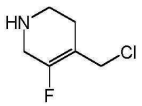
[0963] 표제 화합물을 중간체 86에 기재된 방법에 의해 3급-부틸-4-(클로로메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트 (0.10 g, 0.43 mmol), TFA (1.7 ml, 22 mmol) 및 DCM (1.6 ml)을 사용하여 제조하였다. 수율 0.076 g. LC-MS: m/z 132.0 $(M+H)^+$.

[0964] 중간체 88: (4-플루오로피페리딘-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트, 트리플루오로아세테이트

[0965] 

[0966] 표제 화합물을 중간체 86에 기재된 방법에 의해 3급-부틸 4-플루오로-4-((토실옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (0.30 g, 0.77 mmol), TFA (3 ml, 39 mmol) 및 DCM (4.5 ml)을 사용하여 제조하였다. 수율 0.264 g. LC-MS: m/z 288.6 $(M+H)^+$.

[0967] 중간체 89: 4-(클로로메틸)-5-플루오로-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 트리플루오로아세테이트

[0968] 

[0969] a) 에틸-1-벤질-5-플루오로-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-카복실레이트

[0970] 에틸-1-벤질-5-하이드록시-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-카복실레이트 (25.0 g, 84.0 mmol)의 DCM (500 ml) 중 용액에 0℃에서 DAST (33.3 ml, 252 mmol)를 첨가하고, 이어서, RT에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각된 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 9.8 g의 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다.

LC-MS: m/z 264 $(M+H)^+$.

[0971] b) 에틸-5-플루오로-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-카복실레이트

[0972] 에틸-1-벤질-5-플루오로-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-카복실레이트 (9.8 g, 37.0 mmol)의 DCE (200 ml) 중 용액에 0℃에서 1-클로로에틸 클로로포르메이트 (20.0 ml, 186 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 4 h 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각하고, MeOH (200 ml)를 첨가하고, 이어서, 1 h 동안 환류시켰다. 잔류물을 pH 7까지 Et_3N으로 중화시키고, 감압하에 농축시켰다. 조 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4.5 g의 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: m/z 174 $(M+H)^+$.

[0973] c) 1-(3급-부틸)-4-에틸-5-플루오로-3,6-디하이드로피리딘-1,4(2H)-디카복실레이트

[0974] 에틸-5-플루오로-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-카복실레이트 (4.5 g, 26.0 mmol)의 DCM (100 ml) 중 용액에 Et_3N (10.8 ml, 78.0 mmol) 및 Boc_2O (11.3 ml, 52.0 mmol)을 0℃에서 첨가하고, RT에서 16 h 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3.5 g의 표제 화합물을 황색 액체로서 수득하였다.

[0975] 1H-NMR (400 MHz; CDCl3): δ 4.27 (q, 2H), 4.12 (d, 2H), 3.48 (d, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.32 (t, 3H).

[0976] d) 3급-부틸 5-플루오로-4-(하이드록시메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트

[0977] 1-(3급-부틸)-4-에틸-5-플루오로-3,6-디하이드로피리딘-1,4(2H)-디카복실레이트 (3.5 g, 12.8 mmol)의 THF (60 ml) 중 용액에 LAH (THF 중 1.0 M, 12.8 ml, 12.8 mmol)를 -20℃에서 첨가하고, 이어서, RT에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1.2 g의 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[0978] 1H-NMR (400 MHz; DMSO-d6): δ 4.76 (t, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.38 (d, 2H), 2.13 (d, 2H), 1.40 (s, 9H).

[0979] e) 3급-부틸 4-(클로로메틸)-5-플루오로-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트

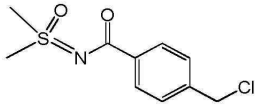
[0980] 3급-부틸-5-플루오로-4-(하이드록시메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트 (1.2 g, 5.1 mmol)의 DCM (25 ml) 중 용액에 0℃에서 Et_3N (2.1 ml, 15.0 mmol) 및 TsCl (1.4 g, 7.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16 h 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.4 g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0981] 1H-NMR (400 MHz; CDCl3): δ 4.29 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.20 (d, 2H), 1.41 (s, 9H).

[0982] f) 4-(클로로메틸)-5-플루오로-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 트리플루오로아세테이트

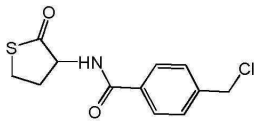
[0983] 표제 화합물을 중간체 86에 기재된 방법에 의해 3급-부틸 4-(클로로메틸)-5-플루오로-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트 (0.15 g, 0.60 mmol), TFA (2.3 ml, 30 mmol) 및 DCM (2.5 ml)을 사용하여 제조하였다. 수율 0.147 g. LC-MS: m/z 150.0 $(M+H)^+$.

[0984] 중간체 90: 4-(클로로메틸)-N-(디메틸옥시도-λ^4-설파닐리덴)- 벤즈아미드

[0985] 

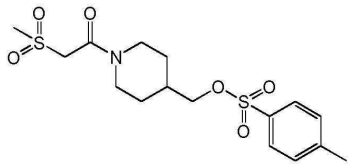
[0986] NaH (60% 분산물, 0.063 g, 1.6 mmol)의 DCM (10 ml) 중 혼합물에 질소 분위기하에 RT에서 S,S-디메틸-설폭시민 (0.15 g, 1.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 4-(클로로메틸)벤조일 클로라이드 (0.30 g, 1.6 mmol)를 첨가하고, 교반을 1 h 동안 계속하였다. 얼음물을 첨가하고, 생성물을 DCM으로 추출하였다. 유기 상을 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조시키고 증발시켜 표제 화합물 (0.236 g, 조 수율)을 수득하였다. LC-MS: m/z 246.1 $(M+H)^+$.

[0987] 중간체 91: 4-(클로로메틸)-N-(2-옥소테트라하이드로티오펜-3-일)벤즈아미드

[0988] 

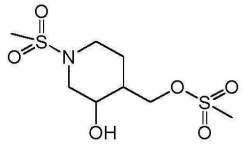
[0989] 4-(클로로메틸)벤조일 클로라이드 (0.60 g, 3.17 mmol)의 THF (8 ml) 중 용액에 DL-호모시스테인 티오락톤 하이드로클로라이드 (0.49 g, 3.17 mmol)를 질소 분위기하에 첨가하고, 혼합물을 얼음물 욕(bath)에서 냉각하였다. Et_3N (1.1 ml, 7.9 mmol)을 첨가하고, 혼합을 2 h 동안 계속하였다. THF를 증발시키고, 물을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 1 M HCl, 1 M NaOH 및 염수로 세척하고, 건조시키고 증발시켜 표제 화합물 (0.66 g, 조 수율)을 수득하였다. LC-MS: m/z 270.2 $(M+H)^+$.

[0990] 중간체 92: (1-(2-(메틸설포닐)아세틸)피페리딘-4-일)메틸 4-메틸-벤젠설포네이트

[0991] 

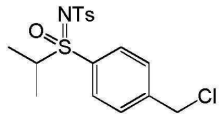
[0992] 인 펜타클로라이드 (0.232 g, 1.11 mmol)의 DCM (6 ml) 중 용액에 메탄설포닐아세트산 (0.154 g, 1.11 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30 min 동안 환류시켰다. DCM (2 ml) 중 피페리딘-4-일메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (0.200 g, 0.743 mmol)를 RT에서 첨가하고, 이어서, 혼합물을 1 h 동안 환류시켰다. 물을 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 0.5 M NaOH, 1 M HCl 및 염수로 세척하고, 건조시키고 증발시켜 표제 화합물 (0.122 g, 조 수율)을 수득하였다. LC-MS: m/z 390.4 $(M+H)^+$.

[0993] 중간체 93: (3-하이드록시-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트

[0994] 

[0995] 4-(하이드록시메틸)피페리딘-3-올 (0.070 g, 0.53 mmol)의 ACN (10 ml) 중 용액에 0℃에서 K_2CO_3 (0.15 g, 1.07 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (0.122 g, 1.07 mmol)를 ACN (1ml) 중에서 2단계로 첨가하였다. 1 ml DMF를 첨가하여 우수한 용해도를 얻었다. 반응 혼합물을 RT에서 1 h 동안 교반하고, 이어서, 증발하여 건조시켜 표제 화합물(0.10 g, 조 수율)을 수득하였다. LC-MS: m/z 288.1 $(M+1)^+$.

[0996] 중간체 94: 1-(클로로메틸)-4-(프로판-2-일설폰이미도일)벤젠 토실

[0997] 

[0998] a) 4-(이소프로필티오)벤즈알데히드

[0999] 프로판-2-티올 (3.3 g, 44.9 mmol)의 DMSO (100 ml) 중 용액에 0℃에서 K_2CO_3 (11.0 g, 80.0 mmol) 및 4-플루오로벤즈알데히드 (5.0 g, 40.0 mmol)를 첨가하고, 이어서, 100℃에서 16 h 동안 가열하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 건조시키고, 감압하에 농축하여 표제 화합물 (6.4 g)

을 수득하였다. LC-MS: m/z 181 $(M+1)^+$.

[1000] b) (4-(이소프로필티오)페닐)메탄올

[1001] 4-(이소프로필티오)벤즈알데히드 (6.4 g, 35.0 mmol)의 MeOH (120 ml) 중 용액에 $NaBH_4$ (2.0 g, 53.0 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 이어서, RT에서 2 h 동안 교반하였다. 반응물을 얼음 냉수로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 감압하에 농축하여 표제 화합물 (5.5 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 183 $(M+1)^+$.

[1002] c) (4-(클로로메틸)페닐)(이소프로필)설판

[1003] (4-(이소프로필티오)페닐)메탄올 (5.5 g, 30.0 mmol)의 무수 DCM (100 ml) 중 용액에 0℃에서 $SOCl_2$ (3.8 g, 33.0 mmol)를 첨가하고, 이어서, RT에서 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 $NaHCO_3$ 수용액으로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 건조시키고, 감압하에 농축하여 표제 화합물 (5.7 g)을 수득하였다.

[1004] 1H-NMR (400 MHz; DMSO-d6): 7.36 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.38-3.41 (m, 1H), 1.30 (d, 6H).

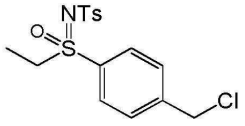
[1005] d) N-((4-(클로로메틸)페닐)이소프로필)-λ^4-설파닐리덴)-4-메틸벤젠-설폰아미드

[1006] (4-(클로로메틸)페닐)(이소프로필)설판 (5.7 g, 28.0 mmol)의 ACN (100 ml) 중 용액에 4-메틸벤젠설폰아미드 (4.8 g, 28.0 mmol), 요오도-벤젠 디아세테이트 (14.4 g, 44.0 mmol) 및 Fe (III) 아세틸아세토네이트 (0.7 g, 1.9 mmol)를 RT에서 첨가하고, 이어서, 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(8.5 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 370 $(M+1)^+$.

[1007] e) 1-(클로로메틸)-4-(프로판-2-일설폰이미도일)벤젠 토실

[1008] N-((4-(클로로메틸)페닐)이소프로필)-λ^4-설파닐리덴)-4-메틸벤젠설폰아미드 (8.0 g, 21.0 mmol)의 DCM (150 ml) 중 용액에 m-CPBA (물 중 70%, 11.1 g, 65.0 mmol), K_2CO_3 (11.5 g, 84.0 mmol)를 첨가하고, 이어서, RT에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 수용액으로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 조 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.1 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 384 $(M+1)^+$.

[1009] 중간체 95: N-((4-(클로로메틸)페닐)(에틸)(옥소)-λ^4-설파닐리덴)-4-메틸벤젠설폰아미드

[1010] 

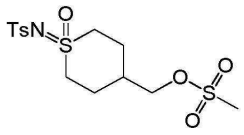
[1011] a) N-((4-(클로로메틸)페닐)(에틸)-λ^4-설파닐리덴)-4-메틸벤젠-설폰아미드

[1012] 표제 화합물을 중간체 94의 단계 (d)에 기재된 방법에 의해 (4-(클로로메틸)페닐)-(에틸)설판 (11.0 g, 59.1 mmol) 및 4-메틸벤젠설폰아미드 (10.0 g, 59.1 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수율 14.8 g. LC-MS: m/z 356 $(M+1)^+$.

[1013] b) N-((4-(클로로메틸)페닐)(에틸)(옥소)-λ^4-설파닐리덴)-4-메틸벤젠-설폰아미드

[1014] 표제 화합물을 중간체 94의 단계 (e)에 기재된 방법에 의해 N-((4-(클로로메틸)페닐)(에틸)-λ^4-설파닐리덴)-4-메틸벤젠설폰아미드 (14.5 g, 40.0 mmol) 및 m-CPBA (물 중 70%, 14.0 g, 80.0 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수율: 7.1 g. LC-MS: m/z 372 $(M+H)^+$.

[1015] 중간체 96: 1-옥시도-1-(토실이미노)테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸 메탄설포네이트

[1016] 

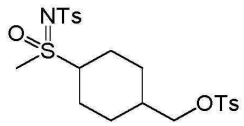
[1017] a) [1-({[(4-메틸페닐)설포닐]옥시}이미노)헥사하이드로-1λ^4-티오피란-4-일]-메틸 메탄설포네이트

[1018] 표제 화합물을 중간체 94의 단계 (d)에 기재된 방법에 의해 (테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸 메탄설포네이트 (2.1 g, 10.0 mmol), 4-메틸벤젠설폰아미드 (2.56 g, 15.0 mmol), 요오도벤젠 디아세테이트 (5.12 g, 16.0 mmol) 및 Fe (III) 아세틸아세토네이트 (0.25g, 0.7 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수율 0.94 g. LCMS: m/z 380.1 $(M+1)^+$.

[1019] b) (1-옥시도-1-(토실이미노)테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸 메탄-설포네이트

[1020] 표제 화합물을 중간체 94의 단계 (e)에 기재된 방법에 의해 [1-({[(4-메틸페닐)설포닐]옥시}이미노)헥사하이드로-1λ^4-티오피란-4-일]메틸 메탄설포네이트 (0.86 g, 2.27 mmol), m-CPBA (물 중 77%, 1.0 g, 4.5 mmol) 및 K_2CO_3 (0.94 g, 6.8 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수율: 0.31 g. LC-MS: m/z 396.1 $[M+H]^+$.

[1021] 중간체 97: (4-(S-메틸-N-토실설폰이미도일)사이클로헥실)메틸-4-메틸벤젠설포네이트

[1022] 

[1023] a) (4-(메틸티오)사이클로헥실)메탄올

[1024] 메틸-4-(메틸티오)사이클로헥산-1-카복실레이트 (6.0 g, 31.9 mmol)의 THF (100 ml) 중 용액에 $LiBH_4$ (THF 중 2.0 M, 40 ml, 95.7 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16 h 동안 교반하였다. 반응물을 NH_4Cl 수용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율 4.0 g. MS: m/z 161 $(M+H)^+$.

[1025] b) (4-(메틸티오)사이클로헥실)메틸-4-메틸벤젠설포네이트

[1026] (4-(메틸티오)사이클로헥실)메탄올 (4.0 g, 29.3 mmol)의 DCM (50 ml) 중 용액에 Et_3N (12 ml, 87.9 mmol) 및 TsCl (8.4 g, 44.0 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16 h 동안 교반하였다. 반응물을 냉수로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율 7.5 g.

[1027] 1H-NMR (400 MHz; DMSO-d6): δ 7.78 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 3.83 (d, 2H), 2.89-2.90 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.60 (q, 4H), 1.58 (s, 1H), 1.41 (q, 2H), 1.33 (q, 2H).

[1028] c) (4-(S-메틸-N-토실설핀이미도일)사이클로헥실)메틸-4-메틸벤젠-설포네이트

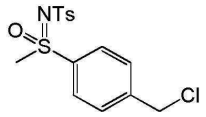
[1029] 표제 화합물을 중간체 94의 단계 (d)에 기재된 방법에 의해 (4-(메틸티오)사이클로헥실)메틸-4-메틸벤젠설포네이트 (5.0 g, 15.9 mmol), 4-메틸벤젠설폰아미드 (4.0 g, 23.8 mmol), 요오도벤젠 디아세테이트 (8.2 g, 25.4 mmol) 및 Fe (III)아세틸아세토네이트 (0.36 g, 1.1 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수율 2.5 g. LC-MS: m/z 484 $(M+H)^+$.

[1030] d) (4-(S-메틸-N-토실설폰이미도일)사이클로헥실)메틸-4-메틸벤젠-설포네이트

[1031] (4-(S-메틸-N-토실설핀이미도일)사이클로헥실)메틸-4-메틸-벤젠설포네이트 (1.5 g, 3.1 mmol)의 에탄올 : ACN (1:3) (20 ml) 중 용액에 H_2O_2 (물 중 30%, 0.8 ml, 6.8 mmol) 및 K_2CO_3 (2.5 g, 18.8 mmol)를 0℃에서 첨가하

였다. 반응 혼합물을 RT에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 조 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: m/z 498 $(M+H)^+$.

[1032] 중간체 98: N-((4-(클로로메틸)페닐)(메틸)(옥소)-λ^4-설파닐리덴)-4-메틸벤젠설폰아미드

[1033] 

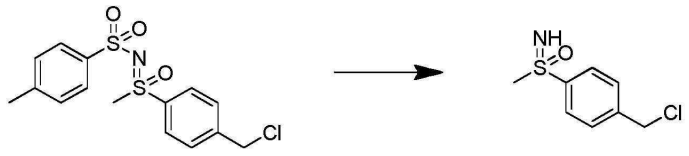
[1034] a) N-((4-(클로로메틸)페닐)메틸)-λ^4-설파닐리덴)-4-메틸벤젠-설폰아미드

[1035] 표제 화합물을 중간체 94의 단계 (d)에 기재된 방법에 의해 4-(메틸티오)벤질 클로라이드 (2.5 g, 14.5 mmol), 4-메틸-벤젠설폰아미드 (3.7 g, 21.7 mmol), 요오도벤젠 디아세테이트 (7.5 g, 23.1 mmol) 및 Fe (III) 아세틸아세토네이트 (0.36g, 1.0 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 수율 3.3 g. LC-MS: m/z 342.1 $(M+1)^+$.

[1036] b) N-((4-(클로로메틸)페닐)(메틸)(옥소)-λ^4-설파닐리덴)-4-메틸-벤젠설폰아미드

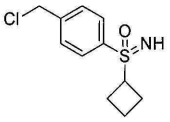
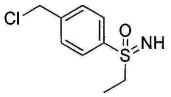
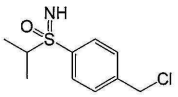
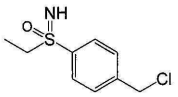
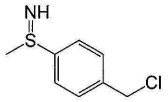
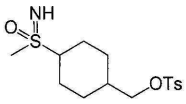
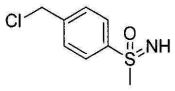
[1037] 표제 화합물을 중간체 94의 단계 (e)에 기재된 방법에 의해 N-((4-(클로로메틸)페닐)메틸)-λ^4-설파닐리덴)-4-메틸벤젠설폰아미드 (3.3 g, 9.7 mmol), m-CPBA (물 중 77%, 4.37 g, 19.5 mmol) 및 K_2CO_3 (4.0 g, 29 mmol)으로부터 출발하여 제조하였다. 수율 3.0 g (백색 고체). LC-MS: m/z 358.1 $(M+H)^+$.

[1038] 중간체-99: 1-(클로로메틸)-4-(S-메틸설폰이미도일)벤젠

[1039] 

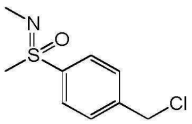
[1040] 1-(클로로메틸)-4-(메틸설폰이미도일)벤젠 토실 (0.70 g, 1.95 mmol)의 황산 (3.0 ml) 중 용액을 RT에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 붓고, 2 M NaOH 용액을 사용하여 염기성화시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: m/z 205.9 $(M+H)^+$

[1041] 하기 중간체를 중간체 99에 기재된 절차에 따라서 표에 나타낸 출발 물질로부터 제조하였다.

번호	구조	LC-MS	출발 물질
100		LC-MS: *m/z* 244.4 $(M+H)^+$	1-(클로로메틸)-4-(S-사이클로부틸-N-(p-톨릴설포닐)설폭시민)벤젠
101		LC-MS: *m/z* 218.7 $(M+H)^+$	1-(클로로메틸)-4-(에틸설폰-이미도일)벤젠 토실
102		LC-MS: *m/z* 233.2 $(M+H)^+$	1-(클로로메틸)-4-(프로판-2-일-설폰이미도일)벤젠 토실
103		LC-MS: m/z 219.1 $(M+H)^+$	N-((4-(클로로메틸)페닐)(에틸)-(옥소)-λ4-설파닐리덴)-4-메틸-벤젠설폰아미드
104		LC-MS: m/z 189.0 $(M+H)^+$	N-((4-(클로로메틸)페닐)메틸)-λ4-설파닐리덴)-4-메틸-벤젠설폰아미드
105		LC-MS: m/z 346.7 $(M+H)^+$	(4-(S-메틸-N-토실설폰이미도일)-사이클로헥실)메틸-4-메틸벤젠-설포네이트
106		LC-MS: *m/z* 205.9 $(M+H)^+$	N-((4-(클로로메틸)페닐)(메틸)-(옥소)-λ4-설파닐리덴)-4-메틸벤젠설폰아미드

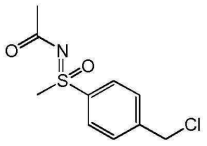
[1042]

[1043] 중간체 107: 1-(클로로메틸)-4-(N,S-디메틸설폰이미도일)벤젠

[1044] 

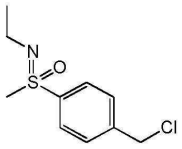
[1045] 1-(클로로메틸)-4-(S-메틸설폰이미도일)벤젠 (중간체 107) (0.038 g, 0.18 mmol)의 DCM (4 ml) 중 용액에 질소 분위기하에 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 (0.041 g, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 5 h 동안 교반하였다. 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고, 여과하고, 증발하여 건조시켜 표제 화합물(수율 0.025 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 218.2 $(M+1)^+$.

[1046] 중간체 108: 1-(클로로메틸)-4-(N-아세틸-S-메틸설폰이미도일)벤젠

[1047] 

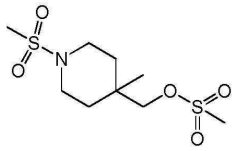
[1048] 1-(클로로메틸)-4-(S-메틸설폰이미도일)벤젠 (중간체 106) (0.097 g, 0.47 mmol)의 DCM (5 ml) 중 용액에 질소 분위기하에 Et_3N (0.072 g, 0.71 mmol)을 첨가하고, 이어서, 0℃로 냉각하였다. 아세틸 클로라이드 (0.037 g, 0.047 mmol)를 첨가하고, 이어서, 0℃에서 3 h 동안 교반하였다. 반응물을 냉수로 켄칭하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 0.5 M HCl, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 증발하여 건조시켜 표제 화합물(수율 0.162 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 246.1 $(M+1)^+$.

[1049] 중간체 109: 1-(클로로메틸)-4-(N-에틸-S-메틸설폰이미도일)벤젠

[1050] 

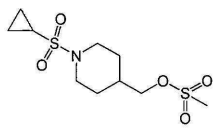
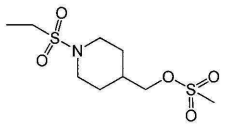
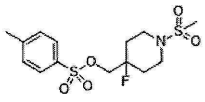
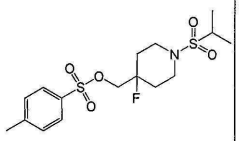
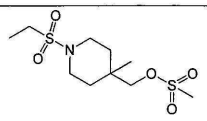
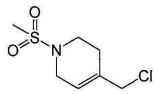
[1051] 중간체 108 (0.109 g, 0.44 mmol)의 DCM (3 ml) 중 용액에 질소 분위기하에 0℃에서 보란-메틸 설파이드 착물 (0.067 g, 0.89 mmol)을 첨가하고, 이어서, 4 h 동안 교반하였다. MeOH (1 ml) 및 물 (2 ml)을 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고, 여과하고, 증발하여 건조시켜 표제 화합물(수율 0.055 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 232.1 $(M+1)^+$.

[1052] 중간체 110: (4-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트

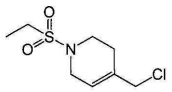
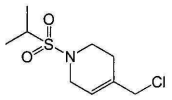
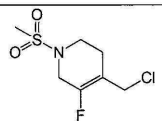
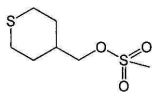
[1053] 

[1054] (4-메틸피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트 트리플루오로-아세테이트 (중간체 86) (0.40 g, 1.24 mmol)의 DCM (25 ml) 중 현탁액에 Et_3N (0.52 ml, 3.73 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (0.096 ml, 1.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 교반하였다. 반응이 완료된 경우, EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 포화 $NaHCO_3$, 0.5 M HCl 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고, 증발하여 건조시켜 표제 화합물(0.25 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 286.2 $(M+1)^+$.

[1055] 하기 중간체를 표에 나타낸 출발 물질로부터 중간체 110에 기재된 절차에 따라서 제조하였다.

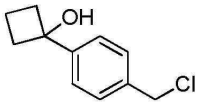
번호	구조	LC-MS	출발 물질
111		LC-MS: m/z 298.3 (M+H)+	사이클로프로판설포닐 클로라이드; 피페리딘-4-일메틸 메탄-설포네이트, 트리플루오로아세테이트
112		LC-MS: m/z 286.3 (M+H)+.	에탄설포닐 클로라이드; 피페리딘-4-일메틸 메탄-설포네이트, 트리플루오로아세테이트
113		LC-MS: m/z 366.1 (M+H)+	메탄설포닐 클로라이드, 중간체 88
114		LC-MS: m/z 394.7 (M+1)+	이소프로필설포닐 클로라이드, 중간체 88
115		LC-MS: m/z 300.3 (M+1)+	에탄설포닐 클로라이드, 중간체 86
116		LC-MS: m/z 210.1 (M+1)+	메탄설포닐 클로라이드, 3 급-부틸-4-(클로로메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-카복실레이트

[1056]

117		LC-MS: m/z 224.2 (M+1)+	에탄설포닐 클로라이드, 3 급-부틸-4-(클로로메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-카복실레이트
118		LC-MS: m/z 238.1 (M+1)+	이소프로필설포닐 클로라이드, 3 급-부틸-4-(클로로메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-카복실레이트
119		LC-MS: m/z 228.0 (M+1)+	메탄설포닐 클로라이드, 중간체 89
120		LC-MS: m/z 211.1 (M+1) +	(테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메탄올

[1057]

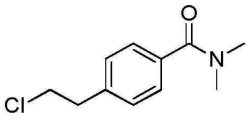
[1058] 중간체 121: 1-(4-(클로로메틸)페닐)사이클로부탄올

[1059] 

[1060] THF (50 mL) 중 4-브로모벤질 클로라이드 (5.0 g, 24.3 mmol)의 교반된 용액에 n-BuLi (18 ml, 29.2 mmol) 및 사이클로부탄온 (2.2 ml, 29.2 mmol)을 -78℃에서 첨가하고, 이어서, 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.2 g)을 수득하였다.

[1061] ^{1}H NMR (클로로포름-d): δ 7.50 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.33-2.41 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 1H). LC-MS: *m/z* 179 [(M-H_2O) +H]$^+$

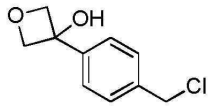
[1062] 중간체 122: 4-(2-클로로에틸)-N,N-디메틸벤즈아미드

[1063] 

[1064] DMF (6 ml) 중 p-(베타-클로로에틸)벤조산 (0.554 g, 3 mmol), 디메틸아민 하이드로클로라이드 (0.306 g, 3.75 mmol) 및 트리에틸아민 (2.4 ml, 17.22 mmol)의 빙냉 혼합물에 1-프로판포스폰산 사이클릭 무수물 (EtOAc 중 50%, 2.4 mL, 4.07 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 반응이 완료될 때까지(LC-MS로 분석함) RT에서 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하여 표제 화합물 (0.583 g)을 수득하였다.

[1065] ^{1}HNMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 7.36-7.41 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.11 (br s, 3H), 3.09 (t, 2H), 2.99 (br s, 3H); LC-MS: *m/z* 212.1 $(M+H)^+$.

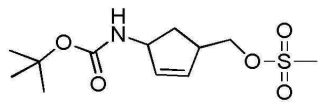
[1066] 중간체 123: 3-(4-(클로로메틸)페닐)옥세탄-3-올

[1067] 

[1068] THF (110 mL) 중 4-브로모벤질 클로라이드 (7 g, 34.06 mmol)의 교반된 용액에 n-BuLi (2.2 M, 18.60 mL, 40.87 mmol) 및 3-옥세탄온 (2.94 g, 40.87 mmol)을 -78℃에서 첨가하고, 이어서, 1.5 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.21 g)을 수득하였다.

[1069] ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 7.68 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 6.36 (bs, 1H), 4.75-4.77 (m, 4H), 4.66 (d, 2H); LC-MS *m/z* 181 $[(M-H_2O)+H]^+$

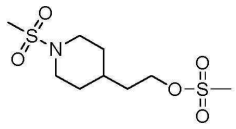
[1070] 중간체 124: 시스-(4-((3급-부톡시카보닐)-아미노)사이클로펜트-2-엔-1-일)-메틸 메탄설포네이트

[1071] 

[1072] 시스-3급-부틸 (4-(하이드록시메틸)사이클로펜트-2-엔-1-일)카바메이트 (1.0 g, 4.69 mmol) 및 트리에틸아민 (1.0 ml, 7.17 mmol)의 DCM (20 ml) 중 빙냉 용액에 DCM (2 ml) 중 메탄설포닐 클로라이드 (0.5 ml, 6.46 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 반응이 완료될 때까지(LC-MS로 분석함) 5 내지 20℃에서 교반하였다. 혼합물을 물, 및 포화 NH_4Cl 용액으로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하여 표제 화합물(1.36 g)을 수득하였다.

[1073] ^{1}HNMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 5.77-5.86 (m, 2H), 4.50-4.85 (m, 2H), 4.12-4.23 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.98-3.07 (m, 1H), 2.59 (dt, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (dt, 1H).

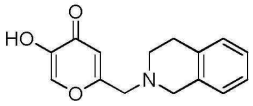
[1074] 중간체 125: 2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에틸 메탄설포네이트

[1075] 

[1076] 4-피페리딘 에탄올 (1.0 g, 7.74 mol) 및 칼륨 카보네이트 (3.53 g, 25.5 mmol)의 무수 ACN (20 ml) 중 혼합물에 메탄설포닐 클로라이드 (1.5 ml, 19.38 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 반응이 완료될 때까지(LC-MS로 분석함) RT에서 교반하였다. 혼합물을 물로 붓고, 밤새 교반하였다. 침전된 생성물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물 (1.06 g)을 수득하였다.

[1077] ^{1}H NMR (클로로포름-d): δ 4.30 (t, 2H), 3.78-3.86 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.66 (td, 2H), 1.81-1.88 (m, 2H), 1.74 (q, 2H), 1.56-1.68 (m, 1H), 1.30-1.42 (m, 2H).

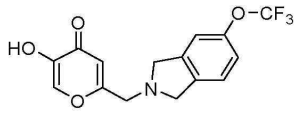
[1078] 중간체 126: 2-{[3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]메틸}-5-하이드록시-4H-피란-4-온

[1079] 

[1080] 아세토니트릴 (50 mL) 중 2-(클로로메틸)-5-하이드록시-4H-피란-4-온 (5.0 g, 158.0 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA (15.0 mL, 94.92 mmol) 및 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀렌 (5.05 g, 37.96 mmol)을 RT에서 첨가하고, 이어서, 16 h 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, EtOAc로 세척하고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물 (2.6 g)을 수득하였다.

[1081] ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.06 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.0-7.11 (m, 4H), 6.40 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.81-2.84 (m, 1H), 2.74-2.76 (m, 2H). LC-MS *m/z* 258.2 $(M+H)^+$

[1082] 중간체 127: 5-하이드록시-2-((5-(트리플루오로메톡시)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온

[1083] 

[1084] a) 3급-부틸-5-(((메틸티오)카보노티오일)옥시)이소인돌린-2-카복실레이트

[1085] 3급-부틸-5-하이드록시이소인돌린-2-카복실레이트 (3.0 g, 12.7 mmol)의 DMF (60 ml) 중 용액에 NaH (광유 중 60%, 0.8 g, 19.1 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 이어서, 30 min 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 CS_2 (1.0 ml, 16.5 mmol)를 첨가하고, 이어서, 1 h 동안 교반하였다. MeI (1.1 ml, 16.5 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 이어서, RT에서 16 h 동안 교반하였다. 반응물을 냉수로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 표제 화합물(4.4 g)을 수득하였다.

[1086] ^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7.39 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.5 (d, 4H), 2.68 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); LC-MS: *m/z* 324 $(M-H)^+$.

[1087] b) 5-(트리플루오로메톡시)이소인돌린

[1088] 3급-부틸-5-(((메틸티오)카보노티오일)옥시)이소인돌린-2-카복실레이트 (4.4 g, 13.5 mmol)의 수소-플루오라이드 피리딘 착물 (31.0 ml, 108.0 mmol) 중 용액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인 (11.6 g, 40.6 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 이어서, RT에서 16 h 동안 교반하였다. 반응물을 냉수로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.3 g)을 수득하였다.

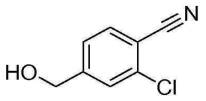
[1089] ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ 9.36 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.53 (d, 4H); LC-MS: *m/z* 204 $(M+H)^+$.

[1090] c) 5-하이드록시-2-((5-(트리플루오로메톡시)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온

[1091] 2-(클로로메틸)-5-하이드록시-4H-피란-4-온 (0.788 g, 4.9 mmol)의 디옥산 (20 ml) 중 용액에 5-(트리플루오로메톡시)이소인돌린 (1.0 g, 4.9 mmol) 및 DIPEA (4.5 ml, 24.5 mmol)를 RT에서 첨가하고, 이어서, 80℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응물을 감압하에 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.4 g)을 수득하였다.

[1092] ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ 9.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.96 (d, 4H), 3.7 (s, 2H); MS: *m/z* 328 $(M+H)^+$.

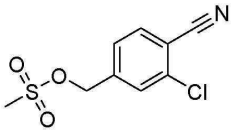
[1093] 중간체 128: 2-클로로-4-(하이드록시메틸)벤조니트릴

[1094] 

[1095] 2-클로로-4-포밀벤조니트릴 (0.25 g, 1.510 mmol)의 THF (15 ml) 중 용액에 나트륨 보로하이드라이드 (0.228 g, 6.04 mmol)를 5 배치에서 15 min 내에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 15 min 동안 가열하였다. 혼합물을 빙-욕에서 냉각하고, 포화 NH_4Cl 용액 (5 ml)을 상기 용액에 첨가하고, 이어서, EtOAc (10 ml)를 첨가하였다. 수득한 혼합물을 5 mm 층의 Celite®를 통해 여과하였다. Celite®를 EtOAc (10ml)로 세척하고, 합한 유기 층을 NH_4Cl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(0.12 g)을 수득하였다.

[1096] ^{1}H NMR (400 MHz, **클로로포름-*d***) δ ppm 7.66 (d, 1 H), 7.54 - 7.56 (m, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.78 (s, 2 H).

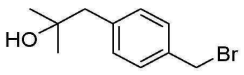
[1097] 중간체 129: 3-클로로-4-시아노벤질 메탄설포네이트

[1098] 

[1099] 2-클로로-4-(하이드록시메틸)벤조니트릴 (0.119 g, 0.710 mmol) 및 트리에틸아민 (0.109 ml, 0.781 mmol)의 DCM (2 ml) 중 용액에 0 내지 5℃에서 DCM (2 ml)중 메탄설포닐 클로라이드 (0.060 ml, 0.781 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 1 h 동안 교반하였다. 물 (15 ml)을 첨가하고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(0.12 g)을 수득하였다.

[1100] ^{1}H NMR (400 MHz, **클로로포름-*d***) δ ppm 7.72 (d, 1 H), 7.51 - 7.64 (m, 1 H), 7.33 - 7.49 (m, 1 H), 3.08 (s, 3 H).

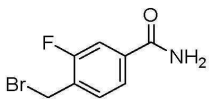
[1101] 중간체 130: 1-(4-(브로모메틸)페닐)-2-메틸프로판-2-올

[1102] 

[1103] 메틸 2-(4-(브로모메틸)페닐)아세테이트 (1 g, 4.11 mmol)의 THF (10 ml) 중 용액에 -78℃에서 3 M 메틸마그네슘 브로마이드 용액 (3.93 ml, 11.79 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2 h 동안, 0℃에서 4 h 동안 및 RT에서 16 h 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl 용액 및 물을 첨가하고, 수성 층을 Et_2O로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(0.81 g)을 수득하였다.

[1104] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.29 - 7.35 (m, 2 H), 7.15 - 7.23 (m, 2 H), 4.67 - 4.75 (m, 2 H), 2.63 - 2.65 (m, 2 H), 1.05 (s, 6 H).

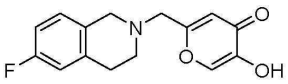
[1105] 중간체 131: 4-(브로모메틸)-3-플루오로벤즈아미드

[1106] 

[1107] 4-(브로모메틸)-3-플루오로벤조니트릴 (1 g, 4.67 mmol) 및 물 (0.185 ml, 10.28 mmol)의 현탁액에 황산 (4.58 ml, 93 mmol)을 첨가하고, 이어서, 100℃에서 1 h 동안 교반하고, 50℃으로 냉각하고, 얼음 위로 부었다. 혼합

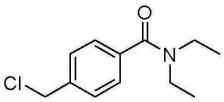
물을 교반하고, 침전된 물질을 여과하고, 물로 세척하고, 진공-오븐에서 40℃에서 16 h 동안 건조시켜 표제 화합물 (0.94 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 232.0 $(M+H)^+$.

[1108] 중간체 132: 2-((6-플루오로-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-5-하이드록시-4H-피란-4-온

[1109] 

[1110] 6-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 (0.301 g, 1.993 mmol) 및 2-(클로로메틸)-5-하이드록시-4H-피란-4-온 (0.32 g, 1.993 mmol)의 1,2-디클로로에탄 (5 ml) 중 용액에 0℃에서 TEA (0.972 ml, 6.98 mmol)를 적가하였다. 용액을 60℃에서 3 h 동안 교반하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(70 mg)을 수득하였다. LC-MS: m/z 276.2 $(M+H)^+$.

[1111] 중간체 133: 4-(클로로메틸)-N,N-디에틸벤즈아미드

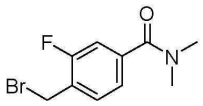
[1112] 

[1113] 나트륨 하이드라이드 (0.099 g, 2.476 mmol) 및 4-(클로로메틸)-벤즈아미드 (0.14 g, 0.825 mmol)의 DMF (3 ml) 중 현탁액에 DMF (2 ml) 중 요오도에탄 (0.664 ml, 8.25 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 3 h 동안 교반하고, 물로 켄칭하여 침전물을 형성하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물 (0.14g)을 수득한다.

^{1}H NMR (400 MHz, **클로로포름-*d***)

[1114] δ ppm 7.28 - 7.44 (m, 4 H), 4.42 - 4.64 (m, 2 H), 3.38 - 3.62 (m, 2 H), 3.15 - 3.38 (m, 2 H), 1.05 - 1.30 (m, 6 H).

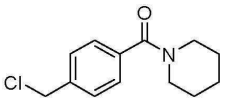
[1115] 중간체 134: 4-(브로모메틸)-3-플루오로-N,N-디메틸벤즈아미드

[1116] 

[1117] 4-(브로모메틸)-3-플루오로벤즈아미드 (0.2 g, 0.862 mmol) 및 NaH (0.103 g, 2.59 mmol)의 DMF (1 ml) 중 용액에 0℃에서 DMF (2 ml) 중 요오도메탄 (0.537 ml, 8.62 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1 h 동안 교반하고, 얼음에 부었다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.10 g)을 수득하였다.

[1118] ^{1}H NMR (400 MHz, **클로로포름-*d***) δ ppm 7.39 (t, 1 H), 7.08 - 7.17 (m, 2 H), 4.38 - 4.51 (m, 2 H), 3.10 (br s, 3 H), 2.99 (br s, 3 H).

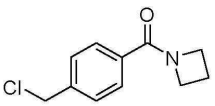
[1119] 중간체 135: (4-(클로로메틸)페닐)(피페리딘-1-일)메탄온

[1120] 

[1121] 4-(클로로메틸)벤조일 클로라이드 (0.88 g, 4.66 mmol) 및 피페리딘 하이드로클로라이드 (0.566 g, 4.66 mmol)의 DCM (10 ml) 중 현탁액에 0℃에서 트리에틸아민 (1.363 ml, 9.78 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1 h 동안 및 20℃에서 1 h 동안 교반하고, 1M NaOH, 1M HCl, 염수 및 물로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(0.98 g)을 수득하였다.

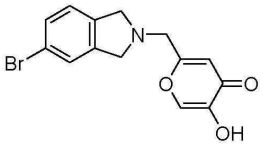
[1122] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 - 7.52 (m, 2 H), 7.35 - 7.41 (m, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 3.25 (br s, 2 H), 1.37 - 1.65 (m, 8 H).

[1123] 중간체 136: 아제티딘-1-일(4-(클로로메틸)페닐)메탄온

[1124] 

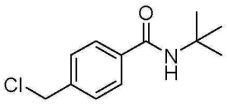
[1125] 4-(클로로메틸)벤조일 클로라이드 (2.1 g, 9.22 mmol) 및 아제티딘 하이드로클로라이드 (0.863 g, 9.22 mmol)의 DCM (20 ml) 중 현탁액에 0℃에서 트리에틸아민 (2.70 ml, 19.36 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1 h 동안 교반하고, 1M NaOH, 1M HCl, 염수 및 물로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(1.52g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 210.1 $(M+H)^+$.

[1126] 중간체 137: 2-((5-브로모이소인돌린-2-일)메틸)-5-하이드록시-4H-피란-4-온

[1127] 

[1128] 5-브로모이소인돌린 (1.21g, 6.11 mmol) 및 2-(클로로메틸)-5-하이드록시-4H-피란-4-온 (0.981 g, 6.11 mmol)의 DMF (10 ml) 중 용액에 0℃에서 DIPEA (2.66 ml, 15.27 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2.5 h 동안 교반하고, 얼음에 부었다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.22 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 322.2 $(M+H)^+$.

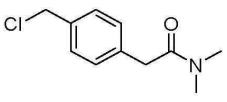
[1129] 중간체 138: N-(3급-부틸)-4-(클로로메틸)벤즈아미드

[1130] 

[1131] 4-(브로모메틸)페닐아세트산 (0.82 g, 3.72 mmol) 및 옥살릴 클로라이드 (1.351 ml, 18.60 mmol)의 현탁액에 하나의 액적의 DMF를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 16 h 동안 교반하였다. 과량의 옥살릴 클로라이드를 증발시켰다. DCM (15 ml) 및 2-메틸프로판-2-아민 하이드로클로라이드 (0.408 g, 3.72 mmol)를 첨가하고, 이어서, DIPEA (1.620 ml, 9.30 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1 h 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 층을 분리시켰다. 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 1M NaOH, 1M HCl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(0.85 g)을 수득하였다.

[1132] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.76 - 7.78 (m, 2 H), 7.47 - 7.50 (m, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 1.37 (s, 9 H).

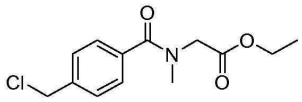
[1133] 중간체 139: 2-(4-(클로로메틸)페닐)-N,N-디메틸아세트아미드

[1134] 

[1135] 4-(브로모메틸)페닐아세트산 (2 g, 8.73 mmol) 및 옥살릴 클로라이드 (3 ml, 34.9 mmol)의 현탁액에 하나의 액적의 DMF를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 16 h 동안 교반하였다. 과량의 옥살릴 클로라이드를 증발시켰다. DCM (20 ml) 및 디메틸아민 하이드로클로라이드 (0.783 g, 9.60 mmol)를 첨가하고, 이어서, 트리에틸아민 (2.74 ml, 19.64 mmol)을 DCM (5 ml) 중에서 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 3.5 h 동안 교반하였다. 물 (20 ml)을 첨가하고, 층을 분리시켰다. 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 1M NaOH, 1M HCl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(0.64 g)을 수득하였

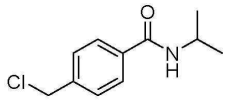
다. LC-MS: m/z 212.2 $(M+H)^+$.

[1136] 중간체 140: 에틸 2-(4-(클로로메틸)-N-메틸벤즈아미도)아세테이트

[1137] 

[1138] 알파-브로모-p-톨루산 (1 g, 4.65 mmol) 및 옥살릴 클로라이드 (1.35 ml, 18.60 mmol)의 현탁액에 하나의 액적의 DMF를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 16 h 동안 교반하였다. 과량의 옥살릴 클로라이드를 증발시켰다. DCM (40 ml) 및 사르코신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드 (0.714 g, 4.65 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DIPEA (2.03 ml, 11.63 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 1 h 동안 교반하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(0.14 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 270.2 $(M+H)^+$.

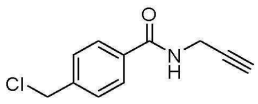
[1139] 중간체 141: 4-(클로로메틸)-N-이소프로필벤즈아미드

[1140] 

[1141] 프로판-2-아민 하이드로클로라이드 (0.531 g, 5.55 mmol) 및 4-(클로로메틸)벤조일 클로라이드 (1 g, 5.29 mmol)의 DCM (20 ml) 중 현탁액에 TEA (1.659 ml, 11.90 mmol)를 5℃하에 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 min 동안 교반하였다. 물을 혼합물에 첨가하고, 층을 분리시키고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 1M NaOH, 1M HCl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(1.05 g)을 수득하였다.

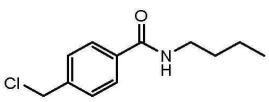
[1142] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (br d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.81 - 7.87 (m, 2 H), 7.48 - 7.53 (m, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 4.09 (dt, J=7.7, 6.6 Hz, 1 H), 1.16 (d, J=6.6 Hz, 6 H).

[1143] 중간체 142: 4-(클로로메틸)-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드

[1144] 

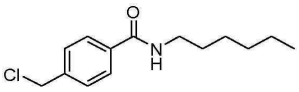
[1145] 프로프-2-인-1-아민 하이드로클로라이드 (0.508 g, 5.55 mmol) 및 4-(클로로메틸)벤조일 클로라이드 (1 g, 5.29 mmol)의 DCM (20 ml) 중 현탁액에 TEA (1.659 ml, 11.90 mmol)를 5℃하에 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 45 min 동안 교반하였다. 물을 혼합물에 첨가하고, 층을 분리시키고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 1M NaOH, 1M HCl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(0.82 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 208.1 $(M+H)^+$.

[1146] 중간체 143: N-부틸-4-(클로로메틸)벤즈아미드

[1147] 

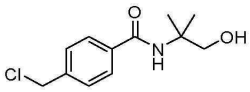
[1148] 부탄-1-아민 하이드로클로라이드 (0.609 g, 5.55 mmol) 및 4-(클로로메틸)벤조일 클로라이드 (1 g, 5.29 mmol)의 DCM (20 ml) 중 현탁액에 TEA (1.659 ml, 11.90 mmol)를 5℃하에 적가하고, 이어서, 0℃에서 45 min 동안 교반하였다. 물을 혼합물에 첨가하고, 층을 분리시키고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 1 M NaOH, 1 M HCl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 헵탄:MTBE으로 분쇄하여 표제 화합물(1.01g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 226.2 $(M+H)^+$.

[1149] 중간체 144: 4-(클로로메틸)-N-헥실벤즈아미드

[1150] 

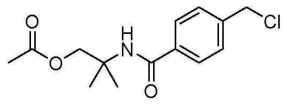
[1151] 4-(클로로메틸)벤조일 클로라이드 (1 g, 5.29 mmol) 및 헥산-1-아민 하이드로클로라이드 (0.765 g, 5.55 mmol)의 DCM (20 ml) 중 현탁액에 TEA (1.659 ml, 11.90 mmol)를 5℃하에 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 45 min 동안 교반하였다. 물을 혼합물에 첨가하고, 층을 분리시키고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 1M NaOH, 1M HCl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(1.24 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 254.2 $(M+H)^+$.

[1152] 중간체 145: 4-(클로로메틸)-N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-벤즈아미드

[1153] 

[1154] 4-(클로로메틸)벤조일 클로라이드 (0.92 g, 4.87 mmol) 및 2-아미노-2-메틸프로판-1-올 하이드로클로라이드 (0.64 g, 5.11 mmol)의 DCM (20 ml) 중 현탁액에 TEA (1.526 ml, 10.95 mmol)를 5℃하에 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 min 동안 교반하였다. 물을 혼합물에 첨가하고, 층을 분리시키고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 1 M NaOH, 1 M HCl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(0.80 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 242.2 $(M+H)^+$.

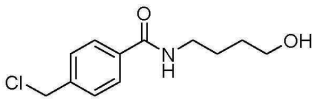
[1155] 중간체 146: 2-(4-(클로로메틸)벤즈아미도)-2-메틸프로필 아세테이트

[1156] 

[1157] 4-(클로로메틸)-N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)벤즈아미드 (0.367 g, 1.518 mmol)의 피리딘 (5 ml) 중 용액에 0℃에서 아세트산무수물(0.215 ml, 2.277 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15 min 동안, 이어서, 20℃에서 2 h 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 잔류물을 DCM에 용해시켰다. 용액을 1 M HCl, 5% $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(0.26 g)을 수득하였다.

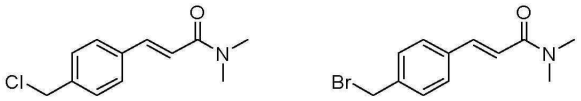
[1158] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (s, 1 H), 7.76 - 7.81 (m, 2 H), 7.47 - 7.53 (m, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 4.25 (s, 2 H), 3.86 (s, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 1.36 (s, 6 H).

[1159] 중간체 147: 4-(클로로메틸)-N-(4-하이드록시부틸)벤즈아미드

[1160] 

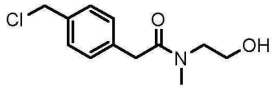
[1161] 4-(클로로메틸)벤조일 클로라이드 (1 g, 5.29 mmol) 및 4-아미노부탄-1-올 하이드로클로라이드 (0.664 g, 5.29 mmol)의 DCM (20 ml) 중 현탁액에 TEA (1.659 ml, 11.90 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 min 동안 교반하였다. 물을 혼합물에 첨가하고, 층을 분리시키고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 1 M NaOH, 1 M HCl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 디에틸 에테르를 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 교반하고, 여과하고, 건조시켜 표제 화합물 (0.44 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 242.2 $(M+H)^+$.

[1162] 중간체 148 및 149: (E)-3-(4-(클로로메틸)페닐)-N,N-디메틸-아크릴아미드 및 (E)-3-(4-(브로모메틸)페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드

[1163] 

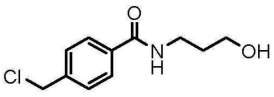
[1164] (E)-3-(4-(브로모메틸)페닐)아크릴산 (0.76 g, 3.15 mmol) 및 옥살릴 클로라이드 (1.083 ml, 12.6 mmol)의 현탁액에 하나의 액적의 DMF를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16 h 동안 교반하였다. 과량의 옥살릴 클로라이드를 증발시켰다. DCM (20 ml) 및 디메틸아민 하이드로클로라이드 (0.27 g, 3.31 mmol)를 첨가하고, 이어서, 트리에틸아민 (0.989 ml, 7.09 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1 h 동안 교반하였다. 물 (20 ml)을 첨가하고, 층을 분리시켰다. 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 1 M NaOH, 1 M HCl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물을 (E)-3-(4-(클로로메틸)페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드 및 (E)-3-(4-(브로모메틸)페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드의 혼합물 (0.33 g)로서 수득하였다. LC-MS: m/z 224.2 $(M+H)^+$. LC-MS: m/z 270.1 $(M+H)^+$.

[1165] 중간체 150: 2-(4-(클로로메틸)페닐)-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-아세트아미드

[1166] 

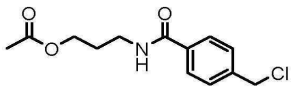
[1167] 4-(브로모메틸)페닐아세트산 (2 g, 8.73 mmol) 및 옥살릴 클로라이드 (3 ml, 34.9 mmol)의 현탁액에 하나의 액적의 DMF를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 16 h 동안 교반하였다. 과량의 옥살릴 클로라이드를 증발시켰다. DCM (15 ml) 및 N-메틸 에탄올아민 HCl (0.974 g, 8.73 mmol)을, 첨가하고, 이어서, TEA (2.738 ml, 19.64 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1 h 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 층을 분리시켰다. 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 1 M NaOH, 1 M HCl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(0.23 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 242.2 $(M+H)^+$.

[1168] 중간체 151: 4-(클로로메틸)-N-(3-하이드록시프로필)벤즈아미드

[1169] 

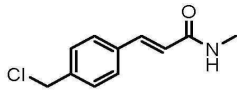
[1170] 4-(클로로메틸)벤조일 클로라이드 (2.97 g, 15.71 mmol)의 DCM (10 ml) 중 용액에 DCM (20 ml) 중 3-아미노-1-프로판올 (1.180 g, 15.71 mmol)을 첨가하고, 이어서, TEA (2.409 ml, 17.28 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 45 min 동안 교반하였다. 물을 혼합물에 첨가하고, 층을 분리시키고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 1 M NaOH, 1 M HCl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 이어서, 디에틸 에테르로 분쇄하여 표제 화합물(1.79 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 228.2 $(M+H)^+$.

[1171] 중간체 152: 3-(4-(클로로메틸)벤즈아미도)프로필 아세테이트

[1172] 

[1173] 4-(클로로메틸)-N-(3-하이드록시프로필)벤즈아미드 (1.79 g, 7.86 mmol)의 피리딘 (15 ml) 중 용액에 아세트산 무수물(1.115 ml, 11.79 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15 min 동안 및 20℃에서 30 min 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 물을 잔류물에 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 1 M HCl, 물, 5% $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(1.29 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 270.2 $(M+H)^+$.

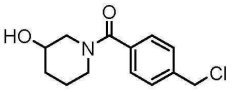
[1174] 중간체 155: (E)-3-(4-(클로로메틸)페닐)-N-메틸아크릴아미드

[1175] 

[1176] (E)-3-(4-(브로모메틸)페닐)아크릴산 (1.0 g, 4.15 mmol) 및 옥살릴 클로라이드 (1.424 ml, 16.59 mmol)의 현탁액에 하나의 액적의 DMF를 첨가하고, 이어서, 20℃에서 16 h 동안 교반하였다. 과량의 옥살릴 클로라이드를 증발시키고, DCM (20 ml) 및 메틸아민 하이드로클로라이드 (0.28 g, 4.15 mmol)를 첨가하고, 이어서, 트리에틸아민 (1.301 ml, 9.33 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1 h 동안 교반하였다. 물 (20 ml)을 첨가하고, 층을 분리시켰다. 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 1 M NaOH, 1 M HCl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, 디에틸 에테르로 분쇄하여 표제 화합물(0.42 g)을 수득하였다.

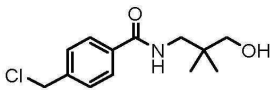
[1177] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.01 - 8.11 (m, 1 H), 7.51 - 7.58 (m, 2 H), 7.44 - 7.50 (m, 2 H), 7.37 - 7.44 (m, 1 H), 6.52 - 6.69 (m, 1 H), 4.71 - 4.79 (m, 2 H), 2.68 - 2.75 (m, 3 H).

[1178] 중간체 156: (4-(클로로메틸)페닐)(3-하이드록시피페리딘-1-일)-메탄온

[1179] 

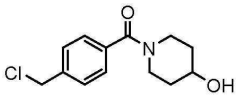
[1180] 4-(클로로메틸)벤조일 클로라이드 (1 g, 5.29 mmol) 및 피페리딘-3-올 하이드로클로라이드 (0.728 g, 5.29 mmol)의 DCM (20 ml) 중 현탁액에 TEA (0.811 ml, 5.82 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 min 동안 교반하였다. 물을 혼합물에 첨가하고, 층을 분리시키고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 1 M NaOH, 1 M HCl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 헵탄을 잔류물에 첨가하고, 이어서, 교반하고, 여과하고, 건조시켜 표제 화합물 (0.62 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 254.2 $(M+H)^+$.

[1181] 중간체 157: 4-(클로로메틸)-N-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-벤즈아미드

[1182] 

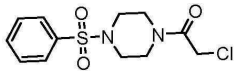
[1183] 4-(클로로메틸)벤조일 클로라이드 (2.058 g, 10.89 mmol) 및 3-아미노-2,2-디메틸프로판-1-올 하이드로클로라이드 (1.520 g, 10.89 mmol)의 DCM (25 ml) 중 현탁액에 TEA (1.669 ml, 11.98 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 min 동안 교반하였다. 물을 혼합물에 첨가하고, 층을 분리시키고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 1 M NaOH, 1 M HCl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.67 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 256.2 $(M+H)^+$.

[1184] 중간체 158: (4-(클로로메틸)페닐)(4-하이드록시피페리딘-1-일)-메탄온

[1185] 

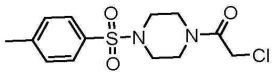
[1186] 4-(클로로메틸)벤조일 클로라이드 (3.3 g, 17.46 mmol) 및 피페리딘-4-올 하이드로클로라이드 (2.376 g, 17.27 mmol)의 DCM (35 ml) 중 현탁액에 TEA (5.41 ml, 38.9 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 min 동안 교반하였다. 물을 혼합물에 첨가하고, 층을 분리시키고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 1 M NaOH, 1 M HCl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물 (3.62 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 254.3 $(M+H)^+$.

[1187] 중간체 159: 2-클로로-1-(4-(페닐설포닐)피페라진-1-일)에타논

[1188] 

[1189] 1-(페닐설포닐)피페라진 (1 g, 4.42 mmol) 및 TEA (1.355 ml, 9.72 mmol)의 DCM (15 ml) 중 용액에 DCM (5 ml) 중 클로로아세틸 클로라이드 (0.422 ml, 5.30 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 50 min 동안 교반하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(1.12 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 303.3 $(M+H)^+$.

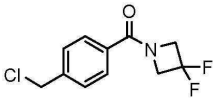
[1190] 중간체 160: 2-클로로-1-(4-토실피페라진-1-일)에타논

[1191] 

[1192] 1-토실피페라진 (1 g, 4.16 mmol) 및 TEA (0.696 ml, 4.99 mmol)의 DCM (15 ml) 중 용액에 DCM (5 ml) 중 클로로아세틸 클로라이드 (0.397 ml, 4.99 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 50 min 동안 교반하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(1.30 g)을 수득하였다.

[1193] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59 - 7.66 (m, 2 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 3.47 - 3.59 (m, 4 H), 2.80 - 3.00 (m, 4 H), 2.41 (s, 3 H).

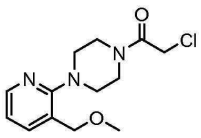
[1194] 중간체 161: (4-(클로로메틸)페닐)(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-메탄온

[1195] 

[1196] 4-(클로로메틸)벤조일 클로라이드 (1.0 g, 5.29 mmol) 및 3,3-디플루오로아제티딘 하이드로클로라이드 (0.685 g, 5.29 mmol)의 3급-부틸메틸 에테르 (15 ml) 중 현탁액에 0℃에서 트리에틸아민 (1.659 ml, 11.90 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1 h 동안 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 유기 상을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 1 M NaOH, 1 M HCl, 염수 및 물로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 대부분의 용매를 증발시켰다. 디에틸 에테르 및 헵탄을 첨가하고, 침전물을 여과하고, 헵탄으로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(0.9 g)을 수득하였다.

[1197] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.67 - 7.73 (m, 2 H), 7.51 - 7.57 (m, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 4.61 - 4.81 (m, 2 H), 4.38 - 4.58 (m, 2 H).

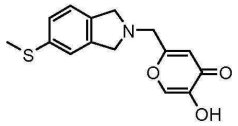
[1198] 중간체 162: 2-클로로-1-(4-(3-(메톡시메틸)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에타논

[1199] 

[1200] 1-(3-(메톡시메틸)피리딘-2-일)피페라진 하이드로클로라이드 (0.75 g, 3.08 mmol) 및 TEA (0.944 ml, 6.77 mmol)의 DCM (15 ml) 중 용액에 DCM (5 ml) 중 클로로아세틸 클로라이드 (0.294 ml, 3.69 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 50 min 동안 교반하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(0.59 g)을 수득하였다.

[1201] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (dd, J=4.8, 1.9 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J=7.4, 1.9 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 3.57 - 3.64 (m, 4 H), 3.11 - 3.18 (m, 2 H), 3.03 - 3.11 (m, 2 H)

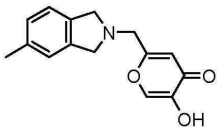
[1202] 중간체 163: 5-하이드록시-2-((5-(메틸티오)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온

[1203] 

[1204] 5-(메틸티오)이소인돌린 HCl (0.1 g, 0.496 mmol) 및 2-(클로로메틸)-5-하이드록시-4H-피란-4-온 (0.080 g, 0.496 mmol)의 DMSO (1 ml) 중 용액에 60℃에서 DIPEA (0.181 ml, 1.041 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 35min 동안 교반하고, 얼음에 부었다. 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 표제 화합물(0.12 g)을 수득하였다.

[1205] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.85 (s, 1 H), 7.11 - 7.18 (m, 3 H), 6.56 (s, 1 H), 4.17 - 4.24 (m, 1 H), 3.98 - 4.04 (m, 4 H), 3.79 (s, 2 H), 2.47 (s, 3 H).

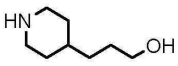
[1206] 중간체 164: 5-하이드록시-2-((5-메틸이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온

[1207] 

[1208] 5-메틸이소인돌린 (0.207g, 1.557 mmol), 2-(클로로메틸)-5-하이드록시-4H-피란-4-온 (0.25 g, 1.557 mmol) 및 DIPEA (0.298 ml, 1.713 mmol)의 DMSO (2 ml) 중 용액을 75℃에서 1 h 동안 교반하고, 물에 부었다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(0.28 g)을 수득하였다.

[1209] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.98 - 9.12 (m, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.10 - 7.13 (m, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.97 - 7.02 (m, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 3.90 (s, 4 H), 3.77 (s, 2 H), 2.28 (s, 3 H).

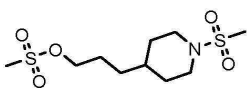
[1210] 중간체 165: 3-(피페리딘-4-일)프로판-1-올, HCl

[1211] 

[1212] 4-피리딘프로판올 (3.29 g, 24 mmol), 백금 (IV) 옥사이드 (0.545 g, 2.400 mmol), 37% HCl (6.00 ml, 24 mmol) 및 에탄올 (35 ml)의 현탁액을 8 kPa 수소 압력하에 Parr 장치에서 3.5 h 동안 진탕하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 증발하여 건조시켜 표제 화합물(5.80 g)을 수득하였다.

[1213] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.09 - 9.32 (m, 1 H), 8.85 - 9.09 (m, 1 H), 3.35 - 3.40 (m, 2 H), 3.15 - 3.23 (m, 2 H), 2.73 - 2.84 (m, 2 H), 1.71 - 1.80 (m, 2 H), 1.27 - 1.51 (m, 5 H), 1.19 - 1.25 (m, 2 H).

[1214] 중간체 166: 3-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)프로필 메탄설포네이트

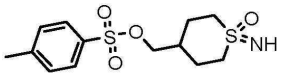
[1215] 

[1216] 3-(피페리딘-4-일)프로판-1-올-하이드로클로라이드 (1g, 5.57 mmol) 및 K_2CO_3 (3.31 g, 23.93 mmol)의 ACN (10 ml) 중 현탁액에 메탄설포닐 클로라이드 (12.92 ml, 16.70 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 1.5 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 증발하여 건조시켰다. 잔류물을 염수 중에 교반하고, 여과하고, 염수 및 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(0.68 g)을 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 4.19 - 4.26 (m, 2 H), 3.76 - 3.83 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 1.74 - 1.85 (m, 4 H), 1.26 - 1.45 (m, 5 H).

[1217]

[1218] 중간체 167: (1-이미노-1-옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트



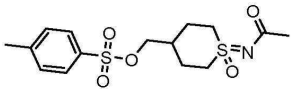
[1219]

[1220] (1-옥시도-1-(토실이미노)테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (0.4 g, 0.848 mmol) 및 황산 (1.260 ml, 25.4 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2 h 동안 교반하였다. 얼음을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서, NaOH로 10의 pH로 조정하였다. 수성 층을 DCM로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(0.23 g)을 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.77 - 7.81 (m, 2 H), 7.47 - 7.51 (m, 2 H), 3.90 - 3.97 (m, 2 H), 3.66 (s, 1 H), 2.87 - 3.05 (m, 4 H), 2.43 (s, 3 H), 1.80 - 1.99 (m, 3 H), 1.49 - 1.64 (m, 2 H).

[1221]

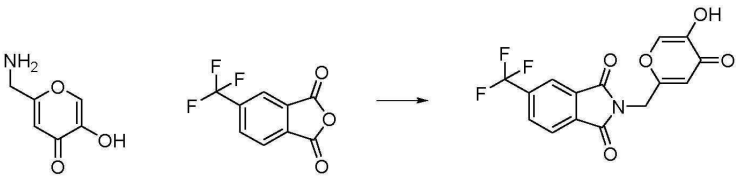
[1222] 중간체 168: (1-(아세틸이미노)-1-옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-메틸 4-메틸벤젠설포네이트



[1223]

[1224] (1-이미노-1-옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸 4-메틸-벤젠설포네이트 (0.28 g, 0.882 mmol) 및 TEA (0.307 ml, 2.205 mmol)의 DCM (10 ml) 중 용액에 아세틸 클로라이드 (0.069 ml, 0.970 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 3 h 동안 교반하고, 1 M HCl, 1 M NaOH 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(0.31g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 360.2 $(M+H)^+$.

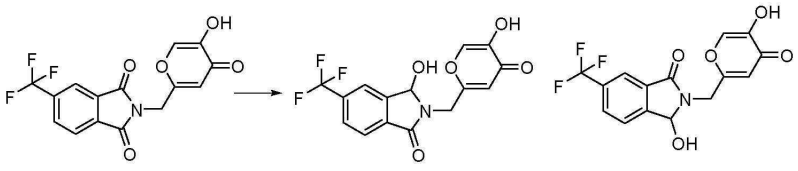
[1225] 중간체 169: 2-((5-하이드록시-4-옥소-4H-피란-2-일)메틸)-5-(트리플루오로-메틸)이소인돌린-1,3-디온



[1226]

[1227] 2-(아미노메틸)-5-하이드록시-4H-피란-4-온 (1.1 g, 7.91 mmol) 및 5-(트리플루오로메틸)이소벤조푸란-1,3-디온 (1.7 g, 7.91 mmol)의 아세트산 (12 ml) 중 용액을 1 h 동안 가열에 의해 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 부었다. 수득한 침전물을 여과하고, 건조시켜 2.45 g의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: m/z 340.1 $(M+H)^+$.

[1228] 중간체 170: 3-하이드록시-2-((5-하이드록시-4-옥소-4H-피란-2-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 및 3-하이드록시-2-((5-하이드록시-4-옥소-4H-피란-2-일)메틸)-6-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온의 혼합물

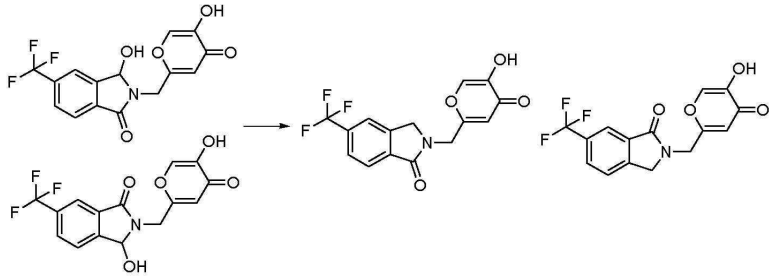


[1229]

[1230] 메탄올 (50 ml) 중 2-((5-하이드록시-4-옥소-4H-피란-2-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1,3-디온 (2.82 g, 8.31 mmol)을 $NaBH_4$ (0.94 g, 24.94 mmol)로 0℃에서 1 h 동안 처리하였다. 용매의 증발 후, 물 (20 ml)을 첨가하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1.2 g의 표제 혼합물을 수득하였다. LC-

MS: m/z 342.1 $(M+H)^+$.

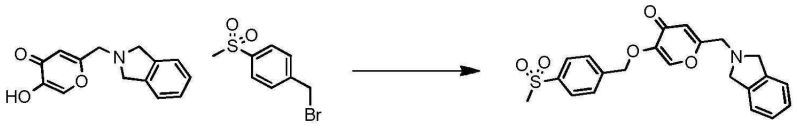
[1231] 중간체 171: 2-((5-하이드록시-4-옥소-4H-피란-2-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 및 2-((5-하이드록시-4-옥소-4H-피란-2-일)메틸)-6-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온의 혼합물

[1232] 

[1233] 3-하이드록시-2-((5-하이드록시-4-옥소-4H-피란-2-일)메틸)-5-(트리-플루오로메틸)이소인돌린-1-온 및 3-하이드록시-2-((5-하이드록시-4-옥소-4H-피란-2-일)메틸)-6-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (230 mg, 0.67 mmol)의 혼합물에 TFAA (5 ml) 및 트리에틸실란 (0.60 ml, 3.81 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 2 h 동안 교반하고, 이어서, 물 (10 ml)로 붓고, 2 M NaOH로 염기성화시켰다. 생성물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.20 g의 표제 혼합물을 수득하였다. LC-MS: m/z 326.1 $(M+H)^+$.

[1234] 실시예 1.

[1235] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((4-(메틸설포닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (화합물 1)

[1236] 

[1237] 5-하이드록시-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (0.20 g, 0.82 mmol)의 DMF (5 ml) 중 용액에 4-메틸설포닐벤질 브로마이드 (0.20 g, 0.82 mmol) 및 K_2CO_3 (0.23 g, 1.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 1 h 동안 가열하였다. 혼합물을 RT으로 냉각시키고, 물 (10 ml)을 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.21 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[1238] ^{1}H NMR (**클로로포름**) δ: 7.95-7.98 (m, 2H), 7.62-7.65 (m, 3H), 7.21 (d, 4H), 6.52 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.06 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 413.4 $(M+H)^+$.

[1239] 하기 화합물을 5-하이드록시-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 또는 5-하이드록시-2-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4H-피란-4-온 또는 이의 유도체 및 또다른 적합한 출발 물질로부터 출발하여 실시예 1의 화합물 1에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 특성화 데이터, 출발 물질 및 반응 조건에서 가능한 편차 (용매, 염기, 반응 온도, 반응 시간, 정제 방법)를, 존재하는 경우, 표에 나타낸다.

[1240] 사용된 정제 방법:

[1241] A = 결정화

[1242] B = 컬럼 크로마토그래피

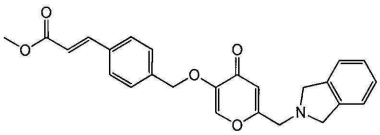
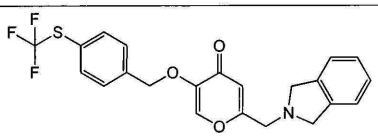
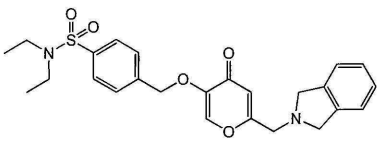
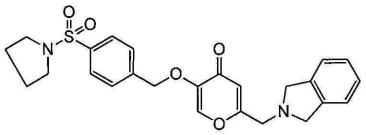
[1243] C = 수성 매질 중 침전

[1244] D = 세미분취용 HPLC

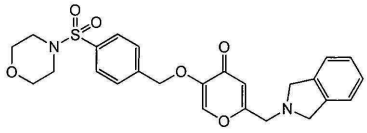
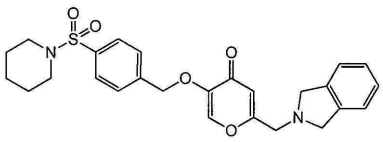
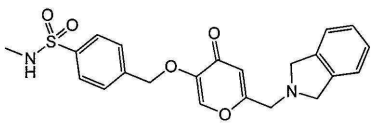
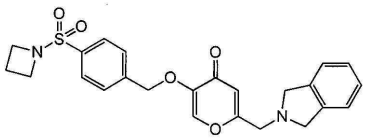
[1245] E = 분쇄(trituration)

[1246] F = 염 형성

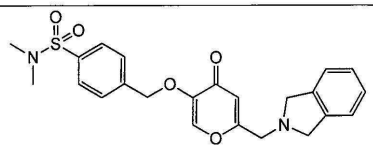
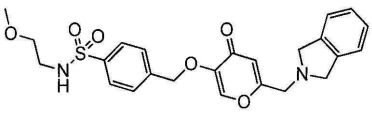
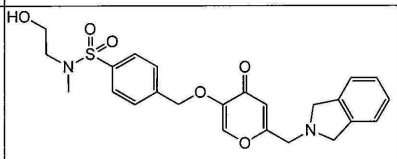
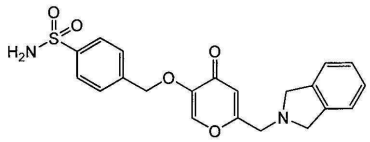
[1247] G = 그대로 사용

번호	구조 및 출발 물질	편차 반응 조건 / ^{1}H NMR (400 MHz) / LC-MS
2	 출발 물질: 메틸-p-브로모-메틸신나메이트	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.68 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.17-7.22 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 2H). LC-MS: *m/z* 419.6 $(M+H)^+$.
3	 출발 물질:4-(트리플루오로메틸-티오)벤질 브로마이드	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.66 (d, 2H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.18-7.26 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.04 (s, 4H). LC-MS: *m/z* 434.3 $(M+H)^+$.
4	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-N,N-디에틸벤젠설폰아미드	조건: THF, 80 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.79-7.83 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.20-3.27 (m, 4H), 1.11-1.16 (m, 6H). LCMS: *m/z* 469.4 $(M+H)^+$.
5	 출발 물질:1-((4-(브로모메틸)페닐)-설포닐)피롤리딘	조건: 80 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.84 (d, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.19-7.25 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.21-3.29 (m, 4H), 1.72-1.82 (m, 4H). LC-MS: *m/z* 467.4 $(M+H)^+$.

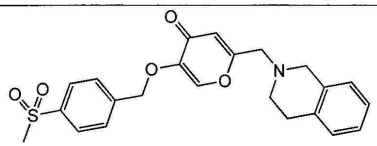
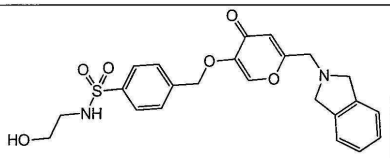
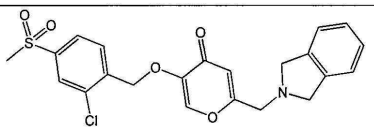
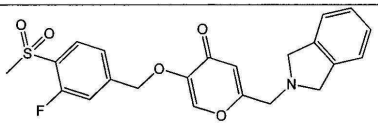
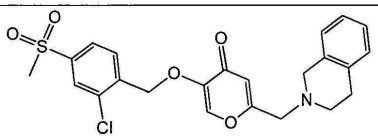
[1248]

6	 출발 물질:4-((4-(브로모메틸)-페닐)설포닐)모르폴린	조건: 80 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.77 (br d, 2H), 7.60-7.67 (m, 3H), 7.18-7.25 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.76 (br d, 6H), 3.01 (br s, 4H). LC-MS: *m/z* 483.4 $(M+H)^+$.
7	 출발 물질:1-((4-(브로모메틸)-페닐)설포닐)피페리딘	조건: 80 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.77 (d, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.29-7.38 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.47-4.68 (m, 4H), 4.18 (br s, 2H), 2.95-3.03 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.44 (br d, 2H). LC-MS: *m/z* 481.4 $(M+H)^+$.
8	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-N-메틸벤젠설폰아미드	조건: 80 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.85-7.88 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 2.66 (d, 3H). LCMS: *m/z* 427.3 $(M+H)^+$.
9	 출발 물질:1-((4-(브로모메틸)페닐)-설포닐)아제티딘	조건: 80 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.84-7.88 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 3H), 7.20-7.22 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.74-3.85 (m, 6H), 2.09 (m, 2H). LCMS: *m/z* 453.4 $(M+H)^+$.

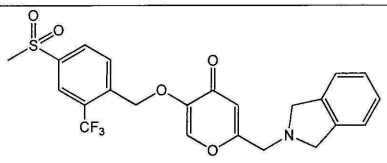
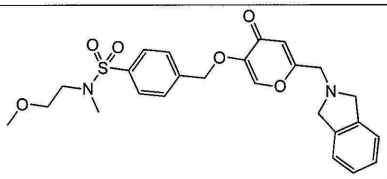
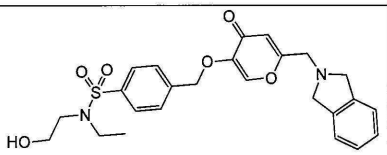
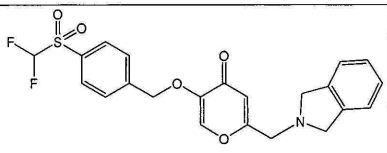
[1249]

10	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드	조건: 80 °C. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.27 (s, 1H), 7.77-7.81 (m, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.18-7.26 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 2.61 (s, 6H). LCMS: *m/z* 441.3 $(M+H)^+$.
11	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-N-(2-메톡시에틸) 벤젠설폰아미드	조건: 80 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.85-7.88 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.19-7.22 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 5.08-5.15 (m, 3H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.07-3.15 (m, 2H). LCMS: *m/z* 471.3 $(M+H)^+$.
12	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸벤젠-설폰아미드	조건: 80 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.80-7.83 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.74-3.79 (m, 5H), 3.15-3.20 (m, 3H), 2.85 (s, 3H). LCMS: *m/z* 371.3 $(M+H)^+$.
13	 출발 물질:4-(브로모메틸)벤젠-설폰아미드	조건: 80 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.93-7.96 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.21 (d, 4H), 6.52 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H). LCMS: *m/z* 413.3 $(M+H)^+$.

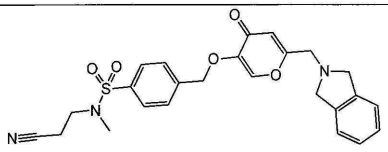
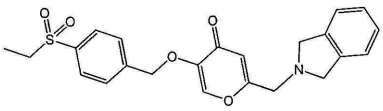
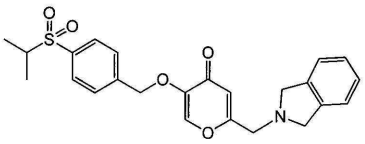
[1250]

14	 출발 물질: 4-메틸설포닐벤질 브로마이드	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.96 (d, 2H), 7.61-7.66 (m, 3H), 6.97-7.17 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.80-2.97 (m, 4H). LCMS: *m/z* 426.4 $(M+H)^+$.
15	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-N-(2-하이드록시에틸)벤젠설폰아미드	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.85-7.94 (m, 2H), 7.75 (br d, 1H), 7.60 (br d, 2H), 7.23 (br s, 4H), 6.55 (br d, 1H), 5.12 (br d, 2H), 4.06 (br d, 4H), 3.81 (br d, 2H), 3.60 (br d, 2H), 3.38 (br d, 1H), 2.97-3.12 (m, 2H). LCMS: *m/z* 457.4 $(M+H)^+$.
16	 출발 물질: 1-(브로모메틸)-2-클로로-4-(메틸설포닐)벤젠	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.96-8.00 (m, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.07 (s, 3H). LCMS: *m/z* 446.4 $(M+H)^+$.
17	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-2-플루오로-1-(메틸설포닐)벤젠	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.97 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.22 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 430.4 $(M+H)^+$.
18	 출발 물질: 1-(브로모메틸)-2-클로로-4-(메틸설포닐)벤젠	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.97 (m, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 6.96-7.18 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.81-3.06 (m, 4H). LCMS: *m/z* 460.4 $(M+H)^+$.

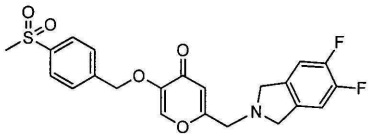
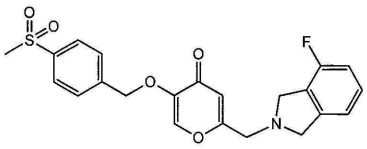
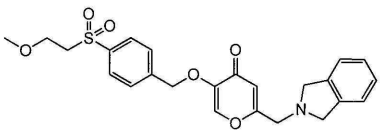
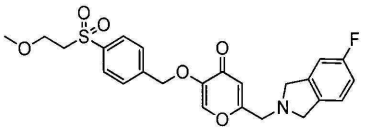
[1251]

19	 출발 물질: 4-(메틸설포닐)-2-(트리플루오로메틸)벤질 브로마이드	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.25 (s, 1H), 8.10-8.20 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.10 (s, 3H). LCMS: *m/z* 380.4 $(M+H)^+$.
20	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸벤젠-설폰아미드	조건: 50 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.80 (d, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.18-7.24 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 2.85 (s, 3H). LCMS: *m/z* 485.6 $(M+H)^+$.
21	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-N-에틸-N-(2-하이드록시에틸)벤젠-설폰아미드	조건: 50 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.82 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.17-7.23 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.23-3.31 (m, 4H), 1.13 (m, 3H). LC-MS: *m/z* 485.6 $(M+H)^+$.
22	 출발 물질: 1-(브로모메틸)-4-	조건: 50 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.00 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 6.05-6.36

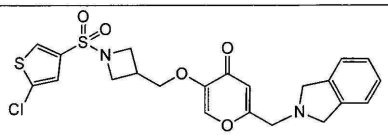
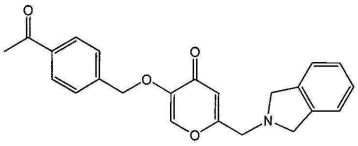
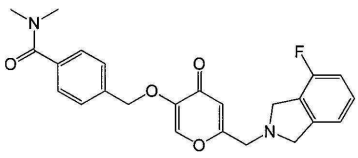
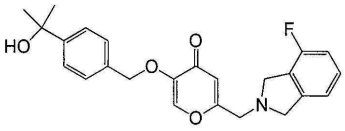
[1252]

	[(디플루오로메틸)설포닐]벤젠	(m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.78 (s, 2H). LCMS: *m/z* 448.5 $(M+H)^+$.
23	 출발 물질:4-(브로모메틸)-N-(2-시아노에틸)-N-메틸벤젠-설폰아미드	조건: 50 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.80 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.17-7.24 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.67 (m, 2H). LCMS: *m/z* 480.5 $(M+H)^+$.
24	 출발 물질: 1-(브로모메틸)-4-(에틸설포닐)벤젠	조건: 50 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.90-7.94 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 3H), 7.18-7.24 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.12 (m, 2H), 1.28 (m, 3H). LCMS: *m/z* 426.5 $(M+H)^+$.
25	 출발 물질: 1-(브로모메틸)-4-(프로판-2-설포닐)벤젠	조건: 50 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.87-7.92 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.18-7.22 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.14-3.24 (m, 1H), 1.30 (d, 6H). LC-MS: *m/z* 440.5 $(M+H)^+$.

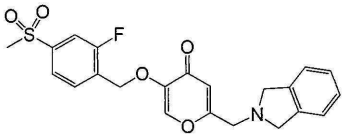
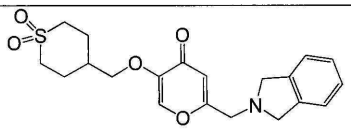
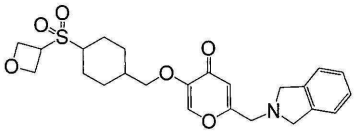
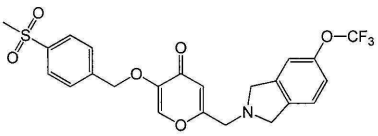
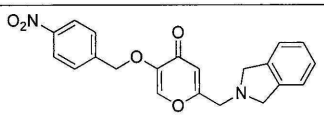
[1253]

26	 출발 물질: 4-메틸설포닐벤질 브로마이드	조건: 50 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.96 (d, 2H), 7.61-7.66 (m, 3H), 7.00 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.06 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 448.4 $(M+H)^+$.
27	 출발 물질: 4-메틸설포닐벤질 브로마이드	조건: 50 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.94-7.99 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 3H), 7.17-7.26 (m, 1H), 6.87-7.01 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.09 (d, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.06 (s, 3H). LCMS: *m/z* 430.4 $(M+H)^+$.
28	 출발 물질: 1-(브로모메틸)-4-((2-메톡시에틸)설포닐)벤젠	조건: 50 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.91-7.95 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.19-7.23 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.71-3.79 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.24 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 456.5 $(M+H)^+$.
29	 출발 물질: 1-(브로모메틸)-4-((2-메톡시에틸)설포닐)벤젠	조건: 50 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.93 (d, 2H), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.10-7.17 (m, 1H), 6.87-6.94 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.01 (br d, 4H), 3.72-3.78 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.24 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 474.5 $(M+H)^+$.

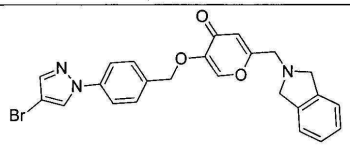
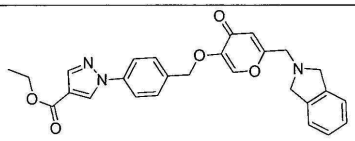
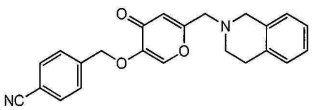
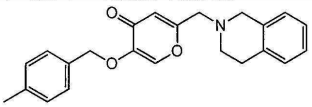
[1254]

30	 출발 물질: 3-(브로모메틸)-1-((5-클로로티오펜-3-일)설포닐)-아제티딘	조건: 50 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.63 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.20-7.22 (m, 4H), 7.02 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.05 (s, 4H), 3.98-4.01 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.81-2.97 (m, 1H). LCMS: *m/z* 493.4 $(M+H)^+$.
31	 출발 물질: 1-[4-(브로모메틸)페닐]-에타논	조건: DMSO, 80 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.94-7.99 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.14-7.23 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.75 (s, 2H), 2.61 (d, 3H). LCMS: *m/z* 376.46 $(M+H)^+$.
32	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-N,N-디메틸-벤즈아미드	조건: 50 °C. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.57 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.68 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.92-6.88 m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.11-4.05 (m, 4H), 3.76 (d, J=0.52 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.97 (s, 3H); LC-MS: m/z 423.1 (M+1)+.
33	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-α,α-디메틸벤젠메탄올	조건: 50 °C. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.57 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 1H), 6.98 (d, J=7.4 Hz,1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.11-4.05 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.54 (s, 6H); LC-MS: m/z 410.1 (M+1)+.

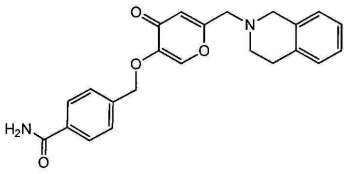
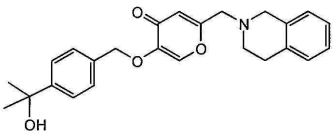
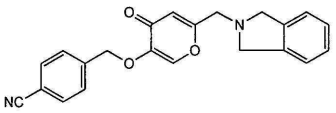
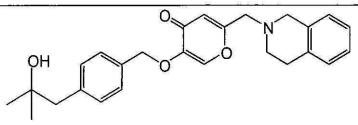
[1255]

34	 출발 물질: 1-(브로모메틸)-2-플루오로-4-(메틸설포닐)벤젠	조건: B 및 E (EtOH) 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.79 (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.67 (m, 1 H), 7.21 (m, 4 H), 6.53 (s, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 4.05 (s, 4 H), 3.78 (s, 2 H), 3.07 (s, 3 H); LC-MS: m/z 430.2 (M+1)+.
35	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드	1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.63 (s, 1 H), 7.21 (m, 4 H), 6.50 (s, 1 H), 4.05 (s, 4 H), 3.80 (d, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 3.11 (m, 2 H), 3.02 (m, 2 H), 2.31 (m, 2 H), 2.12 (m, 1 H), 1.97 (m, 2 H); LC-MS: m/z 390.3 (M+1)+.
36	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-1-(옥세탄-3-일설포닐)피페리딘	1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1 H), 7.21 (m, 4 H), 6.49 (s, 1 H), 4.94 (m, 2 H), 4.87 (m, 2 H), 4.42 (tt, 1 H), 4.04 (s, 4 H), 3.88 (br d, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 3.74 (d, 2 H), 2.82 (td, 2 H), 2.00 (m, 3 H), 1.38 (br dd, 2 H); LC-MS: m/z 461.3 (M+1)+.
37	 출발 물질: 4-메틸설포닐벤질 브로마이드	조건: DMSO, C 및 A (EtOH). 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.96 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.06 (s, 3H); LC-MS: m/z 496.4 (M+1)+.
38		조건: 60 °C, C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.21-8.27

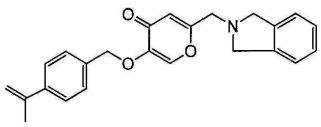
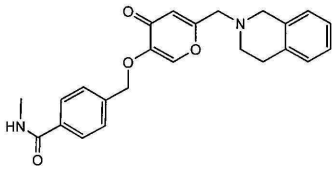
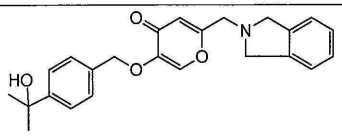
[1256]

	출발 물질: 1-(브로모메틸)-4-니트로벤젠	(m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H). LC-MS: *m/z* 379.5 $(M+H)^+$.
39	 출발 물질: 4-브로모-1-(4-(브로모-메틸)페닐)-1*H*-피라졸	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.94 (d, 1H), 7.62-7.68 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.75 (s, 2H). LC-MS: *m/z* 478.9 $(M+H)^+$.
40	 출발 물질: 에틸 1-(4-(브로모-메틸)페닐)-1*H*-피라졸-4-카복실레이트	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.41 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68-7.77 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.15-7.24 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.34 (q, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.76 (s, 2H), 1.38 (t, 3H). LC-MS: *m/z* 472.6 $(M+H)^+$.
41	 출발 물질: 4-(브로모메틸)벤조-니트릴	조건: MeOH:물, NaOH, 환류, B 및 E. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.65-7.70 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.52-7.56 (m, 2 H), 7.09-7.18 (m, 3 H), 6.96-7.02 (m, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.54-3.56 (m, 2 H), 2.89-2.96 (m, 2 H), 2.80- 2.86 (m, 2 H), 1.57 (s, 3 H); LC-MS: m/z 373.4 (M+H) +.
42	 출발 물질: 1-(브로모메틸)-4-	조건: THF, 환류, B 및 A . 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.19 (s, 1 H), 7.30 (m, J=7.7 Hz, 2 H), 7.20 (m, J=7.6 Hz, 2 H), 7.07-7.14 (m, 3 H), 6.98-7.07 (m,

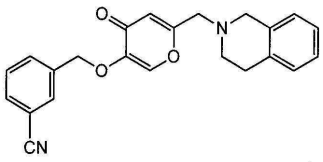
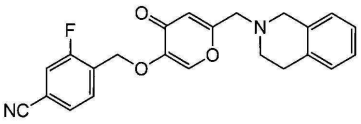
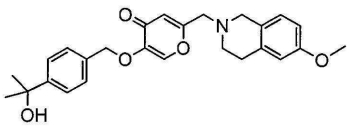
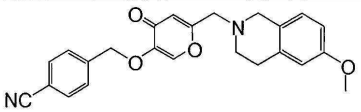
[1257]

	메틸벤젠	1 H), 6.40 (s, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 3.60 (br d, 4 H), 2.66-2.87 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H); LC-MS: m/z 362.4 (M+H) +.
43	 출발 물질: 4-(브로모메틸) 벤즈아미드	조건: THF, 환류, A. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.82 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.08-7.17 (m, 3 H), 6.94-7.04 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 5.98-6.32 (m, 1 H), 5.54-5.86 (m, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 2.88-2.96 (m, 2 H), 2.77-2.87 (m, 2 H); LC-MS: m/z 391.3 (M+H) +.
44	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-α,α-디메틸벤젠메탄올	조건: THF, 환류, B 및 E. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.56 (s, 1 H), 7.47-7.51 (m, 2 H), 7.35-7.40 (m, 2 H), 7.04-7.17 (m, 4 H), 6.99 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 2.87-2.97 (m, 2 H), 2.77-2.86 (m, 2 H); LC-MS: m/z 406.4 (M+H) +.
45	 출발 물질: 4-(브로모메틸) 벤조니트릴	조건: THF, 환류. 1H NMR (클로로포름-d) δ ppm 7.64-7.69 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.52-7.56 (m, 2 H), 7.11-7.23 (m, 4 H), 6.52 (s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.04 (s, 4 H), 3.77 (s, 2 H); LC-MS: m/z 359.2 (M+H) +.
46	 출발 물질: 1-(4-(브로모메틸)페닐)-	조건: THF, 환류. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.58 (s, 1 H), 7.31-7.38 (m, 2 H), 7.20-7.25 (m, 1 H),

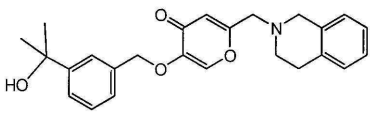
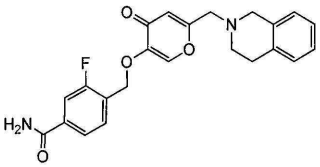
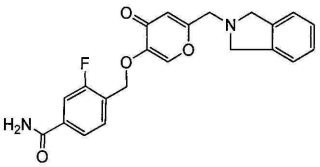
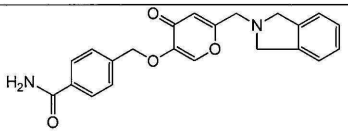
[1258]

	2-메틸프로판-2-올	7.07-7.17 (m, 3 H), 6.99 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 2.87- 2.96 (m, 2 H), 2.78- 2.86 (m, 2 H), 2.76 (s, 2 H), 1.39 (s, 1 H), 1.19-1.23 (m, 6 H); LC-MS: m/z 420.4 (M+H) +.
47	 출발 물질: 2-(4-(브로모메틸)-페닐)프로판-2-올	조건: THF, 환류, D. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.55 (s, 1 H), 7.41-7.49 (m, 1 H), 7.33-7.40 (m, 1 H), 7.16-7.24 (m, 4 H), 6.49 (s, 1 H), 5.37 (s, 1 H), 5.05-5.12 (m, 3 H), 4.02 (s, 4 H), 3.74 (s, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.51-1.68 (m, 2 H); LC-MS: m/z 374.8 (M+H) +.
48	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-*N*-메틸벤즈아미드	조건: THF/DMF, 환류, C. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.69-7.82 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.41-7.52 (m, 2 H), 7.07-7.18 (m, 3 H), 6.93-7.02 (m, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 6.09-6.24 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 3.01 (d, J=4.9 Hz, 3 H), 2.88-2.96 (m, 2 H), 2.79-2.86 (m, 2 H); LC-MS: m/z 405.4 (M+H) +.
49	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-α,α-디메틸벤젠메탄올	조건: 70 °C. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.56 (s, 1 H), 7.49 (m, J=8.4 Hz, 2 H), 7.37 (m, J=8.5 Hz, 2 H), 7.17-7.23 (m, 4 H), 6.49 (s, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 4.02 (s, 4 H), 3.74 (s, 2 H), 1.57 (s, 6 H); LC-MS: m/z 392.5 (M+H) +.

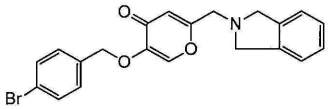
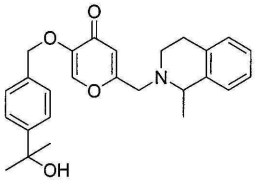
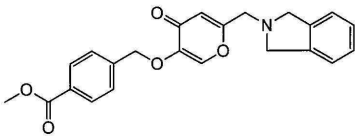
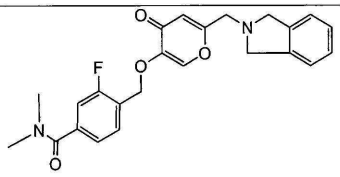
[1259]

50	 출발 물질: 3-(브로모메틸) 벤조니트릴	조건: THF, 환류, C. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.71 - 7.75 (m, 1 H), 7.66-7.70 (m, 1 H), 7.59 - 7.66 (m, 2 H), 7.46-7.53 (m, 1 H), 7.09 - 7.25 (m, 3 H), 6.96 - 7.05 (m, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 2.90 - 2.96 (m, 2 H), 2.79 - 2.87 (m, 2 H); LC-MS: m/z 373.5 (M+H) +.
51	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-3- 플루오로벤즈아미드	조건: THF, 환류, C, E 및 B. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.70-7.75 (m, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.47-7.52 (m, 1 H), 7.35-7.40 (m, 1 H), 7.09-7.18 (m, 3 H), 6.96-7.03 (m, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 2.90-2.96 (m, 2 H), 2.80-2.87 (m, 2 H); LC-MS: m/z 391.3 (M+H) +.
52	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-α,α- 디메틸벤젠메탄올	조건: THF, 환류, C. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.56 (s, 1 H), 7.26-7.52 (m, 5 H), 6.86-6.93 (m, 1 H), 6.68-6.72 (m, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 5.04-5.14 (m, 2 H), 3.72-3.83 (m, 3 H), 3.57-3.68 (m, 2 H), 3.51 (s, 2 H), 2.86-2.92 (m, 2 H), 2.73-2.84 (m, 2 H), 1.53-1.59 (m, 6 H); LC-MS: m/z 436.4 (M+H) +.
53	 출발 물질: 4-(브로모메틸)	조건: THF, 환류, C, E, B 및 D. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.25 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.60-7.64 (m, 2 H), 6.92-6.97 (m, 1 H), 6.66-

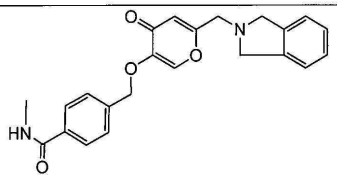
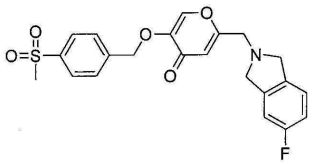
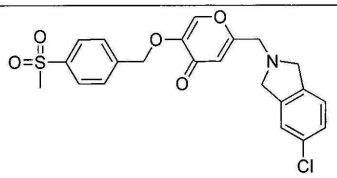
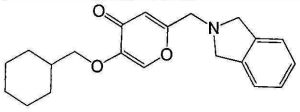
[1260]

	벤조니트릴	6.71 (m, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.57 (s, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 2.65-2.86 (m, 4 H); LC-MS: m/z 403.3 (M+H) +.
54	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-α,α-디메틸벤젠메탄올	조건: 70 °C. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.55-7.61 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.40-7.48 (m, 1 H), 7.23-7.36 (m, 2 H), 7.08-7.17 (m, 3 H), 6.95-7.02 (m, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 2.87-2.97 (m, 2 H), 2.76-2.87 (m, 2 H), 1.96 (s, 1 H), 1.55-1.59 (m, 6 H); LC-MS: m/z 406.4 (M+H) +.
55	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-3-플루오로벤즈아미드	조건: 70°C, C, B 및 E. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.65 (s, 1 H), 7.52-7.65 (m, 3 H), 7.09-7.17 (m, 3 H), 6.97-7.02 (m, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 5.83-6.28 (m, 1 H), 5.32-5.77 (m, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 2.90-2.97 (m, 2 H), 2.80-2.87 (m, 2 H); m/z 409.3 (M+H) +.
56	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-3-플루오로벤즈아미드	조건: 70 °C, C. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.65 (s, 1 H), 7.61-7.64 (m, 1 H), 7.54-7.61 (m, 2 H), 7.18-7.26 (m, 4 H), 6.52 (s, 1 H), 6.04 (br s, 1 H), 5.60 (br s, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 4.04 (s, 4 H), 3.77 (s, 2 H); LC-MS: m/z 395.6 (M+H) +.
57		1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.23 (s, 1 H), 7.96-8.03 (m, 1 H), 7.85-7.94 (m, 2 H), 7.44-7.54 (m, 2 H), 7.34-7.40 (m,

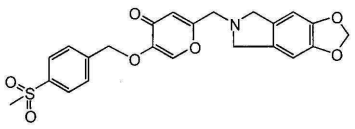
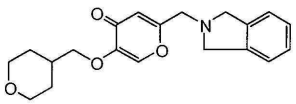
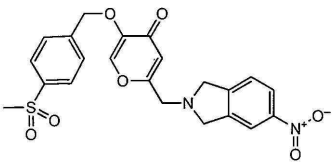
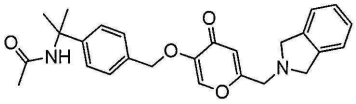
[1261]

	출발 물질: 4-(브로모메틸) 벤즈아미드	1 H), 7.17-7.27 (m, 4 H), 6.43 (s, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 3.95 (s, 4 H), 3.79 (s, 2 H); LC-MS: m/z 377.6 (M+H) +.
58	 출발 물질: 1-브로모-4-(클로로메틸) 벤젠	조건: 70°C, B 및 E. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.56 (s, 1 H), 7.47-7.52 (m, 2 H), 7.27-7.30 (m, 2 H), 7.16-7.24 (m, 4 H), 6.48-6.51 (m, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 4.03 (s, 4 H), 3.74-3.76 (m, 2 H); LC-MS: m/z 412.4 (M+H) +.
59	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-α,α- 디메틸벤젠메탄올	조건: 70 °C, E. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.54 (s, 1 H), 7.46-7.52 (m, 2 H), 7.35-7.40 (m, 2 H), 7.03-7.18 (m, 4 H), 6.54 (s, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 3.83-3.89 (m, 1 H), 3.57 (s, 2 H), 3.09-3.18 (m, 1 H), 2.84-2.96 (m, 1 H), 2.70-2.83 (m, 2 H), 1.71 (s, 1 H), 1.58 (s, 6 H), 1.35-1.40 (m, 3 H); LC-MS: m/z 420.5 (M+H) +.
60	 출발 물질: 4-(브로모메틸)벤조산, 메틸 에스테르	조건: 70 °C, D. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.24 (s, 1 H), 7.98-8.02 (m, 2 H), 7.55-7.59 (m, 2 H), 7.16-7.26 (m, 4 H), 6.43 (s, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.89 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.77-3.83 (m, 2 H); LC-MS: m/z 392.3 (M+H) +.
61		조건: 70 °C, D. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.65 (s, 1 H), 7.54-7.59 (m, 1 H), 7.21-7.23 (m, 4 H),

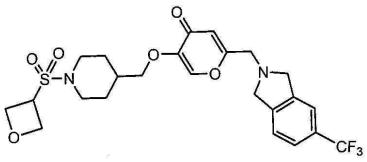
[1262]

	출발 물질: 4-(브로모메틸)-3-플루오로-*N*,*N*-디메틸벤즈아미드	7.19-7.21 (m, 1 H), 7.14-7.17 (m, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 4.10 (s, 4 H), 3.82 (s, 2 H), 3.11 (br s, 3 H), 2.98 (br s, 3 H); LC-MS: m/z 423.4 (M+H) +.
62	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-*N*-메틸벤즈아미드	조건: 85 °C, C. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.37-8.51 (m, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.82-7.88 (m, 2 H), 7.46-7.52 (m, 2 H), 7.16-7.27 (m, 4 H), 6.42 (s, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 3.95 (s, 4 H), 3.79 (s, 2 H), 2.73-2.89 (m, 3 H); LC-MS: m/z 391.4 (M+H) +.
63	 출발 물질: 1-(브로모메틸)-4-(메틸설포닐)벤젠	조건: 85 °C, C. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.32 (s, 1 H), 8.00-8.10 (m, 2 H), 7.71-7.81 (m, 2 H), 7.27-7.35 (m, 1 H), 7.12-7.20 (m, 1 H), 7.03-7.11 (m, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 3.99 (br d, J=13.3 Hz, 4 H), 3.85 (s, 2 H), 3.26 - 3.31 (m, 3 H); LC-MS: m/z 430.3 (M+H) +.
64	 출발 물질: 1-(브로모메틸)-4-(메틸설포닐)벤젠	조건: 80 °C, A. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.26 (s, 1 H), 7.92-8.00 (m, 2 H), 7.65-7.73 (m, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 7.26 (s, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 3.94 (br d, J=6.9 Hz, 4 H), 3.79 (s, 2 H), 3.22 (s, 3 H); LC-MS: m/z 446.3 (M+H) +.
65	 출발 물질: (브로모메틸)사이클로-	조건: 65 °C, C. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.12 (s, 1 H), 7.18-7.26 (m, 4 H), 6.37 (s, 1 H), 3.95 (s, 4 H), 3.78 (s, 2 H), 3.57-3.67 (m, 2 H), 1.61-1.81 (m,

[1263]

	헥산	6 H), 1.12-1.29 (m, 3 H), 0.94-1.07 (m, 2 H); LC-MS: m/z 340.7
66	 출발 물질: 1-(브로모메틸)-4-(메틸설포닐)벤젠	조건: 80°C, D. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.26 (s, 1 H), 7.94-7.98 (m, 2 H), 7.67-7.71 (m, 2 H), 6.82 (s, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 5.97 (s, 2 H), 5.09 (s, 2 H), 3.85 (s, 4 H), 3.76 (s, 2 H), 3.22-3.24 (m, 3 H); LC-MS: m/z 456.3 (M+H) +.
67	 출발 물질: 2*H*- 4-(브로모메틸)테트라하이드로피란	조건: 140 °C, D. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.14-8.15 (m, 1 H), 7.18-7.26 (m, 4 H), 6.38 (s, 1 H), 3.95 (s, 4 H), 3.83-3.89 (m, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 3.66-3.70 (m, 2 H), 3.28-3.36 (m, 3 H), 1.60-1.68 (m, 2 H), 1.22-1.33 (m, 2 H); LC-MS: m/z 342.7
68	 출발 물질: 1-(브로모메틸)-4-(메틸설포닐)벤젠	조건: E 및 A. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.27 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.10-8.14 (m, 1 H), 7.93-7.99 (m, 2 H), 7.68-7.75 (m, 2 H), 7.51-7.55 (m, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 4.07 (s, 4 H), 3.84 (s, 2 H), 3.23 (s, 3 H); LC-MS: m/z 457.5
69	 출발 물질: N-(2-(4-(브로모메틸)-페닐)프로판-2-일)아세트아미드	조건: 80 °C, D. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.22 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.31-7.33 (m, 4 H), 7.19-7.26 (m, 4 H), 6.40 (s, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 3.95 (s, 4 H), 3.78-3.80 (m, 2 H), 1.82 (s, 2 H), 1.53 (s, 6 H); LC-MS: m/z 433.5 (M+H) +.

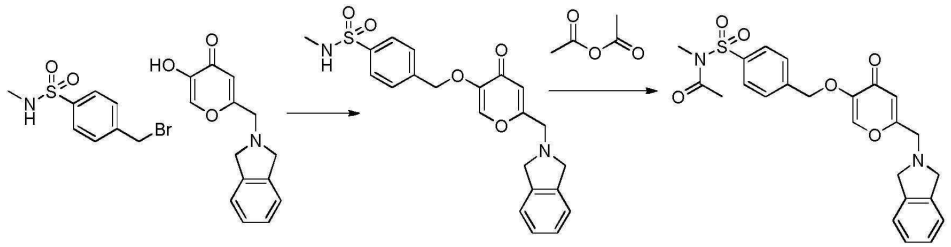
[1264]

69a	 출발 물질: 4-(브로모메틸)-1-(옥세탄-3-일설포닐)피페리딘	조건: DMSO, 80 °C, B. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.84-4.96 (m, 4H), 4.42 (m, 1H), 4.09 (s, 4H), 3.88 (br d, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.74 (d, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.00-2.09 (m, 1H), 1.97 (br d, 2H), 1.32-1.44 (m, 2H) LC-MS: *m/z* 529.2 $(M+H)^+$.

[1265]

[1266] 실시예 2.

[1267] N-((4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)페닐)-설포닐)-N-메틸아세트아미드 (화합물 70)



[1268]

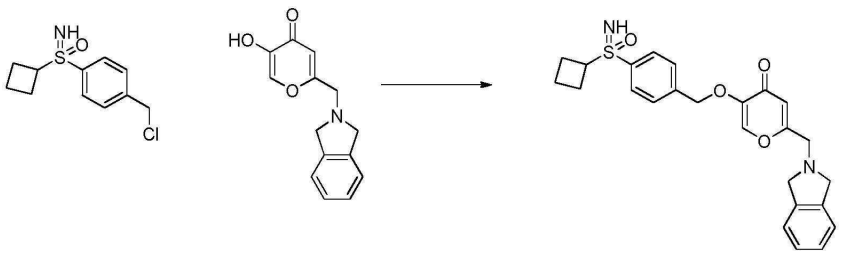
[1269] 5-하이드록시-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (0.36 g, 1.5 mmol)의 DMF (5 ml) 중 용액에 4-메틸설포닐벤질 브로마이드 (0.40 g, 1.5 mmol) 및 K_2CO_3 (0.41 g, 2.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 1 h 동안 가열하였다. 혼합물을 RT으로 냉각시키고, 물 (10 ml)을 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 0.14 g의 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N-메틸벤젠설폰아미드를 수득하였다.

[1270] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N-메틸벤젠설폰아미드 (0.02 g, 0.05 mmol)의 DCM (20 ml) 중 용액에 아세트산무수물 (0.24 g, 2,4 mmol) 및 아연 클로라이드 (6.1 mg, 0.05 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 0.5 h 동안 가열하였다. 물 (5 ml)을 첨가하고, 생성물을 DCM으로 추출하였다. 합한 추출물을 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.002 g의 N-((4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)페닐)설포닐)-N-메틸아세트아미드를 수득하였다.

[1271] ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.88-7.92 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.20-7.23 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 469.5 $(M+H)^+$.

[1272] 실시예 3.

[1273] 5-((4-(사이클로부탄설폰이미도일)벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 71)



[1274]

[1275] 5-하이드록시-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (0.11 g, 0.46 mmol)의 DMSO (4 ml) 중 용액에 1-(클로로메틸)-4-(사이클로부탄설폰-이미도일)벤젠 (0.14 g, 0.55 mmol) 및 K_2CO_3 (0.14 g, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 가열하였다. 혼합물을 RT으로 냉각시키고, 물 (10 ml)을 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0.02 g)의 5-((4-(사이클로부탄설폰이미도일)-벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온을 수득하였다.

[1276] ^{1}H NMR (클로로포름) δ: 7.94 (d, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.18-7.24 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.07 (s, 4H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.58-2.68 (m, 1H), 2.39-2.51 (m, 1H), 2.21-2.33 (m, 1H), 1.89-2.07 (m, 3H)

[1277] 하기 화합물을 실시예 3의 화합물 71에 기재된 절차에 따라서 5-하이드록시-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 또는 5-하이드록시-2-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4H-피란-4-온 또는 이의 유도체 및 또다

른 적합한 출발 물질로부터 출발하여 제조하였다. 특성화 데이터, 출발 물질 및 반응 조건에서 가능한 편차(용매, 반응 온도, 반응 시간, 정제 방법)를, 존재하는 경우, 표에 나타낸다.

[1278] 사용된 정제 방법:

[1279] A = 결정화

[1280] B = 컬럼 크로마토그래피

[1281] C = 수성 매질 중 침전

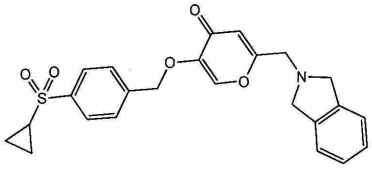
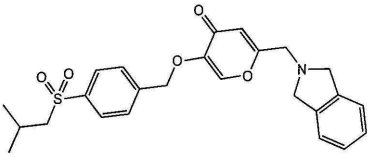
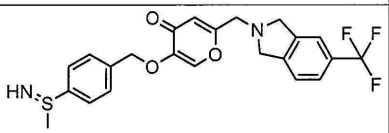
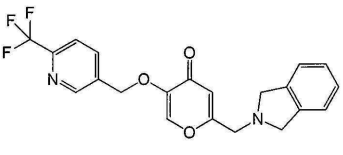
[1282] D = 세미분취용 HPLC

[1283] E = 분쇄

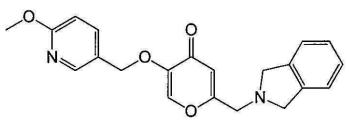
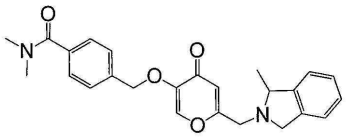
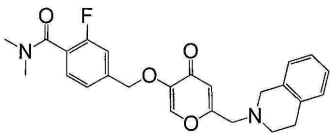
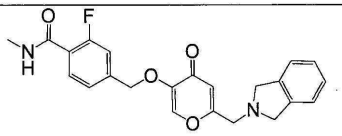
[1284] F = 염 형성

[1285] G = 그대로 사용

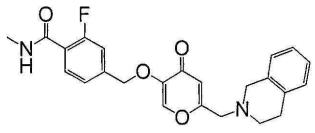
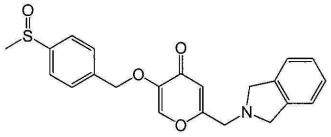
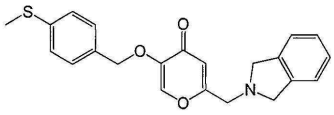
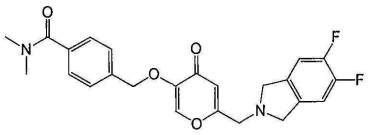
[1286] 대안적인 제조 방법: MeOH/EtOH 중 NaOH/KOH, DMF 중 NaH, THF/1,4-디옥산 중 K_2CO_3.

번호	구조 및 출발 물질	편차 반응 조건 / ^{1}H NMR (400 MHz) / LC-MS
72	 출발 물질:1-(클로로메틸)-4-(사이클로프로필설포닐)벤젠	조건: DMF, 50 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.89-7.94 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.19-7.23 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 2.46 (m, 1H), 1.32-1.41 (m, 2H), 1.00-1.09 (m, 2H). LCMS: *m/z* 438.5 $(M+H)^+$.
73	 출발 물질: 1-(클로로메틸)-4-(이소부틸설포닐)벤젠	조건: DMF, 50 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.90-7.95 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 3H), 7.19-7.23 (m, 3H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 2.99 (d, 2H), 2.23 (dm, 1H), 1.06 (d, 6H). LC-MS: *m/z* 434.5 $(M+H)^+$.
74	 출발 물질: (4-(클로로메틸)-페닐)(메틸)-λ4-설판이민	조건: DMSO, 80 °C, B. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.57-7.69 (m, 6H), 7.49 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.08 (s, 4H), 3.78 (s, 2H), 2.73 (s, 3H)
75	 출발 물질: 5-(클로로메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리딘	조건: 50 °C, C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.75-8.74 (m, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.71 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.79 (s, 2H); LC-MS: *m/z*

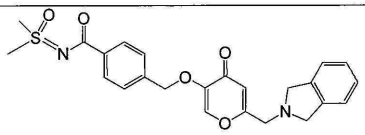
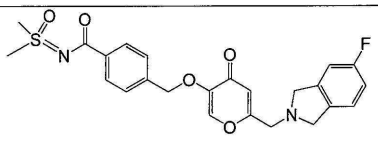
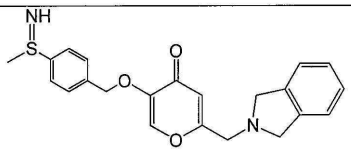
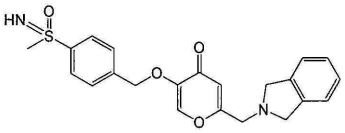
[1287]

		404.4 $(M+2)^+$.
76	 출발 물질: 5-(클로로메틸)-2-메톡시피리딘	조건: 50 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.14 (d, 1H), 7.81-7.56 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 4H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (s, 2H); LC-MS: *m/z* 365.3 $(M+1)^+$.
77	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-*N*,*N*-디메틸벤즈아미드	조건: 50 °C, E (Et_2O). ^{1}H NMR (메탄올-d_4) δ: 8.11 (s, 1 H), 7.57 (d, 2 H), 7.46 (d, 2 H), 7.23 (m, 4 H), 6.60 (s, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 4.22 (d, 1 H), 4.06 (m, 2 H), 3.79 (dd, 1 H), 3.69 (d, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 1.44 (d, 3 H); LC-MS: *m/z* 419.4 $(M+1)^+$.
78	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드	조건: 60 °C, C 및 E (Et_2O). ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.08-7.16 (m, 3H), 6.97-7.02 (m, 1H), 6.47-6.57 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.90-2.97 (m, 5H), 2.81-2.86 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 437.3 $(M+1)^+$.
79	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드	조건: 60 °C, C 및 E (Et_2O) ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.11 (m, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.21 (m, 4 H), 6.72 (br d, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 4.04 (s, 4 H), 3.76

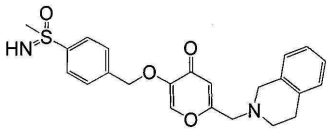
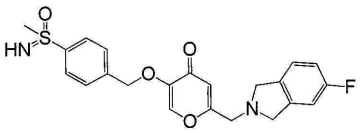
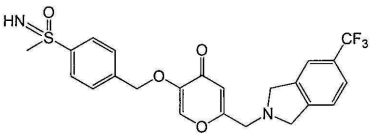
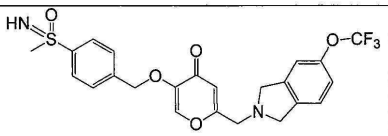
[1288]

		(s, 2 H), 3.04 (dd, 3 H); LC-MS: *m/z* 409.3 $(M+1)^+$.
80	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드	조건: 60 °C, C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.11 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.13 (m, 3 H), 6.99 (dd, 1 H), 6.72 (br d, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 3.04 (dd, 3 H), 2.93 (m, 2 H), 2.83 (m, 2 H); LC-MS: *m/z* 423.3 $(M+1)^+$.
81	 출발 물질: 1-(클로로메틸)-4-(메틸설피닐)벤젠	조건: 60 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d δ: 7.66 (m, 2 H), 7.60 (m, 3 H), 7.21 (m, 4 H), 6.52 (s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.04 (s, 4 H), 3.77 (s, 2 H), 2.73 (s, 3 H); LC-MS: *m/z* 396.3 $(M+1)^+$.
82	 출발 물질: p-(메틸티오)벤질 클로라이드	조건: 60 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.55 (s, 1 H), 7.26 (m, 4 H), 7.20 (m, 4 H), 6.49 (s, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 4.03 (s, 4 H), 3.74 (s, 2 H), 2.48 (s, 3 H); LC-MS: *m/z* 380.3 $(M+1)^+$.
82a	 출발 물질: 4-브로모-N,N-디메틸벤즈아미드	조건: 50 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.56 (s, 1 H), 7.43 (m, 4 H), 7.00 (t, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.98 (s, 4 H), 3.74 (s, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H); LC-MS: *m/z* 441.4 $(M+1)^+$.

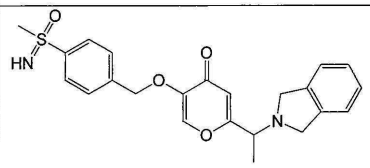
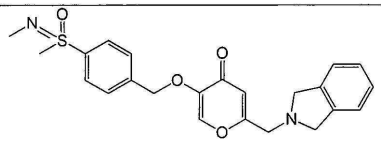
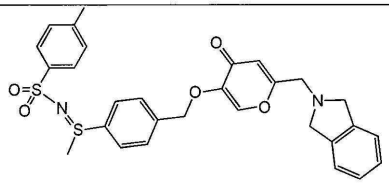
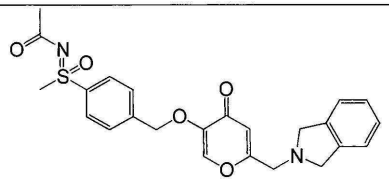
[1289]

83	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-*N*-(디메틸옥시도-λ^4-설파닐리덴)벤즈아미드	조건: 60 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.12 (d, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.22 (m, 4 H), 6.51 (s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.10 (br s, 4 H), 3.79 (s, 2 H), 3.39 (s, 6 H); LC-MS: *m/z* 453.2 $(M+1)^+$.
84	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-*N*-(디메틸옥시도-λ^4-설파닐리덴)벤즈아미드	조건: 60 °C, B 및 E (EtOH). ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.12 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.44 (m, 2 H), 7.13 (dd, 1 H), 6.90 (m, 2 H), 6.49 (s, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 3.97 (s, 2 H), 3.73 (m, 2 H), 3.39 (s, 6 H); LC-MS: *m/z* 471.3 $(M+1)^+$.
85	 출발 물질: 4-메틸-*N*-[(*S*)-메틸(4-클로로메틸페닐)-λ^4-설파닐리덴]벤젠설폰아미드	조건: 60 °C, C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.66 (m, 2 H), 7.60 (m, 3 H), 7.21 (m, 4 H), 6.52 (s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.04 (s, 4 H), 3.77 (s, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 1.66 (s, 1H); LC-MS: *m/z* 396.4 $(M+2)^+$.
86	 출발 물질: 1-(클로로메틸)-4-(S-메틸설폰이미도일)벤젠	조건: 60 °C, C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.02 (m, 2 H), 7.62 (m, 3 H), 7.21 (m, 4 H), 6.52 (s, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 4.04 (s, 4 H), 3.77 (s, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 2.69 (br s, 1 H); LC-MS: *m/z* 411.3 $(M+1)^+$.

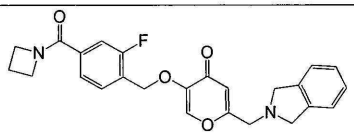
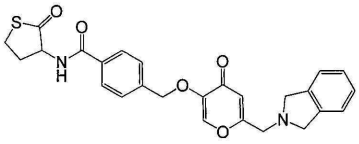
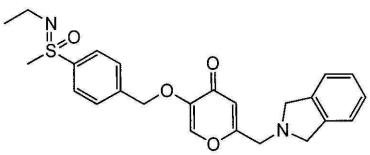
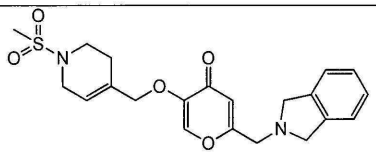
[1290]

87	 출발 물질: 1-(클로로메틸)-4-(S-메틸설폰이미도일)벤젠	조건: 60 °C, C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.02 (m, 2 H), 7.62 (m, 3 H), 7.13 (m, 3 H), 6.99 (dd, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 2.93 (m, 2 H), 2.84 (m, 2 H), 2.69 (br s, 1 H); LC-MS: *m/z* 425.4 $(M+1)^+$.
88	 출발 물질: 1-(클로로메틸)-4-(S-메틸설폰이미도일)벤젠	조건: 60 °C, C 및 A (IPA). ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.02 (d, 2 H), 7.62 (m, 3 H), 7.13 (dd, 1 H), 6.91 (m, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 4.02 (br s, 2 H), 3.99 (br s, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 2.70 (br s, 1 H); LC-MS: *m/z* 429.2 $(M+1)^+$.
89	 출발 물질: 1-(클로로메틸)-4-(S-메틸설폰이미도일)벤젠	조건: 60 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.04-8.01 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.46 (s, 1H) 7.33-7.30 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.09 (s, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.69 (s, 1H); LC-MS: *m/z* 479.3 $(M+1)^+$.
90	 출발 물질: 1-(클로로메틸)-4-(S-메틸설폰이미도일)벤젠	조건: C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.03 (d, 2H), 7.58-7.65 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.04 (br d, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.11 (d, 3H), 2.70 (s, 1H); LC-MS: *m/z*

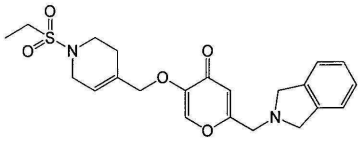
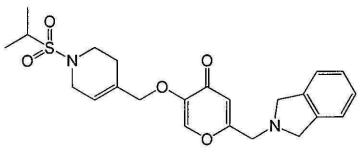
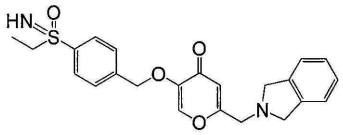
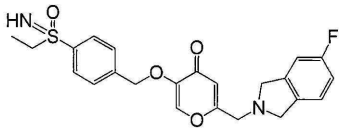
[1291]

		495.3 $(M+1)^+$.
91	 출발 물질: 1-(클로로메틸)-4-(S-메틸설폰이미도일)벤젠	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.03 (m, 2 H), 7.66 (d, 1 H), 7.62 (d, 2 H), 7.20 (m, 4 H), 6.49 (s, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 3.98 (m, 4 H), 3.64 (q, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 2.7 (br, 1H), 1.51 (d, 3 H); LC-MS: *m/z* 425.3 $(M+1)^+$.
92	 (포메이트) 출발 물질: *N,S*-디메틸-*S*-(4-클로로메틸페닐)설폭시민	조건: 60 °C, D. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.08 (s, 1 H), 7.93 (m, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.22 (m, 4 H), 6.56 (s, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 4.09 (s, 4 H), 3.82 (s, 2 H), 3.16 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H); LC-MS: *m/z* 425.4 $(M+1)^+$.
93	 출발 물질: N-((4-(클로로메틸)-페닐)메틸)-λ4-설파닐리덴)-4-메틸-벤젠설폰아미드	조건: 60 °C, C 및 E (EtOH). ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.73 (m, 4 H), 7.63 (s, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.20 (m, 6 H), 6.52 (s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.04 (s, 4 H), 3.78 (s, 2 H), 2.83 (m, 3 H), 2.36 (s, 3 H); LC-MS: *m/z* 549.5 $(M+1)^+$.
94	 출발 물질: 1-(클로로메틸)-4-(*N*-아세틸-*S*-메틸설폰이미도일)벤젠	조건: 60 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.99 (m, 2 H), 7.65 (m, 3 H), 7.21 (m, 4 H), 6.53 (s, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 4.05 (s, 4 H), 3.78 (s, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H); LC-MS: *m/z* 453.5 $(M+1)^+$.

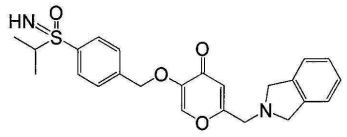
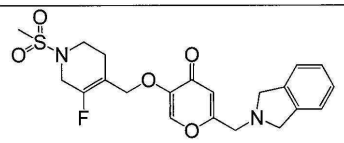
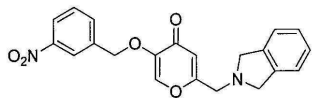
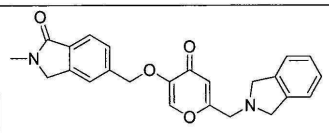
[1292]

95	 출발 물질: 아제티딘-1-일(4-(클로로메틸)-3-플루오로페닐)-메탄온	조건: 60 °C, C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.64 (s, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.21 (m, 4 H), 6.51 (s, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 4.26 (m, 4 H), 4.04 (s, 4 H), 3.77 (s, 2 H), 2.36 (m, 2 H); LC-MS: *m/z* 435.5 $(M+1)^+$.
96	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-N-(2-옥소테트라하이드로티오펜-3-일)-벤즈아미드	조건: 60 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.81 (d, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.49 (d, 2 H), 7.21 (s, 4 H), 6.61 (br d, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 4.67 (dt, 1 H), 4.03 (s, 4 H), 3.75 (s, 2 H), 3.43 (m, 1 H), 3.32 (m, 1 H), 3.11 (m, 1 H), 2.03 (qd, 1 H); LC-MS: *m/z* 477.4 $(M+1)^+$.
97	 출발 물질: 1-(클로로메틸)-4-(*N*-에틸-*S*-메틸설폰이미도일)벤젠	조건: 60 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.92 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.21 (m, 4 H), 6.53 (s, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 4.04 (s, 4 H), 3.77 (s, 2 H), 3.08 (m, 3 H), 3.02 (m, 1 H), 2.85 (dq, 1 H), 1.18 (t, 3 H); LC-MS: *m/z* 439.1 $(M+1)^+$.
98	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-1-(메틸설포닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘	조건: 60 °C, C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.65 (s, 1 H), 7.21 (m, 4 H), 6.50 (s, 1 H), 5.83 (m, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.05 (s, 4 H), 3.82 (m, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 3.42 (t, 2 H), 2.82 (s, 3 H), 2.36 (br d, 2 H); LC-MS: *m/z* 417.8 $(M+1)^+$.

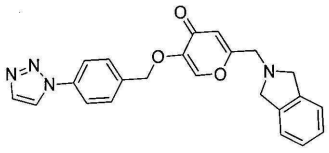
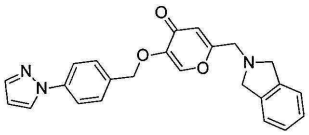
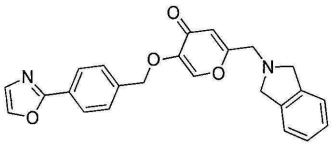
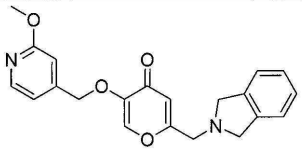
[1293]

99	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-1-(에틸설포닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘	조건: 60 °C, C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.65 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.47 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 2.98 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 2.35-2.30 (m, 2H), 1.36 (t, 3H, J=7.4 Hz); LC-MS: *m/z* 431.9 $(M+1)^+$.
100	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-1-(이소프로필설포닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘	조건: 60 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.64 (s, 1H), 7.23.7.18 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.50 (t, 2H, J=5.7 Hz), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 2H), 1.34 (d, 6H, J=6.8 Hz); LC-MS: *m/z* 446.0 $(M+1)^+$.
101	 출발 물질: 1-(클로로메틸)-4-(에틸설폰이미도일)벤젠	조건: 60 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.99-7.96 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.4 (br, 1H) 1.28-1.24 (m, 3H); LC-MS: *m/z* 425.3 $(M+1)^+$.
102		조건: 60 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.99-7.96 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.62-7.59 (m,

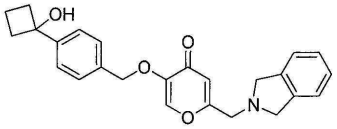
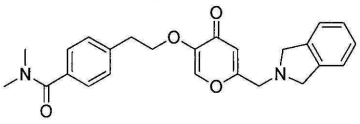
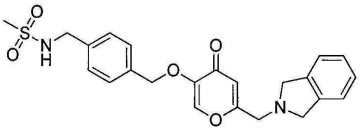
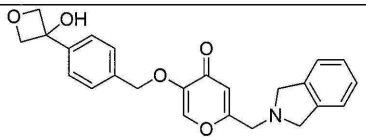
[1294]

	출발 물질: 1-(클로로메틸)-4-(에틸설폰이미도일)벤젠	2H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.03-3.98 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.30-3.14 (m, 2H), 2.7 (br, 1H), 1.28-1,24 (m, 3H); LC-MS: *m/z* 443.3 $(M+1)^+$.
103	 출발 물질: 1-(클로로메틸)-4-(프로판-2-일설폰이미도일)벤젠	조건: 50 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.97-7.93 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.06-4.03 (m, 4H), 3.77 (d, 2H, J= 0.52 Hz), 3.29-3.18 (m, 1H), 1.33-1.25 (m, 7H); LC-MS: *m/z* 439.2 $(M+1)^+$.
104	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-5-플루오로-1-(메틸설포닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘	조건: 60 °C, C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.66 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.40-2.53 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 435.8 $(M+1)^+$.
105	 출발 물질: 1-(클로로메틸)-3-니트로벤젠	조건: DMF, 60 °C, C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) *δ*: 8.24-8.32 (m, 1H), 8.20 (br d, 1H), 7.72-7.87 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.21 (s, 4H), 6.53 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H). LC-MS: *m/z* 379.3 $(M+H)^+$.
106		조건: DMF, RT, C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) *δ*: 7.83 (d,

[1295]

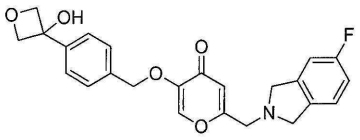
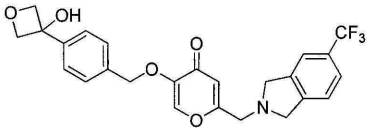
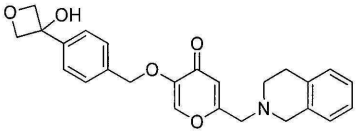
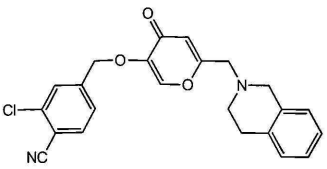
	출발 물질: 5-(클로로메틸)-2-메틸이소인돌린-1-온	1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.16-7.24 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.20 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 403.4 $(M+H)^+$.
107	 출발 물질: 1-(4-(클로로메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸	조건: DMF, 60 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.00 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.17-7.24 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H). LC-MS: *m/z* 401.5 $(M+H)^+$.
108	 출발 물질: 1-(4-(클로로메틸)페닐)-1*H*-피라졸	조건: DMF, 60 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.93 (d, 1H), 7.67-7.75 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.16-7.23 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 6.45-6.49 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.75 (s, 2H). LC-MS: *m/z* 400.5 $(M+H)^+$.
109	 출발 물질: 2-(4-(클로로메틸)-페닐)옥사졸	조건: DMF, 60 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.06 (d, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (d, 4H), 6.51 (s, 1H), 5.09-5.17 (m, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.75 (s, 2H). LC-MS: *m/z* 401.5 $(M+H)^+$.
110		조건: C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.16 (dd, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 4H),

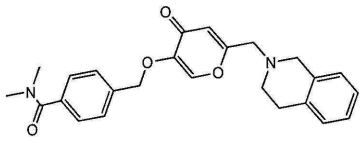
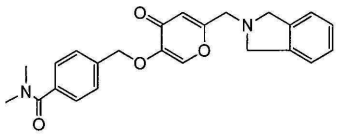
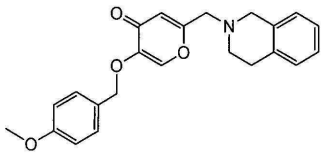
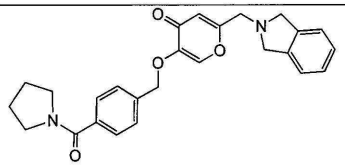
[1296]

	출발 물질: 4-(클로로메틸)-2-메톡시피리딘	6.89-6.92 (m, 1H), 6.76-6.78 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (d, 2H). LC-MS: *m/z* 365.3 $(M+H)^+$
111	 출발 물질: 1-(4-(클로로메틸)페닐)-사이클로부탄올	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.56 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 4H), 6.48 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.01 (s, 4H), 3.73 (d, 2H), 2.49-2.58 (m, 2H), 2.31-2.41 (m, 2H), 1.96-2.06 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H). LC-MS: *m/z* 404.4 $(M+H)^+$
112	 출발 물질: 4-(2-클로로에틸)-*N,N*-디메틸벤즈아미드	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.56 (s, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 4H), 6.49 (m, 1H), 4.11 (t, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.76 (d, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.10 (br s, 3H), 2.98 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 419.4 $(M+H)^+$
113	 출발 물질: N-(4-(클로로메틸)-벤질)메탄설폰아미드	조건: 60 °C, B. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.21 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.35-7.44 (m, 4H), 7.17-7.28 (m, 4H), 6.42 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.17 (d, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.80 (s, 2H), 2.86 (s, 3H). LC-MS: m/z 441.8 (M+H)+
114	 출발 물질: 3-(4-(클로로메틸)페닐)-옥세탄-3-올	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.59-7.64 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.88-4.94 (m, 4H), 4.03 (s, 4H), 3.75 (s, 2H), 2.52 (s, 1H). LC-MS: *m/z* 406.5 $(M+H)^+$

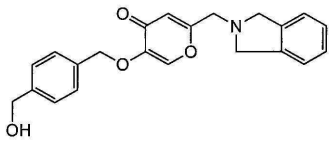
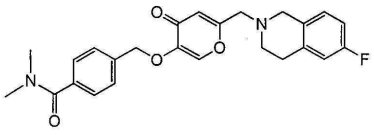
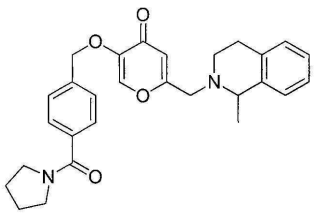
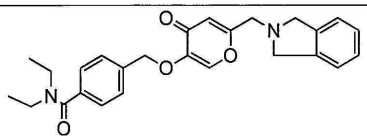
[1297]

[1298]

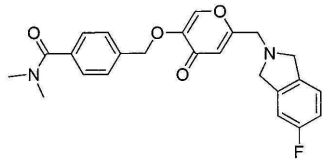
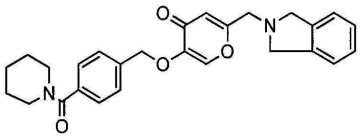
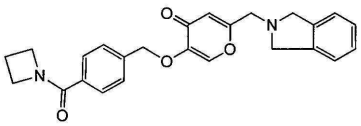
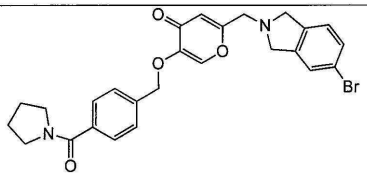
115	 출발 물질: 3-(4-(클로로메틸)페닐)-옥세탄-3-올	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60-7.63 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 1H), 6.87-6.94 (m, 2H), 6.49 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.88-4.94 (m, 4H), 4.01 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.74 (d, 2H), 2.52 (s, 1H). LC-MS: *m/z* 424.5 $(M+H)^+$
116	 출발 물질:3-(4-(클로로메틸)페닐)-옥세탄-3-올	조건: 60 ℃, C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60-7.64 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.44-7.52 (m, 4H), 7.31 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.87-4.95 (m, 4H), 4.07 (s, 4H), 3.77 (s, 2H). LC-MS: *m/z* 474.8 $(M+H)^+$
117	 출발 물질:3-(4-(클로로메틸)페닐)-옥세탄-3-올	조건: 60 ℃, C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.59-7.64 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.08-7.16 (m, 3H), 6.97-7.01 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.88-4.94 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.49 (s, 1H). LC-MS: *m/z* 420.8 $(M+H)^+$
118	 출발 물질: 3-클로로-4-시아노벤질 메탄설포네이트	조건: THF, 환류, C. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.27 (s, 1 H), 8.02 (m, J=7.9 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.59 (m, J=7.9 Hz, 1 H), 7.11 (br s, 3 H), 6.98-7.08 (m, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 3.60 (br s, 2 H), 2.72-2.92 (m, 4 H); LC-MS: m/z 407.7 (M+H) +.

119	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-*N*,*N*-디메틸벤즈아미드	조건: THF, 환류. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.57 (s, 1 H), 7.39-7.47 (m, 1 H), 7.39-7.47 (m, 3 H), 7.09-7.18 (m, 3 H), 6.96-7.01 (m, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 3.11 (br s, 3 H), 2.95-3.03 (m, 3 H), 2.90-2.95 (m, 2 H), 2.79-2.86 (m, 2 H); LC-MS: m/z 419.4 (M+H) +.
120	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-*N*,*N*-디메틸벤즈아미드	조건: THF/DMF, 환류, C. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.24 (s, 1 H), 7.46-7.51 (m, 2 H), 7.44 (s, 2 H), 7.18-7.26 (m, 4 H), 6.43 (s, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 3.96 (s, 4 H), 3.80 (s, 2 H), 2.98 (br s, 3 H), 2.91 (br s, 3 H). LC-MS: m/z 405.3 (M+H) +.
121	 출발 물질: 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠	조건: DMF, 70 °C. 1H NMR (클로로포름-d) δ ppm 7.54 (s, 1 H), 7.30-7.36 (m, 2 H), 7.13 (s, 3 H), 6.95-7.01 (m, 1 H), 6.89 (m, J=8.7 Hz, 2 H), 6.49 (s, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.69 (s, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 2.87-2.96 (m, 2 H), 2.81 (s, 2 H); LC-MS: m/z 378.8 (M+H) +.
122	 출발 물질: [4-(클로로메틸)페닐]-1-피롤리디닐에타논	조건: DMF, 70°C, C 및 E. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.23 (s, 1 H), 7.41-7.59 (m, 4 H), 7.13 - 7.31 (m, 4 H), 6.42 (s, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 3.95 (s, 4 H), 3.79 (s, 2 H), 3.36 - 3.53 (m, 4 H), 1.72 - 1.94 (m, 4 H);

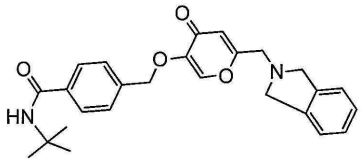
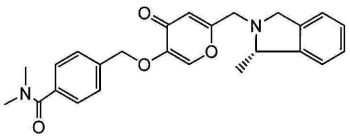
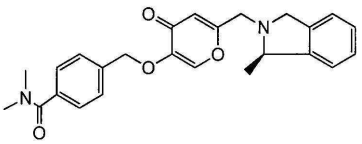
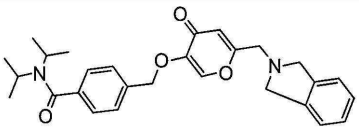
[1299]

		LC-MS: m/z 431.4 (M+H) +.
123	 출발 물질: 4-(클로로메틸) 벤젠메탄올	조건: B 및 E. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.19 (s, 1 H), 7.32-7.42 (m, 4 H), 7.18-7.26 (m, 4 H), 6.41 (s, 1 H), 5.16-5.28 (m, 1 H), 4.86-4.96 (m, 2 H), 4.47-4.55 (m, 2 H), 3.95 (s, 4 H), 3.78 (s, 2 H); LC-MS: m/z 364.2 (M+H) +.
124	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-*N*,*N*- 디메틸벤즈아미드	조건: DMF, 70 °C, D. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.24 (s, 1 H), 7.41-7.49 (m, 4 H), 7.03-7.13 (m, 1 H), 6.91-6.97 (m, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 3.59 (s, 4 H), 2.98 (br s, 3 H), 2.90 (br s, 3 H), 2.80-2.87 (m, 2 H), 2.71-2.78 (m, 2 H); LC-MS: m/z 437.5 (M+H) +.
125	 출발 물질: [4-(클로로메틸)페닐]-1- 피롤리디닐메탄온	조건: DMF, 70 °C, G. 1H NMR (클로로포름-d) δ ppm 7.51-7.54 (m, 3 H), 7.41-7.46 (m, 2 H), 7.03-7.26 (m, 4 H), 6.55 (s, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 3.61-3.67 (m, 2 H), 3.58 (s, 2 H), 3.37-3.45 (m, 2 H), 2.76 (s, 2 H), 1.93-2.00 (m, 2 H), 1.84-1.92 (m, 2 H), 1.56 (s, 3 H), 1.38 (d, J=6.7 Hz, 3 H); LC-MS: m/z 459.7 (M+H) +.
126	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-*N*,*N*- 디에틸벤즈아미드	조건: DMF, 70°C. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.58 (s, 1 H), 7.42-7.46 (m, 2 H), 7.36-7.39 (m, 2 H), 7.17-7.23 (m, 4 H), 6.51 (s, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.04 (s, 4 H), 3.76 (s, 2

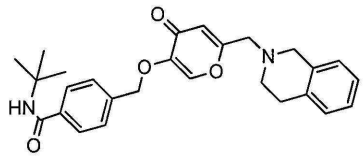
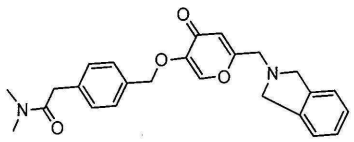
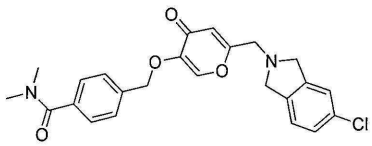
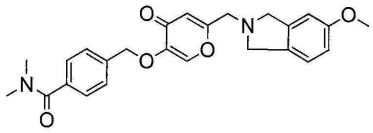
[1300]

		H), 3.54 (br s, 2 H), 3.25 (br s, 2 H), 1.20-1.30 (m, 3 H), 1.06-1.15 (m, 3 H); LC-MS: m/z 433.4 (M+H) +.
127	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-*N*,*N*-디메틸벤즈아미드	조건: DMF, C. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.24 (s, 1 H), 7.41-7.50 (m, 4 H), 7.21-7.29 (m, 1 H), 6.95-7.15 (m, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 3.87-4.00 (m, 4 H), 3.79 (s, 2 H), 2.98 (br s, 3 H), 2.91 (br s, 3 H); LC-MS: m/z 423.4 (M+H) +.
128	 출발 물질: (4-(클로로메틸)페닐)-(피페리딘-1-일)메탄온	조건: DMF, E 및 B. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.24 (s, 1 H), 7.45-7.51 (m, 2 H), 7.37-7.41 (m, 2 H), 7.18-7.26 (m, 4 H), 6.43 (s, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 3.96 (s, 4 H), 3.80 (s, 2 H), 3.46-3.67 (m, 2 H), 3.19-3.31 (m, 2 H), 1.38-1.65 (m, 6 H); LC-MS: m/z 445.4 (M+H) +.
129	 출발 물질: 아제티딘-1-일(4-(클로로메틸)페닐)메탄온	조건: DMF, 70 °C, C. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.24 (s, 1 H), 7.61-7.68 (m, 2 H), 7.43-7.55 (m, 2 H), 7.17-7.27 (m, 4 H), 6.43 (s, 1 H), 5.00 (s, 2 H), 4.23-4.35 (m, 2 H), 3.99-4.10 (m, 2 H), 3.95 (s, 4 H), 3.79 (s, 2 H), 2.20-2.30 (m, 2 H); LC-MS: m/z 417.4 (M+H) +.
130	 출발 물질: [4-(클로로메틸)페닐]-1-	조건: DMF, 85 °C, E. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.23 (s, 1 H), 7.43-7.57 (m, 5 H), 7.35-7.42 (m, 1 H), 7.18-7.25 (m, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 3.90-3.98 (m, 4 H), 3.42-

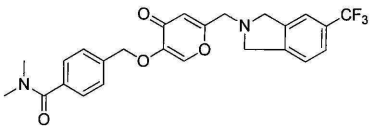
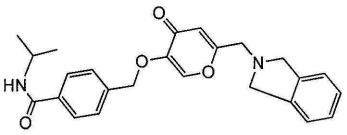
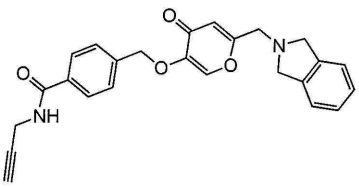
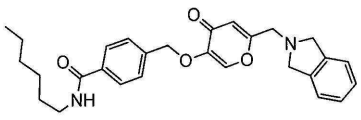
[1301]

	피롤리디닐메탄온	3.51 (m, 2 H), 3.36-3.41 (m, 2 H), 3.35 (s, 2 H), 1.76-1.92 (m, 4 H); LC-MS: m/z 510.4 (M+H) +.
131	 출발 물질: *N*-(3 급-부틸)-4-(클로로-메틸)벤즈아미드	조건: DMF, 85 °C, B 및 E. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.21 (s, 1 H), 7.79-7.84 (m, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 7.43-7.58 (m, 2 H), 7.18-7.26 (m, 4 H), 6.42 (s, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 3.95 (s, 4 H), 3.79 (s, 2 H), 1.38 (s, 9 H); LC-MS: m/z 433.4 (M+H) +.
132	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-*N*,*N*-디메틸벤즈아미드	조건: DMF, 85 °C, E. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.24 (s, 1 H), 7.39-7.51 (m, 4 H), 7.17-7.26 (m, 4 H), 6.44 (s, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 4.08-4.16 (m, 1 H), 3.94-4.04 (m, 2 H), 3.70-3.77 (m, 1 H), 3.58-3.68 (m, 1 H), 2.98 (br s, 3 H), 2.90 (br s, 3 H), 1.32-1.38 (m, 3 H); LC-MS: m/z 463.3 (M+H) +.
133	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-*N*,*N*-디메틸벤즈아미드	조건: DMF, 85 °C, E. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.24 (s, 1 H), 7.40-7.50 (m, 4 H), 7.17-7.26 (m, 4 H), 6.44 (s, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 4.09-4.16 (m, 1 H), 3.93-4.05 (m, 2 H), 3.69-3.78 (m, 1 H), 3.56-3.64 (m, 1 H), 2.98 (br s, 3 H), 2.90 (br s, 3 H), 1.32-1.37 (m, 3 H); LC-MS: m/z 419.4 (M+H) +.
134		조건: DMF, 85 °C, D. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.25 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.43-7.49 (m, 2 H), 7.28-

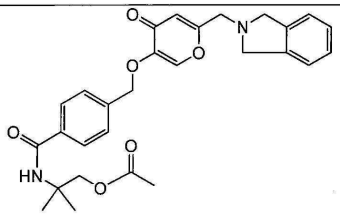
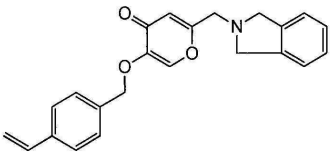
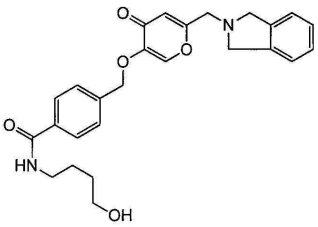
[1302]

	출발 물질: 4-(클로로메틸)-*N*,*N*-비스(1-메틸에틸)벤즈아미드	7.32 (m, 2 H), 7.18-7.26 (m, 4 H), 6.42 (s, 1 H), 4.96 (s, 1 H), 3.96 (s, 4 H), 3.80 (s, 2 H), 3.61 (br s, 1 H), 0.92-1.62 (m, 1 H); LC-MS: m/z 461.2 (M+H) +.
135	 출발 물질: *N*-(3 급-부틸)-4-(클로로-메틸)벤즈아미드	조건: DMF, 85 °C, E. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.21 (s, 1 H), 7.78-7.89 (m, 2 H), 7.73-7.77 (m, 1 H), 7.44-7.49 (m, 2 H), 7.06-7.17 (m, 3 H), 7.01-7.05 (m, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 3.53-3.68 (m, 4 H), 2.76 (s, 4 H), 1.38 (s, 9 H); LC-MS: m/z 447.4 (M+H) +.
136	 출발 물질: 2-(4-(클로로메틸)페닐)-*N*,*N*-디메틸아세트아미드	조건: DMF, 85 °C, E. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.21 (s, 1 H), 7.30-7.41 (m, 2 H), 7.18-7.26 (m, 6 H), 6.41 (s, 1 H), 4.91 (s, 2 H), 3.95 (s, 4 H), 3.79 (s, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 2.97-3.01 (m, 3 H), 2.83 (s, 3 H); LC-MS: m/z 419.4 (M+H) +.
137	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-*N*,*N*-디메틸벤즈아미드	조건: DMF, 85 °C, E. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.24 (s, 1 H), 7.45-7.49 (m, 2 H), 7.41-7.45 (m, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.22-7.28 (m, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 3.91-3.97 (m, 4 H), 3.79 (s, 2 H), 2.98 (br s, 3 H), 2.90 (br s, 3 H); LC-MS: m/z 439.3 (M+H) +.
138		조건: DMF, 85 °C, C. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.24 (s, 1 H), 7.41-7.50 (m, 4 H), 7.10-7.16 (m, 1

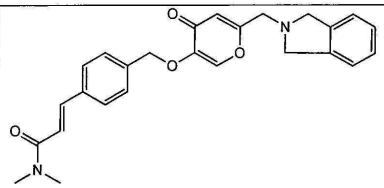
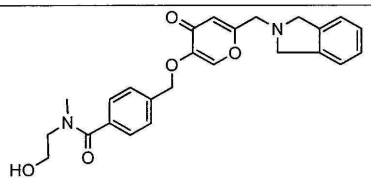
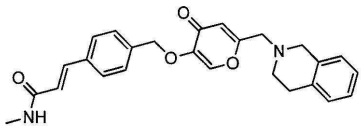
[1303]

	출발 물질: 4-(클로로메틸)-*N*,*N*-디메틸벤즈아미드	H), 6.81-6.86 (m, 1 H), 6.73-6.78 (m, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 3.84-3.95 (m, 4 H), 3.78 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 2.98 (br s, 3 H), 2.91 (br s, 3 H); LC-MS: m/z 435.4 (M+H) +.
139	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-*N*,*N*-디메틸벤즈아미드	조건: DMF, 85 °C, C. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.24 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.55-7.60 (m, 1 H), 7.41-7.50 (m, 5 H), 6.44 (s, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 4.03 (s, 4 H), 3.82 (s, 2 H), 2.98 (br s, 3 H), 2.91 (br s, 3 H); LC-MS: m/z 473.5 (M+H) +.
140	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-*N*-(1-메틸에틸)벤즈아미드	조건: DMF, 85 °C, C. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.18-8.27 (m, 2 H), 7.81-7.92 (m, 2 H), 7.43-7.54 (m, 2 H), 7.13-7.30 (m, 4 H), 6.43 (s, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 4.03-4.15 (m, 1 H), 3.95 (s, 4 H), 3.79 (s, 2 H), 1.17 (d, J=6.6 Hz, 6 H); LC-MS: m/z 419.3 (M+H) +.
141	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드	조건: DMF, 85 °C, E. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.96 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.85-7.94 (m, 2 H), 7.43-7.60 (m, 2 H), 7.15-7.29 (m, 4 H), 6.43 (s, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 4.00-4.12 (m, 2 H), 3.95 (s, 4 H), 3.79 (s, 2 H), 3.13 (t, J=2.5 Hz, 1 H); LC-MS: m/z 415.4 (M+H) +.
142		조건: DMF. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.73-7.78 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.43-7.51 (m, 2

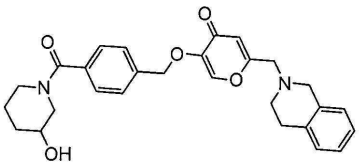
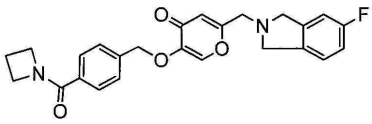
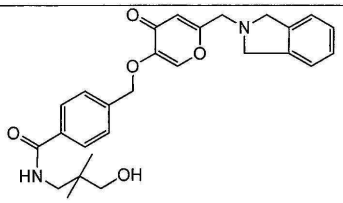
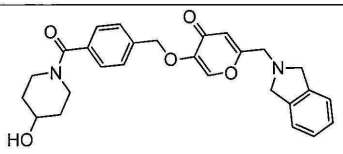
[1304]

	출발 물질: 4-(클로로메틸)-N-헥실벤즈아미드	H), 7.18-7.24 (m, 4 H), 6.50 (s, 1 H), 6.07-6.18 (m, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 4.03 (s, 4 H), 3.75 (s, 2 H), 3.41-3.48 (m, 2 H), 1.57-1.65 (m, 3 H), 1.29-1.38 (m, 5 H), 0.86-0.93 (m, 3 H); LC-MS: m/z 461.5 (M+H) +.
143	 출발 물질: 2-(4-(클로로메틸)-벤즈아미도)-2-메틸프로필 아세테이트	조건: DMF, G. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.21 (s, 1 H), 7.80-7.84 (m, 3 H), 7.49 (s, 2 H), 7.18-7.28 (m, 4 H), 6.42 (s, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 4.25 (s, 2 H), 3.95 (s, 4 H), 3.79 (s, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.36 (s, 6 H); LC-MS: m/z 491.5 (M+H) +.
144	 출발 물질: 1-(클로로메틸)-4-에테닐벤젠	조건: DMF, C. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.21 (s, 1 H), 7.45-7.55 (m, 2 H), 7.36-7.43 (m, 2 H), 7.14-7.29 (m, 4 H), 6.69-6.80 (m, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 5.82-5.89 (m, 1 H), 5.25-5.31 (m, 1 H), 4.94 (s, 2 H), 3.95 (s, 4 H), 3.79 (s, 2 H); LC-MS: m/z 360.4 (M+H) +.
145	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-N-(4-하이드록시부틸)벤즈아미드	조건: DMF, E. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.38-8.57 (m, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.81-7.92 (m, 2 H), 7.40-7.59 (m, 2 H), 7.16-7.28 (m, 4 H), 6.43 (s, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 4.41 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 3.95 (s, 4 H), 3.79 (s, 2 H), 3.35-3.47 (m, 2 H), 3.21-3.31 (m, 2 H), 1.50-1.60 (m, 2 H), 1.41-1.50 (m, 2 H); LC-MS: m/z 449.5

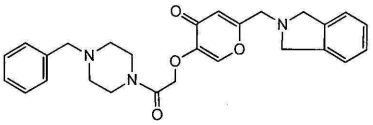
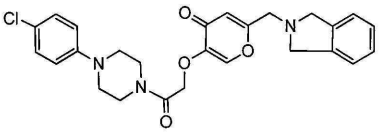
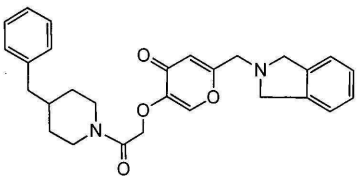
[1305]

		(M+H) +.
146	 출발 물질: (E)-3-(4-(클로로메틸)-페닐)-*N,N*-디메틸아크릴아미드 및 (E)-3-(4-(브로모메틸)페닐)-*N,N*-디메틸아크릴아미드	조건: DMF, 85°C, C. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.22 (s, 1 H), 7.71-7.76 (m, 2 H), 7.43-7.50 (m, 3 H), 7.17-7.27 (m, 5 H), 6.42 (s, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 3.95 (s, 4 H), 3.79 (s, 2 H), 3.16 (s, 3 H), 2.93 (s, 3 H); LC-MS: m/z 431.6 (M+H) +.
147	 출발 물질: 2-(4-(클로로메틸)페닐)-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-아세트아미드	조건: DMF, 85 °C, D. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.19-8.25 (m, 1 H), 7.33-7.37 (m, 2 H), 7.18-7.26 (m, 6 H), 6.41 (s, 1 H), 4.91 (s, 2 H), 3.95 (s, 4 H), 3.74 (s, 1 H), 3.69 (s, 1 H), 3.51-3.55 (m, 2 H), 3.45-3.49 (m, 2 H), 3.38-3.42 (m, 3 H), 3.32-3.37 (m, 3 H); LC-MS: m/z 449.5 (M+H)+.
148	 출발 물질: (E)-3-(4-(클로로메틸)-페닐)-*N*-메틸아크릴아미드	조건: DMF, E. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 8.08 (s, 1 H), 7.57-7.63 (m, 2 H), 7.49 (m, J=8.2 Hz, 2 H), 7.36-7.43 (m, 2 H), 7.09-7.18 (m, 3 H), 6.96-7.02 (m, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 6.40 (d, J=15.6 Hz, 1 H), 5.80-5.90 (m, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 2.90-2.97 (m, 5 H), 2.80-2.89 (m, 2 H); LC-MS: m/z 431.6 (M+H) +.

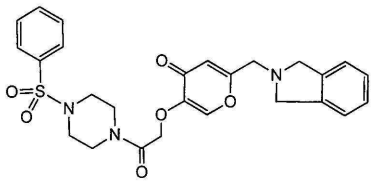
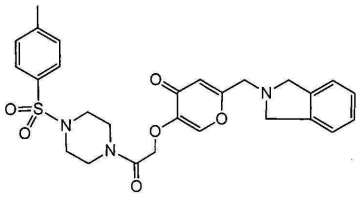
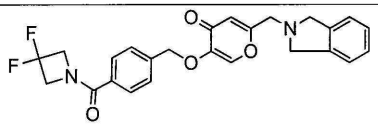
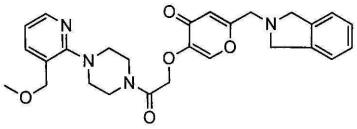
[1306]

149	 출발 물질: (4-(클로로메틸)페닐)(3-하이드록시피페리딘-1-일)메탄온	조건: DMF, D. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.58 (s, 1 H), 7.40-7.47 (m, 4 H), 7.09-7.17 (m, 3 H), 6.97-7.02 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 3.78-4.02 (m, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 2.89-2.96 (m, 2 H), 2.80-2.86 (m, 2 H), 1.80-1.97 (m, 2 H), 1.66 (s, 5 H); LC-MS: m/z 475.6 (M+H) +.
150	 출발 물질: 아제티딘-1-일(4-(클로로메틸)페닐)메탄온	조건: DMF, G. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.64 (s, 1 H), 7.62-7.63 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.42-7.47 (m, 2 H), 6.82-7.00 (m, 2 H), 6.50 (s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.20-4.33 (m, 5 H), 4.00 (br d, J=12.4 Hz, 4 H), 3.75 (s, 2 H), 2.31-2.39 (m, 2 H); LC-MS: m/z 435.6 (M+H) +.
151	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-*N*-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-벤즈아미드	조건: DMF, D. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.35-8.45 (m, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.84-7.88 (m, 2 H), 7.49-7.53 (m, 2 H), 7.18-7.26 (m, 4 H), 6.43 (s, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 3.95 (s, 4 H), 3.78-3.81 (m, 2 H), 3.15-3.17 (m, 2 H), 3.13 (s, 2 H), 0.82-0.97 (m, 6 H); LC-MS: m/z 463.6 (M+H) +.
152	 출발 물질: (4-(클로로메틸)페닐)(4-	조건: DMF, B 및 E. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.25 (s, 1 H), 7.46-7.51 (m, 2 H), 7.36-7.44 (m, 2 H), 7.18-7.27 (m, 4 H), 6.43 (s, 1 H),

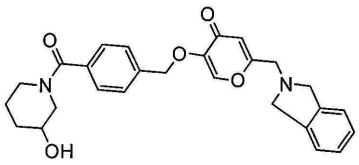
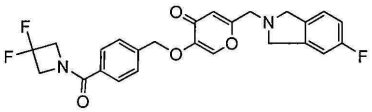
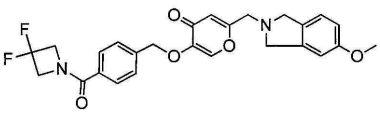
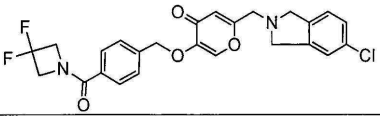
[1307]

	하이드록시피페리딘-1-일)메탄온	4.98 (s, 2 H), 4.78 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 3.96 (s, 4 H), 3.80 (s, 2 H), 3.71-3.79 (m, 1 H), 3.33-3.57 (m, 1 H), 3.06-3.31 (m, 2 H), 1.78 (br s, 1 H), 1.70 (br s, 1 H), 1.35 (br s, 2 H); LC-MS: m/z 461.6 (M+H) +.
153	 출발 물질: 2-클로로-1-[4-(페닐메틸)-1-피페라지닐]에타논	조건: DMF, A. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.98 (s, 1 H), 7.26-7.35 (m, 5 H), 7.17-7.25 (m, 4 H), 6.50 (s, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 4.05 (s, 4 H), 3.77 (s, 2 H), 3.52-3.64 (m, 4 H), 3.51 (s, 2 H), 2.38-2.48 (m, 4 H); LC-MS: m/z 460.4 (M+H) +.
154	 출발 물질: 2-클로로-1-[4-(4-클로로-페닐)-1-피페라지닐]에타논	조건: DMF, C. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.15 (s, 1 H), 7.20-7.26 (m, 6 H), 6.96-6.99 (m, 2 H), 6.41 (s, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 3.96 (s, 4 H), 3.80 (s, 2 H), 3.59 (br s, 4 H), 3.12-3.21 (m, 4 H); LC-MS: m/z 480.3 (M+H) +.
155	 출발 물질: 2-클로로-1-[4-(페닐메틸)-1-피페리디닐]에타논	조건: DMF, A. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.10 (s, 1 H), 7.15-7.31 (m, 9 H), 6.40 (s, 1 H), 4.62-4.79 (m, 2 H), 4.21-4.35 (m, 1 H), 3.95 (s, 4 H), 3.79 (s, 2 H), 3.70-3.77 (m, 1 H), 2.93 (br s, 1 H), 2.51-2.57 (m, 2 H), 1.68-1.82 (m, 1 H), 1.48-1.67 (m, 2 H), 0.95-1.22 (m, 2 H); LC-MS: m/z 459.7 (M+H) +.

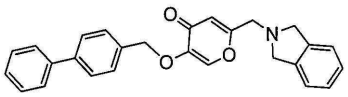
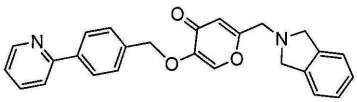
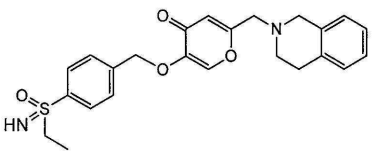
[1308]

156	 출발 물질: 2-클로로-1-(4-(페닐-설포닐)피페라진-1-일)에타논	조건: DMF, A. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.88 (s, 1 H), 7.71-7.78 (m, 2 H), 7.59-7.65 (m, 1 H), 7.52-7.59 (m, 2 H), 7.18-7.24 (m, 4 H), 6.46 (s, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 4.03 (s, 4 H), 3.76 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.67-3.70 (m, 2 H), 2.98-3.11 (m, 4 H); LC-MS: m/z 510.5 (M+H) +.
157	 출발 물질: 2-클로로-1-(4-토실-피페라진-1-일)에타논	조건: DMF, A. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.07 (s, 1 H), 7.59-7.65 (m, 2 H), 7.43-7.49 (m, 2 H), 7.17-7.27 (m, 4 H), 6.38 (s, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 3.94 (s, 4 H), 3.77 (s, 2 H), 3.53 (br s, 2 H), 3.47 (br s, 2 H), 2.93 (br s, 2 H), 2.87 (br s, 2 H), 2.41 (s, 3 H); LC-MS: m/z 524.6 (M+H) +.
158	 출발 물질: (4-(클로로메틸)-페닐)(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메탄온	조건: DMF, 85°C, E. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.25 (s, 1 H), 7.69-7.76 (m, 2 H), 7.46-7.60 (m, 2 H), 7.14-7.29 (m, 4 H), 6.43 (s, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 4.38-4.58 (m, 2 H), 3.96 (s, 4 H), 3.80 (s, 2 H); LC-MS: m/z 453.4 (M+H) +.
159	 출발 물질: 2-클로로-1-(4-(3-(메톡시메틸)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에타논	조건: DMF, 80 °C, D. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 8.24-8.27 (m, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.71-7.74 (m, 1 H), 7.19-7.25 (m, 4 H), 6.99-7.03 (m, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 4.10 (s, 4 H), 3.83 (s, 2 H), 3.66-3.78 (m, 4 H),

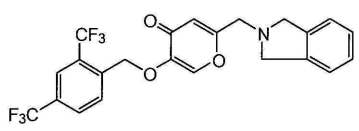
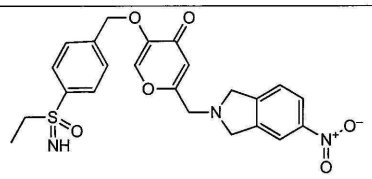
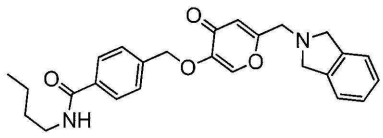
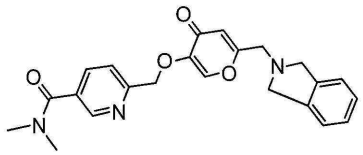
[1309]

		3.43 (s, 3 H), 3.14-3.25 (m, 4 H); LC-MS: m/z 491.6 (M+H) +.
160	 출발 물질: (4-(클로로메틸)페닐)(3-하이드록시피페리딘-1-일)메탄온	조건: DMF, 85 °C, D. 1H NMR (클로로포름-d) δ ppm 7.59 (s, 1 H), 7.38-7.49 (m, 4 H), 7.16-7.25 (m, 4 H), 6.52 (s, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.05 (s, 4 H), 3.77 (s, 2 H), 3.13-3.64 (m, 3 H), 2.45-2.83 (m, 3 H), 1.76-2.02 (m, 2 H), 1.34-1.74 (m, 2 H); LC-MS: m/z 461.5 (M+H) +.
161	 출발 물질: (4-(클로로메틸)-페닐)(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메탄온	조건: DMF, 85 °C, C. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.62-7.68 (m, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.47-7.54 (m, 2 H), 7.10-7.17 (m, 1 H), 6.88-6.94 (m, 2 H), 6.50 (s, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 4.48-4.59 (m, 4 H), 3.96-4.04 (m, 4 H), 3.75 (s, 2 H); LC-MS: m/z 471.5 (M+H)
162	 출발 물질: (4-(클로로메틸)-페닐)(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메탄온	조건: DMF, 85 °C, C. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.24 (s, 1 H), 7.68-7.78 (m, 2 H), 7.49-7.57 (m, 2 H), 7.07-7.19 (m, 1 H), 6.80-6.87 (m, 1 H), 6.73-6.78 (m, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 4.66-4.91 (m, 2 H), 4.38-4.60 (m, 2 H), 3.83-3.97 (m, 4 H), 3.78 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H); LC-MS: m/z 483.5 (M+H) +.
163		조건: DMF, 85 °C, C. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.24 (s, 1 H), 7.69-7.79 (m, 2 H), 7.50-7.56 (m, 2

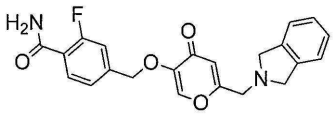
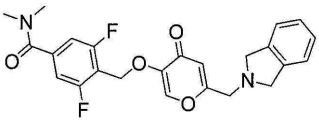
[1310]

	출발 물질: (4-(클로로메틸)-페닐)(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메탄온	H), 7.34 (s, 1 H), 7.27 (s, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 4.69-4.91 (m, 2 H), 4.51 (br s, 2 H), 3.90-3.99 (m, 4 H), 3.77-3.85 (m, 2 H); LC-MS: m/z 487.4 (M+H) +.
164	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-1,1'-비페닐	조건: DMF, 85 °C, E 및 A. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.25 (s, 1 H), 7.64-7.75 (m, 4 H), 7.43-7.54 (m, 4 H), 7.33-7.41 (m, 1 H), 7.18-7.27 (m, 4 H), 6.43 (s, 1 H), 5.00 (s, 2 H), 3.96 (s, 4 H), 3.80 (s, 2 H); LC-MS: m/z 410.7
165	 출발 물질: 2-[4-(클로로메틸)페닐]피리딘	조건: DMF, 85 °C, E. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.64-8.76 (m, 1 H), 8.20-8.37 (m, 1 H), 8.06-8.19 (m, 2 H), 7.95-8.06 (m, 2 H), 7.87-7.95 (m, 1 H), 7.50-7.70 (m, 2 H), 7.34-7.41 (m, 1 H), 7.17-7.26 (m, 3 H), 6.44 (br s, 1 H), 5.03 (br s, 2 H), 3.96 (br s, 4 H), 3.80 (br s, 2 H); LC-MS: m/z 411.3
166	 출발 물질: 1-(클로로메틸)-4-(에틸설폰이미도일)벤젠	조건: DMF, 80 °C, C. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.95-7.99 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.58-7.62 (m, 2 H), 7.09-7.17 (m, 3 H), 6.98-7.02 (m, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 3.12-3.22 (m, 2 H), 2.91-2.96 (m, 2 H), 2.80-2.87 (m, 2 H), 2.68 (s, 1 H), 1.23-1.29 (m, 3 H); LC-MS: m/z 439.3

[1311]

167	 출발 물질: 1-(클로로메틸)-2,4-비스(트리플루오로메틸)벤젠	조건: $CsCO_3$, 1,4-디옥산, 환류. 1H NMR (메탄올-d4) δ: 8.17-8.18 (m, 1 H), 8.11-8.14 (m, 1 H), 7.99-8.04 (m, 2 H), 7.20-7.25 (m, 4 H), 6.61 (s, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 4.04 (s, 4 H), 3.88 (s, 2 H); LC-MS: m/z 470.7
168	 출발 물질: 1-(클로로메틸)-4-(에틸설폰이미도일)벤젠	조건: E. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.26 (s, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 8.10-8.14 (m, 1 H), 7.86-7.99 (m, 2 H), 7.62-7.66 (m, 2 H), 7.50-7.56 (m, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 4.06 (s, 4 H), 3.84 (s, 2 H), 3.10-3.16 (m, 2 H), 1.06 (t, J=7.4 Hz, 3 H); LC-MS: m/z 470.4
169	 출발 물질: *N*-부틸-4-(클로로메틸)벤즈아미드	조건: DMF, 85°C, E. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.39-8.49 (m, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.81-7.90 (m, 2 H), 7.46-7.52 (m, 2 H), 7.14-7.29 (m, 4 H), 6.43 (s, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 3.95 (s, 4 H), 3.79 (s, 2 H), 3.21-3.30 (m, 2 H), 1.46-1.55 (m, 2 H), 1.28-1.38 (m, 2 H), 0.90 (t, J=7.3 Hz, 3 H); LC-MS: m/z 433.4 (M+H) +.
170	 출발 물질: 6-(클로로메틸)-N,N-디메틸니코틴아미드	조건: DMF, B 및 E. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.60 - 8.63 (m, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.91 - 7.95 (m, 1 H), 7.60 - 7.64 (m, 1 H), 7.18 - 7.27 (m, 4 H), 6.44 (s, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 3.96 (s, 4 H), 3.81 (s, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H); LC-MS: m/z 406.4 (M+H) +.

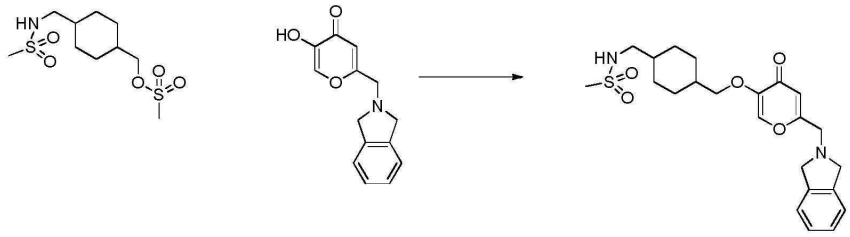
[1312]

171	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-2- 플루오로벤즈아미드	조건: DMF, C. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.25 (s, 1 H), 7.62-7.75 (m, 3 H), 7.29-7.38 (m, 2 H), 7.17-7.29 (m, 3 H), 7.04-7.17 (m, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 4.96-5.05 (m, 2 H), 3.85-3.97 (m, 4 H), 3.80 (s, 2 H); LC-MS: m/z 395.4 (M+H) +.
172	 출발 물질: 4-(클로로메틸)-3,5- 디플루오로-N,N-디메틸벤즈아미드	조건: DMF, C. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.26 (s, 1 H), 7.17-7.30 (m, 6 H), 6.44 (s, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 3.96 (s, 4 H), 3.80 (s, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 2.90 (s, 3 H); LC-MS: m/z 441.4 (M+H) +.

[1313]

[1314] 실시예 4.

[1315] N-((4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)사이클로헥실)-메틸)메탄설폰아미드 (화합물 173)



[1316]

[1317] 5-하이드록시-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (0.10 g, 0.41 mmol)의 DMF (2 ml) 중 용액에 (4-(메틸설폰아미도메틸)사이클로헥실)-메틸 메탄설포네이트 (0.14 g, 0.45 mmol) 및 K_2CO_3 (0.12 g, 0.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 가열하였다. 혼합물을 RT으로 냉각시키고, 물 (10 ml)을 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.06 g)을 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, **클로로포름**-*d*) δ ppm 0.92 - 1.11 (m, 4 H) 1.40 - 1.63 (m, 2 H) 1.78 - 2.00 (m, 4 H) 2.91 - 2.99 (m, 5 H) 3.65 (d, *J*=6.46 Hz, 2 H) 3.77 (s, 2 H) 4.03 (s, 4 H) 5.04 (br t, *J*=6.31 Hz, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 7.20 (s, 4 H) 7.59 (s, 1 H).

[1318]

[1319] 하기 화합물을 실시예 4의 화합물 173에 기재된 절차에 따라서 5-하이드록시-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 또는 5-하이드록시-2-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4H-피란-4-온 또는 이의 유도체 및 또다른 적합한 출발 물질로부터 출발하여 제조하였다. 특성화 데이터, 출발 물질 및 반응 조건에서 가능한 편차 (용매, 반응 온도, 반응 시간, 정제 방법)를, 존재하는 경우, 표에 나타낸다.

[1320] 사용된 정제 방법:

[1321] A = 결정화

[1322] B = 컬럼 크로마토그래피

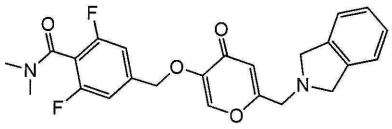
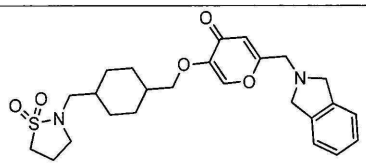
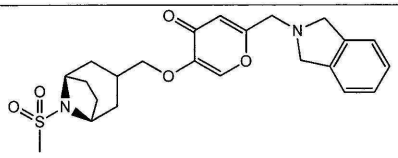
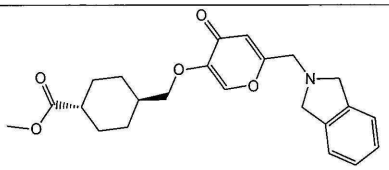
[1323] C = 수성 매질 중 침전

[1324] D = 세미분취용 HPLC

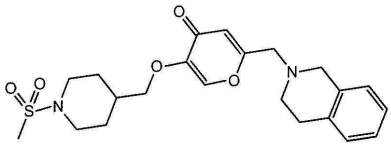
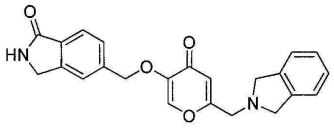
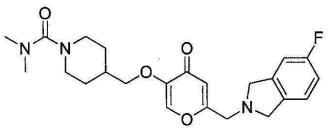
[1325] E = 분쇄

[1326] F = 염 형성

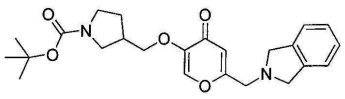
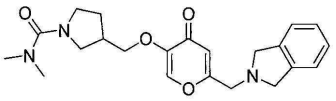
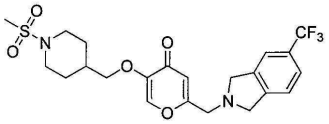
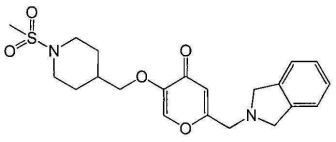
[1327] G = 그대로 사용

번호	구조 및 출발 물질	편차 반응 조건 / ^{1}H NMR (400 MHz) / LC-MS
174	 출발 물질: 4-(디메틸카바모일)-3,5-디플루오로벤질 메탄설포네이트	조건: 50 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.64 (s, 1H), 7.21 (s, 4H), 7.03 (d, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.78 (s, 1H), 3.77-3.79 (m, 1H), 2.94 (s, 3H). LCMS: *m/z* 44.5 $(M+H)^+$.
176	 출발 물질: (4-((1,1-디옥시도이소-티아졸리딘-2-일)메틸)-사이클로헥실)메틸 메탄설포네이트	조건: 90 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.59 (s, 1H), 7.20 (s, 4H), 6.47 (s, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.10-3.27 (m, 2H), 2.83-2.86 (m, 2H), 2.27-2.39 (m, 2H), 0.88-2.01 (m, 10H). LCMS: *m/z* 473.6 $(M+H)^+$.
177	 출발 물질: ((1R,3r,5S)-8-(메틸설포닐)-8-아자바이-사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)메틸 메탄설포네이트	조건: DMSO, 100 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.66 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 4.25 (br s, 2H), 4.09 (s, 4H), 3.90 (d, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.05-2.37 (m, 5H), 1.66-1.82 (m, 4H) LC-MS: *m/z* 445.6$(M+H)^+$.
178		조건: DMSO, 100 °C. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.61 (s, 1H), 7.23 (br d, 4H), 6.54 (s, 1H),

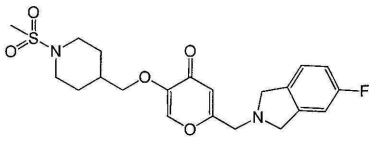
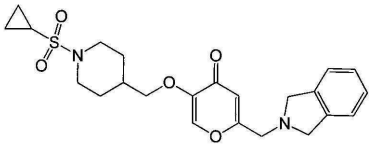
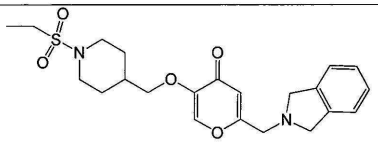
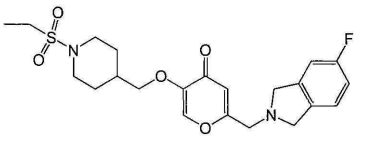
[1328]

	출발 물질: (1r,4r)-메틸 4-(((메틸설포닐)옥시)메틸)사이클로헥산카복실레이트	4.15 (s, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.64-3.71 (m, 4H), 2.20-2.35 (m, 1H), 2.01 (br m, 5H), 1.79-1.92 (m, 1H), 1.38-1.56 (m, 2H), 0.98-1.17 (m, 2H). LCMS: m/z 398.1 (M+H)+.
179	 출발 물질: 4-(메탄설포닐옥시메틸)-1-메탄설포닐피페리딘	조건: DMSO. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1H), 7.09-7.17 (m, 3H), 6.98-7.01 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.85 (br d, 2H), 3.74 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.91-2.96 (m, 2H), 2.81-2.86 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.69 (m, 2H), 2.00 (br d, 3H), 1.43 (br m, 2H). LCMS: m/z 433.4 (M+H)+.
180	 출발 물질: (1-옥소이소인돌린-5-일)-메틸 메탄설포네이트	조건: RT, E (2-프로판올 중) 및 B. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.88 (d, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.16-7.24 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.76 (s, 2H). LC-MS: *m/z* 389.4 $(M+H)^+$.
181	 출발 물질: (1-(디메틸-카바모일)피페리딘-4-일)메틸 메탄-설포네이트	조건: 60 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.59 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.85-6.95 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.66-3.74 (m, 4H), 2.82 (s, 6H), 2.78 (br d, 2H), 2.01-2.13 (m, 1H), 1.83-1.90 (m, 2H), 1.23-1.36 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 430.5 $(M+H)^+$.

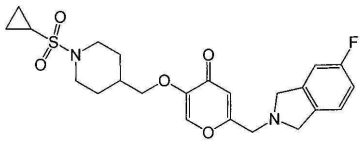
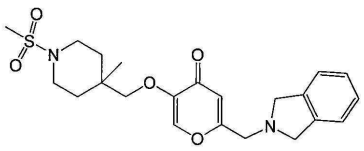
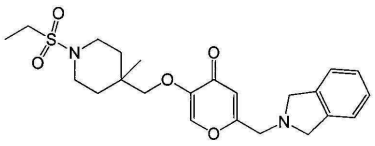
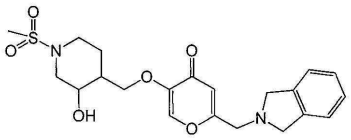
[1329]

182	 출발 물질: *3급*-부틸 3-(((메틸설포닐)옥시)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트	조건: 60 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60-7.67 (m, 1H), 7.21 (d, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.80-3.92 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.58 (br m, 1H), 3.27-3.52 (m, 2H), 3.18 (br m, 1H), 2.65-2.77 (m, 1H), 2.00-2.14 (m, 1H), 1.65-1.88 (m, 1H), 1.44-1.51 (m, 9H). LC-MS: *m/z* 427.5 $(M+H)^+$.
183	 출발 물질: (1-(디메틸카바모일)-피롤리딘-3-일)메틸 메탄설포네이트	조건: 60 °C. ^{1}H NMR (클로로포름 -d) δ: 7.61-7.65 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.81-3.94 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.36-3.50 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.62-2.74 (m, 1H), 2.01-2.12 (m, 1H), 1.74 (m, 1H). LC-MS: *m/z* 398.5 $(M+H)^+$.
184	 출발 물질: (1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.09 (s, 4H), 3.82-3.90 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.74 (d, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.69 (m, 2H), 1.96-2.08 (m, 3H), 1.36-1.49 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 487.5 $(M+H)^+$.
185	 출발 물질: (1-(메틸설포닐)피페리딘-	조건: 50-80 °C, C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1 H), 7.21 (m, 4 H), 6.49 (s, 1 H), 4.04 (s, 4 H), 3.85 (m, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 3.75 (d, 2 H), 2.79 (s, 3 H),

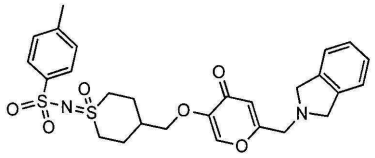
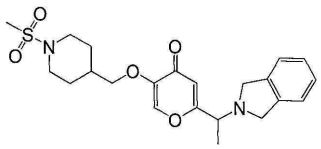
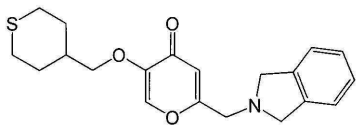
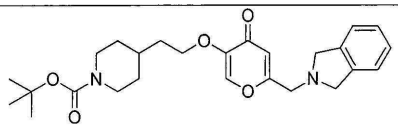
[1330]

	4-일)메틸 메탄설포네이트	2.69 (td, 2 H), 2.00 (m, 3 H), 1.43 (m, 2 H); LC-MS: *m/z* 419.3 $(M+1)^+$.
186	 출발 물질: (1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트	조건: 60-80 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 6.91 (m, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 4.02 (br s, 2 H), 3.99 (br s, 2 H), 3.86 (br d, 2 H), 3.75 (m, 4 H), 2.79 (s, 3 H), 2.69 (br t, 2 H), 2.00 (br d, 3 H), 1.43 (m, 2 H); LC-MS: *m/z* 437.3 $(M+1)^+$.
187	 출발 물질: (1-(사이클로프로필-설포닐)피페리딘-4-일)메틸 메탄-설포네이트	조건: C 및 E (Et_2O-EtOH). ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1 H), 7.21 (m, 4 H), 6.49 (s, 1 H), 4.04 (s, 4 H), 3.86 (br d, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 3.74 (d, 2 H), 2.84 (td, 2 H), 2.27 (tt, 1 H), 2.01 (m, 3 H), 1.42 (qd, 2 H), 1.18 (m, 2 H), 0.99 (m, 2 H); LC-MS: *m/z* 445.5 $(M+1)^+$.
188	 출발 물질: (1-(에틸설포닐)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1 H), 7.21 (m, 4 H), 6.49 (s, 1 H), 4.04 (s, 4 H), 3.86 (br d, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 3.74 (d, 2 H), 2.96 (q, 2 H), 2.81 (td, 2 H), 2.00 (m, 3 H), 1.37 (m, 5 H); LC-MS: *m/z* 433.3 $(M+1)^+$.
189	 출발 물질: (1-(에틸설포닐)피페리딘-	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 6.91 (m, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 4.03 (s, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 3.86 (br d, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 3.73 (d, 2 H), 2.96 (q, 2 H), 2.81 (td, 2 H), 2.00 (m, 3 H), 1.37 (m, 5 H);

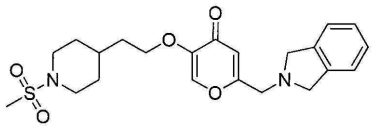
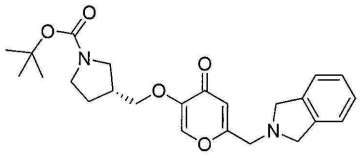
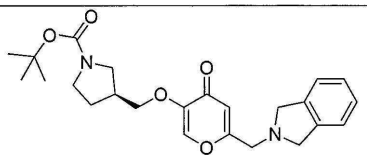
[1331]

	4-일)메틸 메탄설포네이트	LC-MS: *m/z* 451.3 $(M+1)^+$.
190	 출발 물질: (1-(사이클로프로필-설포닐)피페리딘-4-일)메틸 메탄-설포네이트	조건: C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1 H), 7.13 (dd, 1 H), 6.91 (m, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 4.02 (s, 2 H), 3.99 (s, 2 H), 3.86 (br d, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 3.74 (d, 2 H), 2.83 (td, 2 H), 2.27 (tt, 1 H), 2.00 (m, 3 H), 1.42 (m, 2 H), 1.17 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H); LC-MS: *m/z* 463.4 $(M+1)^+$.
191	 출발 물질: (4-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트	조건: DMSO, 80 °C, 마이크로파. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.63 (s, 1 H), 7.21 (m, 4 H), 6.48 (s, 1 H), 4.04 (s, 4 H), 3.77 (s, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 3.47 (m, 2 H), 3.15 (ddd, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 1.78 (ddd, 2 H), 1.62 (ddd, 2 H), 1.12 (s, 3 H); LC-MS: *m/z* 433.4 $(M+1)^+$.
192	 출발 물질: (1-(에틸설포닐)-4-메틸피페리딘-4-일)메틸 메탄-설포네이트	조건: DMSO, 80 °C 마이크로파. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.63 (s, 1 H), 7.21 (m, 4 H), 6.48 (s, 1 H), 4.04 (s, 4 H), 3.77 (s, 2 H), 3.68 (s, 2 H), 3.50 (m, 2 H), 3.20 (m, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 1.74 (ddd, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.38 (m, 3 H), 1.12 (s, 3 H); LC-MS: *m/z* 447.4 $(M+1)^+$.
193	 출발 물질: (3-하이드록시-1-	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.81 (d, 1 H), 7.21 (m, 4 H), 6.55 (d, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 4.05 (d, 4 H), 3.70-3.93 (m, 5 H), 2.50- 2.98 (s, 5 H), 1.4- 2.1 (m, 4 H), 0.87 (m, 1 H); LC-

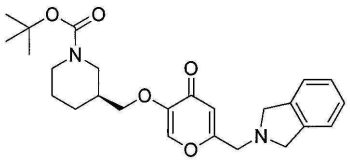
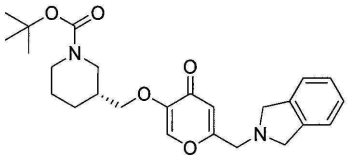
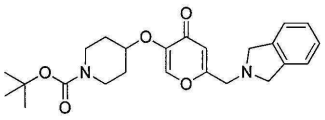
[1332]

	(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트	MS: *m/z* 435.3 $(M+1)^+$.
194	 (포메이트) 출발 물질: (1-옥시도-1-(토실이미노)-테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-메틸 메탄설포네이트	조건: 70 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.09 (s, 1 H), 7.86 (dd, 2 H), 7.67 (d, 1 H), 7.28 (br d, 2 H), 7.23 (m, 4 H), 6.55 (d, 1 H), 4.13 (br d, 4 H), 3.91 (br d, 1 H), 3.87 (br d, 2 H), 3.80 (dd, 2 H), 3.72 (br d, 1 H), 3.36 (m, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 2.40 (m, 5 H), 2.32 (m, 1 H), 2.09 (m, 1 H), 1.98 (m, 1 H); LC-MS: *m/z* 543.7 $(M+1)^+$.
195	 출발 물질: 4-(메탄설포닐옥시메틸)-1-메탄설포닐피페리딘	조건: DMSO, 60 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.62 (s, 1H), 7.26-7.17 (m, 4H), 6.47 (s, 1H), 4.06-3.95 (m, 4H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.74 (d, 2H), 3.65 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.45-1.40 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 433.6 $(M+1)^+$.
196	 출발 물질: (테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸 메탄설포네이트	조건: DMSO, C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.59 (m, 1 H), 7.21 (s, 4 H), 6.49 (s, 1 H), 4.04 (s, 4 H), 3.77 (s, 2 H), 3.67 (br d, 2 H), 2.67 (m, 4 H), 2.20 (br d, 2 H), 1.94 (m, 1 H), 1.46 (m, 2 H); LC-MS: *m/z* 358.8 $(M+1)^+$.
197		조건: DMSO, 60 °C, G. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.14 (s,

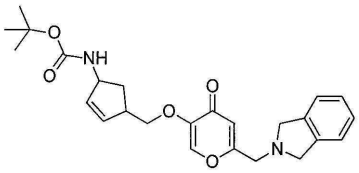
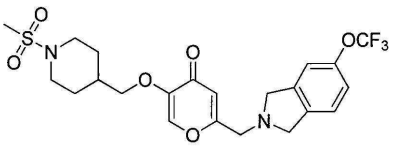
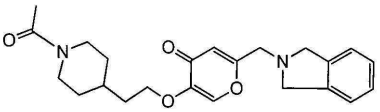
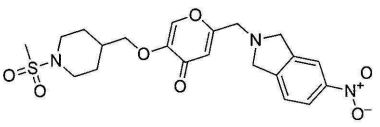
[1333]

	출발 물질: 3 급-부틸 4-(2-((메틸설포닐)옥시)에틸)피페리딘-1-카복실레이트	1H), 7.17-7.26 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.88-3.96 (m, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.56-2.82 (m, 2H), 1.53-1.72 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 0.95-1.09)m, 1H). LC-MS: m/z 455.8 (M+H)+
198	 출발 물질: 2-(1-(메틸설포닐)-피페리딘-4-일)에틸 메탄설포네이트	조건: DMSO, 60 ℃, C. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.61 (1H, s), 7.17-7.24 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.76-3.84 (m, 2H), 3.78 (d, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.66 (td, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 1.68-1.82 (m, 3H), 1.29-1.42 (m, 2H). LC-MS: m/z 433.8 (M+H)+
199	 출발 물질: (R)-3 급-부틸 3-(((메틸설포닐)옥시)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트	조건: DMSO, 60 ℃. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.63 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.80-3.92 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.58 (dd, 1H), 3.27-3.53 (m, 2H), 3.18 (dd, 1H), 2.63-2.80 (m, 1H), 2.01-2.17 (m, 1H), 1.68-1.92 (m, 1H), 1.46 (s, 9H). LC-MS: m/z 427.7 (M+H)+
200	 출발 물질: (S)-3 급-부틸 3-(((메틸설포닐)옥시)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트	조건: DMSO. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.63 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.80-3.92 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.58 (dd, 1H), 3.27-3.53 (m, 2H), 3.18 (dd, 1H), 2.63-2.80 (m, 1H), 2.01-2.17 (m, 1H), 1.68-1.92

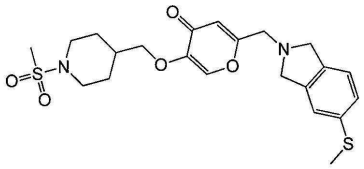
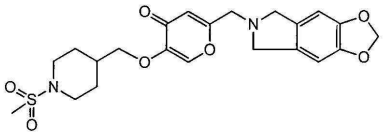
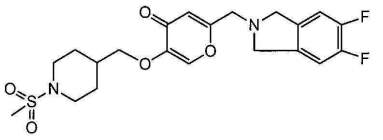
[1334]

		(m, 1H), 1.46 (s, 9H). LC-MS: m/z 427.7 (M+H)+
201	 출발 물질: (S)-3 급-부틸 3-(((메틸설포닐)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트	조건: DMSO. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.63 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 4H), 6.48 (m, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.90-4.02 (br, 1H), 3.75-3.85 (m, 3H), 3.77 (d, 2H), 2.67-3.02 (m, 2H), 1.98-2.11 (m, 1H), 1.82-1.96 (m, 1H), 1.59-1.77 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.31-1.42 (m, 1H). LC-MS: m/z 441.9 (M+H)+
202	 출발 물질: (R)-3 급-부틸 3-(((메틸설포닐)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트	조건: DMSO, C. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.63 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 4H), 6.48 (m, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.90-4.02 (br, 1H), 3.75-3.85 (m, 3H), 3.77 (d, 2H), 2.67-3.02 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 1H), 1.82-1.96 (m, 1H), 1.6-1.76 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.31-1.42 (m, 1H). LC-MS: m/z 441.7 (M+H)+
203	 출발 물질: 3 급-부틸 4-((메틸설포닐)옥시)피페리딘-1-카복실레이트	조건: DMSO. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.71 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 4H), 6.49 (m, 1H), 4.48-4.56 (m, 1H), 4.05 (s, 4H), 3.77-3.85 (m, 2H), 3.78 (d, 2H), 3.15 (ddd, 2H), 1.87-1.96 (m, 2H), 1.61-1.72 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). LC-MS: m/z 427.8 (M+H)+

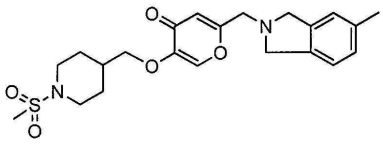
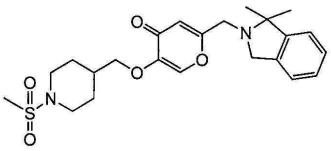
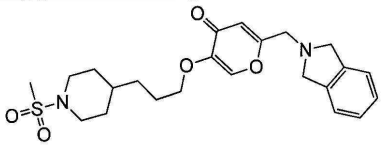
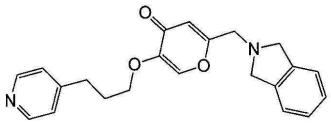
[1335]

204	 출발 물질: 시스-(4-((3 급-부톡시-카보닐)아미노)사이클로펜트-2-엔-1-일)메틸 메탄설포네이트	조건: 60 °C. 1H NMR (클로로포름-d): δ 7.54 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 4H), 6.48 (m, 1H), 6.02 (br d, 1H), 5.80-5.87 (m, 1H), 5.72-5.80 (m, 1H), 4.76-4.91 (m, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.73-3.85 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.99-3.08 (br, 1H), 2.5-2.62 (m, 1H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.48 (s, 9H). LC-MS: m/z 439.5 (M+H)+
205	 출발 물질: (1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트	조건: DMSO, G. ^{1}H NMR (클로로포름-d): δ 7.60 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.05 (br s, 2H), 4.03 (br s, 2H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.74 (d, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.69 (td, 2H), 1.96-2.08 (m, 3H), 1.36-1.50 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 504.0 $(M+H)^+$
206	 출발 물질: 2-(1-아세틸피페리딘-4-일)에틸 메탄설포네이트	조건: D. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.16-8.28 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.18-7.26 (m, 4 H), 6.38 (s, 1 H), 3.95 (s, 4 H), 3.84-3.90 (m, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 2.98 (s, 2 H), 1.97 (s, 3 H), 1.56 - 1.78 (m, 5 H), 0.82-1.22 (m, 2 H); LC-MS: m/z 397.5 (M+H) +.
207		조건: 85 °C, D. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.16 (s, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 8.10-8.14 (m, 1 H),

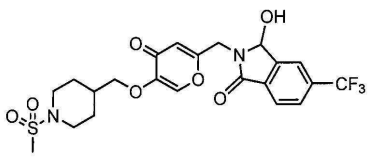
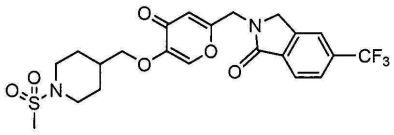
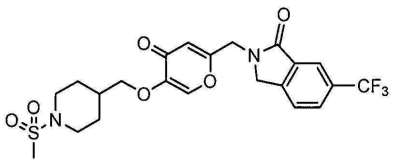
[1336]

	출발 물질: 1-(메탄설포닐)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트	7.50-7.56 (m, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 4.06 (s, 4 H), 3.82 (s, 2 H), 3.70-3.74 (m, 2 H), 3.54-3.63 (m, 4 H), 2.85 (s, 3 H), 2.66-2.78 (m, 3 H), 1.83-1.88 (m, 2 H); LC-MS: m/z 464.4 (M+H)+.
208	 출발 물질: 1-(메탄설포닐)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트	조건: 85 °C. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.15 (s, 1 H), 7.17 (s, 2 H), 7.07-7.13 (m, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 3.88-3.95 (m, 4 H), 3.77 (s, 2 H), 3.69-3.75 (m, 2 H), 3.60-3.62 (m, 1 H), 3.56-3.62 (m, 1 H), 2.85 (s, 2 H), 2.64-2.77 (m, 3 H), 2.44-2.46 (m, 3 H), 1.81-1.90 (m, 3 H), 1.26-1.33 (m, 2 H); LC-MS: m/z 465.6
209	 출발 물질: 1-(메탄설포닐)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트	조건: D. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.15 (s, 1 H), 6.81 (s, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 5.97 (s, 2 H), 3.84 (s, 4 H), 3.75 (s, 2 H), 3.70-3.74 (m, 2 H), 3.55-3.61 (m, 3 H), 2.85 (s, 2 H), 2.68-2.76 (m, 2 H), 1.78-1.91 (m, 3 H), 1.18-1.36 (m, 2 H); LC-MS: m/z 463.3 (M+H) +.
210	 출발 물질: 1-(메탄설포닐)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트	조건: E. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1 H), 6.96-7.04 (m, 2 H), 6.47 (s, 1 H), 3.99 (s, 4 H), 3.80-3.91 (m, 2 H), 3.71-3.79 (m, 4 H), 2.79 (s, 3 H), 2.64-2.75 (m, 2 H), 1.95-2.07 (m, 3 H), 1.35-1.50 (m, 2 H); LC-MS: m/z 455.4 (M+H) +.

[1337]

211	 출발 물질: 1-(메탄설포닐)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트	조건: E. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.15 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.99-7.03 (m, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 3.90 (s, 4 H), 3.77 (s, 2 H), 3.70-3.74 (m, 2 H), 3.55-3.60 (m, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 2.69-2.76 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.80-1.88 (m, 3 H), 1.24-1.35 (m, 2 H); LC-MS: m/z 433.7
212	 출발 물질: 1-(메탄설포닐)피페리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트	조건: DMSO, 100°C, E. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.16 (s, 1 H), 7.17-7.24 (m, 4 H), 6.39 (s, 1 H), 3.86 (s, 2 H), 3.68-3.76 (m, 4 H), 3.54-3.64 (m, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 2.68-2.76 (m, 2 H), 1.81-1.88 (m, 3 H), 1.27-1.36 (m, 2 H), 1.26 (s, 6 H); LC-MS: m/z 447.3
213	 출발 물질: 3-(1-(메틸설포닐)-피페리딘-4-일)프로필 메탄설포네이트	조건: DMSO, E. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.13 (s, 1 H), 7.18-7.27 (m, 4 H), 6.39 (s, 1 H), 3.95 (s, 4 H), 3.75-3.85 (m, 4 H), 3.51-3.57 (m, 2 H), 2.84 (s, 3 H), 2.62-2.69 (m, 2 H), 1.65-1.82 (m, 5 H), 1.33-1.37 (m, 2 H), 1.11-1.20 (m, 2 H); LC-MS: m/z 447.8
214	 출발 물질: 4-메탄설포네이트-4-피리딘프로판올	조건: DMSO, D. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.45-8.48 (m, 2 H), 8.15-8.17 (m, 2 H), 7.19-7.29 (m, 7 H), 6.40 (s, 1 H), 3.94-3.97 (m, 5 H), 3.78-3.81 (m, 3 H), 2.71-2.76 (m, 2 H), 1.97-2.08 (m, 2 H); LC-MS: m/z 363.3

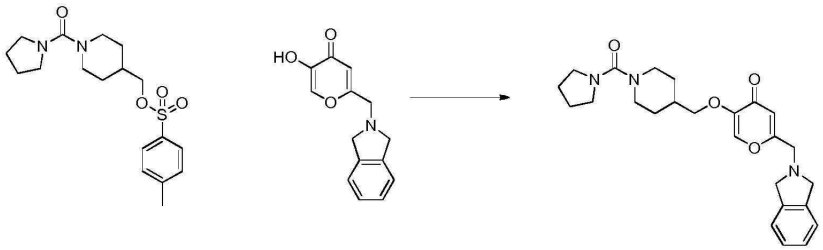
[1338]

214a	 출발 물질: 4-(메탄설포닐옥시메틸)-1-메탄설포닐피페리딘	조건: DMSO, 100 °C, B. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.12 (s, 1H), 7.90-8.01 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.97 (d, 1H), 4.39-4.72 (m, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52-3.57 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 1.64-1.90 (m, 5H); LC-MS: *m/z* 517.2(M+H)$^+$.
214b	 출발 물질: 4-(메탄설포닐옥시메틸)-1-메탄설포닐피페리딘	조건: DMF, 90 °C, D. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.13 (s, 1H), 7.85-8.06 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 4.66-4.71 (m, 2H), 4.60-4.64 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.56 (br d, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.67-2.73 (m, 2H), 1.81 (br d, 3H), 1.21-1.31 (m, 2H) LC-MS: *m/z* 501.2(M+H)$^+$.
214c	 출발 물질: 4-(메탄설포닐옥시메틸)-1-메탄설포닐피페리딘	조건: DMF, 90 °C, D. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.13 (s, 1H), 7.85-8.06 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 4.66-4.71 (m, 2H), 4.60-4.64 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.56 (br d, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.67-2.73 (m, 2H), 1.81 (br d, 3H), 1.21-1.31 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 501.2(M+H)$^+$.

[1339]

[1340] 실시예 5.

[1341] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(피롤리딘-1-카보닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 215)



[1342]

[1343] 5-하이드록시-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (0.20 g, 0.82mmol)의 DMF (4 ml) 중 용액에 (1-(피롤리딘-1-카보닐)피페리딘-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (0.30 g, 0.82 mmol) 및 K_2CO_3 (0.25 g, 1.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 가열하였다. 혼합물을 RT로 냉각하였다. 물 (10 ml)을 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.084 g)을 수득하였다.

^{1}H NMR

(클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.75-3.84

[1344] (m, 4H), 3.72 (d, 2H), 3.32-3.38 (m, 4H), 2.76 (m, 2H), 2.00-2.11 (m, 1H), 1.77-1.90 (m, 6H), 1.22-1.36 (m, 2H). LCMS: *m/z* 438.5 (M+H)$^+$.

[1345] 하기 화합물을 실시예 5의 화합물 215에 기재된 절차에 따라서 5-하이드록시-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 및 또다른 적합한 출발 물질로부터 출발하여 제조하였다. 특성화 데이터, 출발 물질 및 반응 조건에서 가능한 편차 (용매, 반응 온도, 반응 시간, 정제 방법)를, 존재하는 경우, 표에 나타낸다.

[1346] 사용된 정제 방법:

[1347] A = 결정화

[1348] B = 컬럼 크로마토그래피

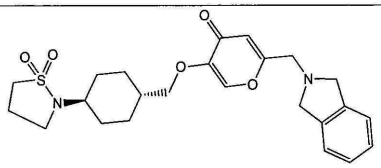
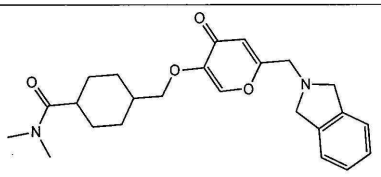
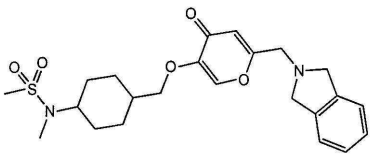
[1349] C = 수성 매질 중 침전

[1350] D = 세미분취용 HPLC

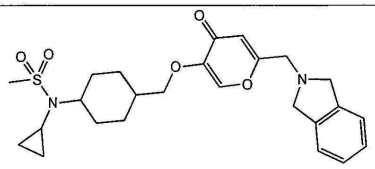
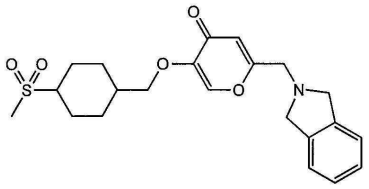
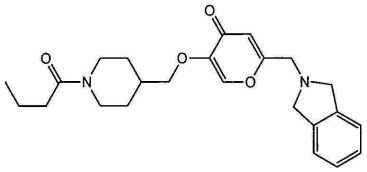
[1351] E = 분쇄

[1352] F = 염 형성

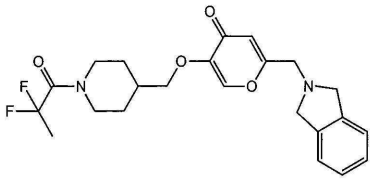
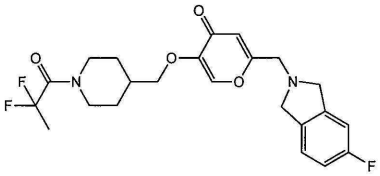
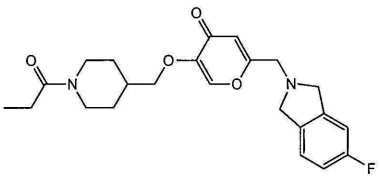
[1353] G = 그대로 사용

번호	구조 및 출발 물질	편차 반응 조건 / ^{1}H NMR (400 MHz) / LC-MS
216	 출발 물질: ((1r,4r)-4-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)사이클로헥실)메틸 4-메틸벤젠-설포네이트	조건: 90 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.59 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.65 (d, 2H), 3.36-3.47 (m, 1H), 3.24-3.33 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 2H), 1.90-2.08 (m, 4H), 1.76-1.91 (m, 1H), 1.41-1.58 (m, 2H), 1.00-1.25 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 460.5 $(M+H)^+$.
217	 출발 물질: (4-(디메틸카바모일)-사이클로헥실)메틸 4-메틸벤젠-설포네이트	조건: 90 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.46-7.64 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.02-3.08 (m, 3H), 2.90-2.96 (m, 3H), 2.33-2.55 (m, 1H), 1.78-2.06 (m, 5H), 1.51-1.67 (m, 2H), 1.00-1.26 (m, 2H). LCMS: *m/z* 411.6 $(M+H)^+$.
218	 출발 물질: ((1r,4r)-4-(N-메틸메틸-설폰아미도)사이클로헥실)메틸 4-메틸벤젠설포네이트	조건: 90 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.57-7.70 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 4H), 6.48 (d, 1H), 4.04 (d, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.66 (d, 2H), 2.82-2.85 (m, 3H), 2.77-2.80 (m, 3H), 1.93-2.13 (m, 3H), 1.76-1.90 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.47-1.61 (m, 2H), 1.08-1.29 (m, 2H). LCMS: *m/z* 447.5 $(M+H)^+$.

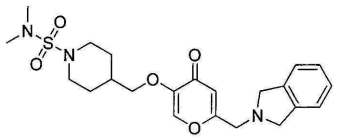
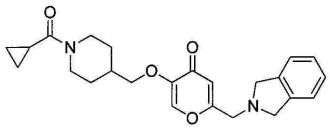
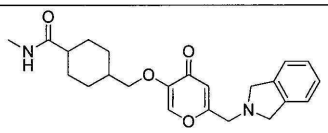
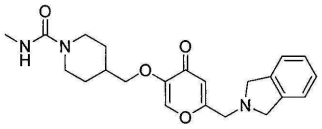
[1354]

219	 출발 물질: (4-(N-사이클로프로필-메틸-설폰아미도)사이클로헥실)메틸 4-메틸벤젠설포네이트	조건: 90 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.65 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 4H), 6.47 (s, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.94 (d, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 1.78-2.08 (m, 10H), 0.91-1.01 (m, 2H), 0.76-0.84 (m, 2H). LCMS: *m/z* 473.53 $(M+H)^+$.
220	 출발 물질: (4-(메틸설포닐)-사이클로헥실)메틸 4-메틸벤젠-설포네이트	조건: DMSO. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.61 (s, 1H), 7.19-7.24 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.03-4.07 (m, 4H), 3.84 (d, 2H), 3.76 - 3.79 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.82-2.84 (m, 1H), 2.48 - 2.54 (m, 1H), 2.20-2.35 (m, 2H), 1.92 - 2.03 (m, 3H), 1.63 - 1.76 (m, 2H). LC-MS: m/z 418.2 (M+H)+.
221	 출발 물질: (1-부티릴피페리딘-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트	조건: DMSO. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.61 (s, 1H), 7.22 (d, 4H), 6.52 (s, 1H), 4.68 (br d, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.08 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.65-3.78 (m, 2H), 3.00 - 3.10 (m, 1H), 2.54-2.65 (m, 1H), 2.30 -2.35 (m, 2H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.01 (br d, 1H), 1.84 (br d, 1H), 1.61-1.70 (m, 2H), 1.16-1.30 (m, 2H), 0.97 (m, 3H). LC-MS: m/z 411.3 (M+H)+.

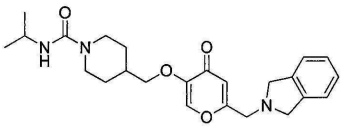
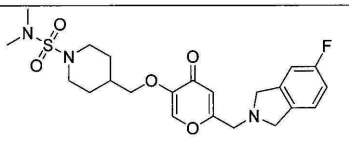
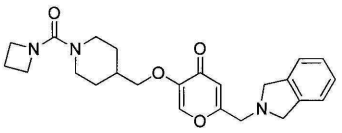
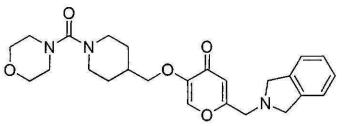
[1355]

222	 출발 물질: (1-(2,2-디플루오로-프로파노일)피페리딘-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트	조건: DMSO. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.54-4.61 (m, 1H), 4.35 (br d, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.03-3.15 (m, 1H), 2.72 (br m, 1H), 2.11-2.23 (m, 1H), 1.97 (br m, 2H), 1.83 (m, 3H), 1.22-1.40 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 433.3 $(M+H)^+$.
223	 출발 물질: (1-(2,2-디플루오로-프로파노일)피페리딘-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트	조건: DMSO. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.59 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.87-6.94 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.57 (br d, 1H), 4.35 (br d, 1H), 4.01 (br d, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 2.99-3.14 (m, 1H), 2.72 (br m, 1H), 2.13-2.25 (m, 1H), 1.96 (br m, 2H), 1.83 (m, 3H), 1.30 (dqd, 2H). LC-MS: *m/z* 451.6 $(M+H)^+$.
224	 출발 물질: (1-프로피오닐피페리딘-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트	조건: DMSO. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.63 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.87-6.96 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.67 (br d, 1H), 4.06 (d, 4H), 3.90 (br d, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.64-3.78 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.07-2.19 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 1.84 (br d, 1H), 1.19-1.33 (m, 2H), 1.15 (m, 3H). LCMS: *m/z* 415.2 $(M+H)^+$.

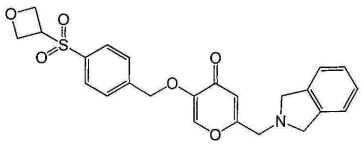
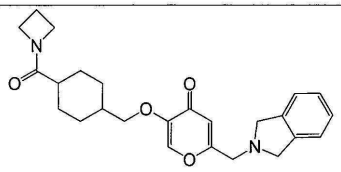
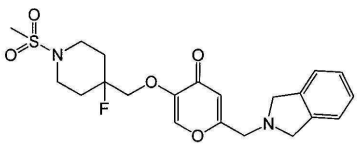
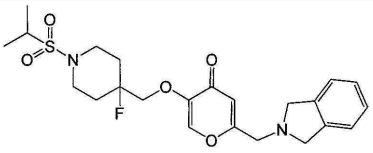
[1356]

225	 출발 물질: (1-(*N*,*N*-디메틸-설파모일)피페리딘-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트	조건: 60 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.70-3.76 (m, 4H), 2.81 (s, 6H), 2.77-2.89 (m, 2H), 1.97-2.07 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.38 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 448.6 $(M+H)^+$.
226	 출발 물질: (1-(사이클로프로판-카보닐)피페리딘-4-일)메틸 4-메틸-벤젠설포네이트	조건: 60 °C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.18-4.32 (m, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.73 (br m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.08-2.22 (m, 1H), 2.01-2.08 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.16-1.37 (m, 2H), 0.92-1.01 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 409.5 $(M+H)^+$.
227	 출발 물질: (4-(메틸카바모일)-사이클로헥실)메틸 4-메틸벤젠-설포네이트	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.59 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.39 (br s, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.97 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.71 (m, 2H), 2.81 (d, 5H), 1.98-2.13 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.17-1.32 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 397.5 $(M+H)^+$.
228	 출발 물질: (1-(메틸카바모일)-	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.59 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.39 (br s, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.97 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.71 (d, 2H), 2.75-2.86 (m, 5H), 1.99-2.11 (m, 1H), 1.89

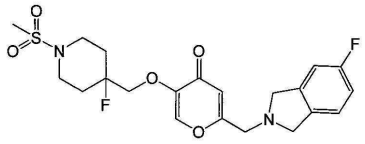
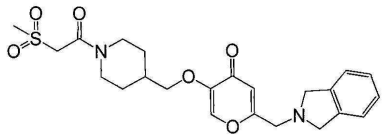
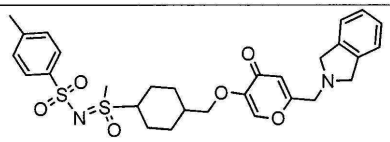
[1357]

	피페리딘-4-일)메틸 4-메틸벤젠-설포네이트	(m, 2H), 1.25 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 398.5 $(M+H)^+$.
229	 출발 물질: (1-(이소프로필-카바모일)피페리딘-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트	조건: E (Et_2O 중). ^1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.59 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.20 (br d, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.91-3.99 (m, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.72 (d, 2H), 2.72-2.85 (m, 2H), 1.98-2.11 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.20-1.33 (m, 2H), 1.15 (d, 6H). LC-MS: *m/z* 426.6 $(M+H)^+$.
230	 출발 물질: (1-(*N*,*N*-디메틸-설파모일)피페리딘-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트	조건: C. ^1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.59 (s, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 6.87-6.95 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.70-3.78 (m, 6H) 2.81 (s, 6H), 2.78-2.88 (m, 2H), 1.97-2.06 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.38 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 466.5 $(M+H)^+$.
231	 출발 물질: (1-(아제티딘-1-카보닐)피페리딘-4-일)메틸 4-메틸-벤젠설포네이트	^1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.55-7.62 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.94-4.01 (m, 4H), 3.89 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.70 (d, 2H), 2.69-2.83 (m, 2H), 2.15-2.27 (m, 2H), 1.99-2.12 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.23 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 424.5 $(M+H)^+$.
232	 출발 물질: (1-(모르폴린-4-	조건: C 및 E. ^1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.59 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.71-3.78

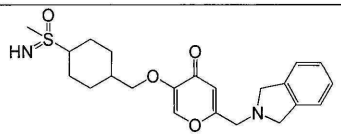
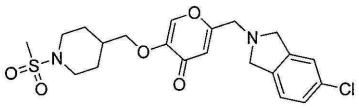
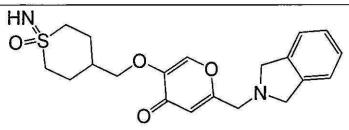
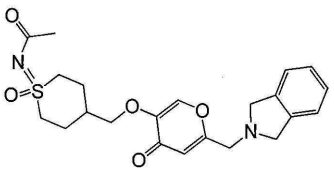
[1358]

	카보닐)피페리딘-4-일)메틸 4-메틸-벤젠설포네이트	(m, 4H), 3.64-3.70 (m, 4H), 3.22-3.28 (m, 4H), 2.81 (m, 2H), 1.99-2.12 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.24-1.35 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 454.5 $(M+H)^+$.
233	 출발 물질: 4-(옥세탄-3일-설포닐)-벤질 4-메틸벤젠설포네이트	조건: DMSO, C. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.92 (m, 2 H), 7.66 (m, 3 H), 7.21 (m, 4 H), 6.53 (s, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 4.97 (dd, 2 H), 4.79 (t, 2 H), 4.45 (tt, 1 H), 4.04 (s, 4 H), 3.78 (s, 2 H); LC-MS: *m/z* 454.7 $(M+1)^+$.
234	 출발 물질: (4-(아제티딘-1-카보닐)사이클로헥실)메틸 4-메틸-벤젠설포네이트	1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.59 (s, 1 H), 7.23 (m, 4 H), 6.51 (s, 1 H), 3.97-4.17 (m, 8 H), 3.87 (s, 2 H), 3.67-3.78 (m, 2 H), 1.50-2.35 (m, 10 H), 1.11 (m, 2 H); LC-MS: m/z 423.6 (M+1)+.
235	 출발 물질: (4-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트	조건: DMSO, Cs_2CO_3. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.77 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 4.09 (d, 2H, J = 19.5 Hz), 4.045 (br s, 4H) 3.779 (s, 2H), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 2H); LC-MS: m/z 437.8 (M+1)+.
236		조건: DMSO, Cs_2CO_3. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.77 (s, 1H), 7.21-7.19 (m, 4H), 6.50 (s, 1H),

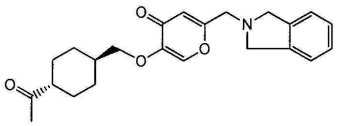
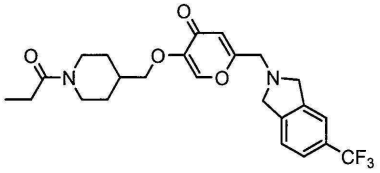
[1359]

	출발 물질: (4-플루오로-1-(이소프로필설포닐)피페리딘-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트	4.07 (d, 2H, J=20 Hz), 4.05 (s, 4H), 3.80-3.72 (m, 4H), 3.29-3.16 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.95-1.76 (m, 2H), 1.35 (d, 6H, J=6.8 Hz); LC-MS: m/z 465.7 (M+1)+.
237	 출발 물질: (4-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트;	조건: DMSO, Cs_2CO_3. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.77 (s, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.95-9.88 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.09 (d, 2H, 20 Hz), 4.04-3.98 (m, 4H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.17-2.07 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 2H); LC-MS: m/z 455.1 (M+1)+.
238	 (토실레이트) 출발 물질: (1-(2-(메틸설포닐)-아세틸)피페리딘-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트	조건: 70 °C. 1H NMR (메탄올-d) δ: 8.10 (s, 1 H), 7.69 (d, 2 H), 7.34 (s, 4 H), 7.22 (d, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 4.32-4.63 (m, 9 H), 4.10 (br d, 1 H), 3.78 (d, 2 H), 3.21 (m, 1 H), 3.12 (s, 3 H), 2.77 (td, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.15 (br s, 1 H), 1.95 (m, 2 H), 1.45 (m, 1 H), 1.29 (m, 1 H); LC-MS: m/z 461.8 (M+1)+.
239	 (포메이트) 출발 물질: (4-(S-메틸-N-토실-설폰이미도일)사이클로헥실)메틸-4-메틸벤젠설포네이트	조건: 70 °C. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 8.04 (s, 1 H), 7.85 (d, 2 H), 7.61 (m, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 7.22 (m, 4 H), 6.50 (m, 1 H), 4.08 (m, 4 H), 3.83 (m, 4 H), 3.33 (m, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 1.50-2.30 (m, 9 H); LC-MS: m/z 571.8 (M+1)+.

[1360]

240	 (포메이트) 출발 물질: (4-(S-메틸설폰-이미도일)사이클로헥실)메틸 4-메틸벤젠설포네이트	조건: 70 °C. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 8.12 (br, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.22 (m, 4 H), 6.51 (s, 1 H), 4.07 (d, 4 H), 3.87 (d, 1 H), 3.81 (d, 2 H), 3.72 (d, 1 H), 2.95 (m, 4 H), 1.97-2.38 (m, 5 H), 1.54-1.96 (m, 4 H), 1.22 (m, 1 H); LC-MS: m/z 417.3 (M+1)+.
241	 출발 물질: (1-(메틸설포닐)-피페리딘-4-일)메틸 4-메틸벤젠-설포네이트	조건: 85°C, C. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.15 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.26 (s, 2 H), 6.39 (s, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 3.93 (br s, 2 H), 3.78 (s, 1 H), 3.69-3.75 (m, 2 H), 3.54-3.61 (m, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 2.65-2.77 (m, 3 H), 1.78-1.90 (m, 3 H), 1.23-1.33 (m, 2 H); LC-MS: m/z 453.3
242	 출발 물질: (1-이미노-1-옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트	조건: 1,4-디옥산, 환류. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.15 (s, 1 H), 7.17-7.27 (m, 4 H), 6.39 (s, 1 H), 3.95 (s, 4 H), 3.79 (s, 2 H), 3.71-3.77 (m, 2 H), 3.63-3.69 (m, 1 H), 2.96-3.08 (m, 4 H), 2.00-2.09 (m, 3 H), 1.64-1.73 (m, 2 H)); LC-MS: m/z 389.3
243	 출발 물질: (1-(아세틸이미노)-1-	조건: D. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.12-8.18 (m, 1 H), 7.17-7.27 (m, 4 H), 6.39-6.41 (m, 1 H), 3.95 (s, 4 H), 3.79 (s, 2 H), 3.71-3.77 (m, 2 H), 3.55-3.65 (m, 2 H), 3.39 (s, 2 H), 2.05-2.22 (m, 3 H),

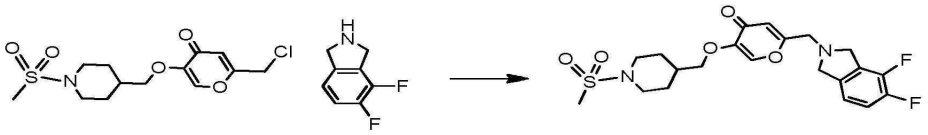
[1361]

	옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트	1.97 (s, 1 H), 1.94 (s, 2 H), 1.55-1.84 (m, 2 H); LC-MS: m/z 431.3
244	 출발 물질: ((1r,4r)-4-아세틸-사이클로헥실)메틸 4-메틸벤젠-설포네이트	조건: F 및 E. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.20 (s, 1 H), 7.33-7.42 (m, 4 H), 6.73 (s, 1 H), 4.58 (br s, 2 H), 3.63-3.68 (m, 1 H), 2.29-2.36 (m, 1 H), 2.06-2.12 (m, 3 H), 1.81-1.95 (m, 4 H), 1.62-1.75 (m, 1 H), 1.17-1.29 (m, 4 H), 1.07-1.11 (m, 2 H), 1.00-1.07 (m, 1 H), 0.83-0.89 (m, 1 H); LC-MS: m/z 382.7
244a	 출발 물질: (1-프로피오닐피페리딘-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트	조건: DMSO, 80 °C, B. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.68 (br d, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.89 (br d, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.66-3.77 (m, 2H), 3.50-3.62 (m, 1H), 2.96-3.10 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.31-2.39 (m, 2H), 2.06-2.18 (m, 1H), 1.99 (br d, 1H), 1.79-1.89 (m, 1H), 1.18-1.30 (m, 2H), 1.14 (m, 3H); LC-MS: *m/z* 465.5 $(M+H)^+$.

[1362]

[1363] 실시예 6.

[1364] 2-((4,5-디플루오로이소인돌린-2-일)메틸)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 245)



[1365]

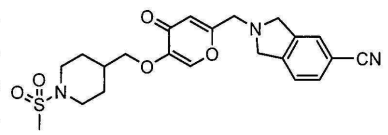
[1366] 2-(클로로메틸)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (0.15 g, 0.45 mmol)의 ACN (10 ml) 중 용액에 4,5-디-플루오로이소인돌린, HCl (0.08 g, 0.45 mmol), K_2CO_3 (0.15 g, 1.12 mmol) 및 KI (0.07 g, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 2 h 동안 가열하였다. 혼합물을 RT으로 냉각시키고, 물 (10 ml)을 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.

^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1H), 7.00-7.07 (m, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.11-4.15 (m, 4H), 4.02 (s, 2H), 3.86 (br d, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.74 (d, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.65-2.73 (m, 1H), 1.97-2.03 (m, 4H).

[1367]

[1368] 하기 화합물을 실시예 6의 화합물 245에 기재된 절차에 따라서 2-(클로로메틸)-5-((1-(메틸설포닐)-피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 및 또다른 적합한 출발 물질로부터 출발하여 제조하였다. 특성화 데이터, 출발 물질

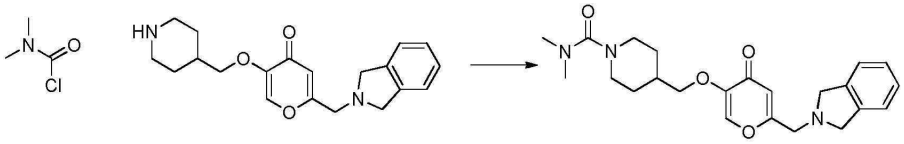
및 반응 조건에서 가능한 편차 (용매, 반응 온도, 반응 시간, 정제 방법)를, 존재하는 경우, 표에 나타낸다.

245a	 출발 물질: 이소인돌린-5-카보- 니트릴 하이드로클로라이드	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.05-4.13 (br s, 4H), 3.82-3.90 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.74 (d, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.64-2.74 (m, 2H), 1.96-2.07 (m, 3H), 1.33-1.51 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 444.3 $(M+H)^+$.

[1369]

[1370] 실시예 7.

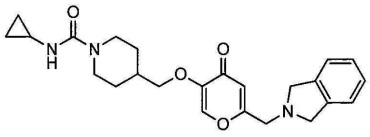
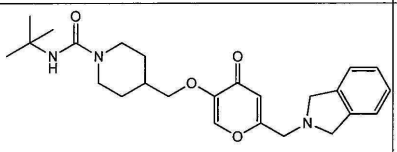
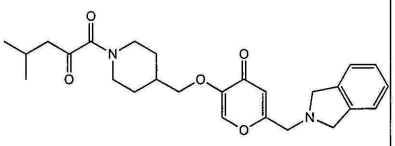
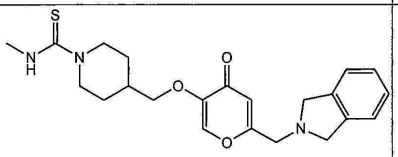
[1371] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸피페리딘-1-카복스아미드 (화합물 246)

[1372] 

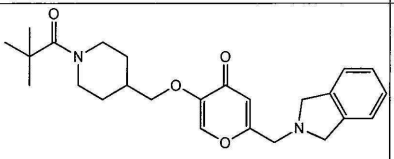
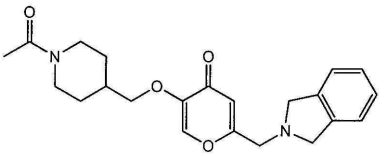
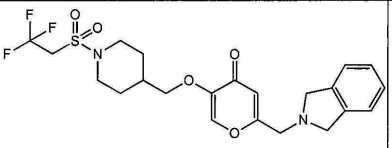
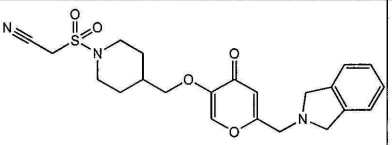
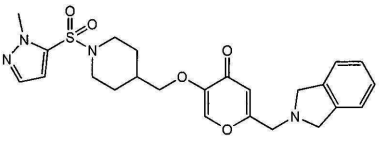
[1373] 환-저-플라스크를 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-(피페리딘-4-일메톡시)-4H-피란-4-온 트리플루오로아세테이트 (0.36 g), CH_2Cl_2 (3 mL), 디메틸카바모일 클로라이드 (0.10 mL, 1.1 mmol) 및 Et_3N (0.4 mL, 2.9 mmol)로 채웠다. RT에서 3 h 후, 반응이 완료되지 않고(LC-MS), 더 많은 디메틸카바밀 클로라이드 (0.10 mL, 1.1 mmol) 및 Et_3N (0.4 mL, 2.9 mmol)을 첨가하였다. 용액을 농축하고, 이어서, 포화 $NaHCO_3$를 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.07 g)을 수득하였다.

[1374] ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.59 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.65-3.75 (m, 4H), 2.82 (s, 6H), 2.73-2.81 (m, 2H), 1.97-2.12 (m, 1H), 1.79-1.93 (m, 2H), 1.30 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 412.6 $(M+H)^+$.

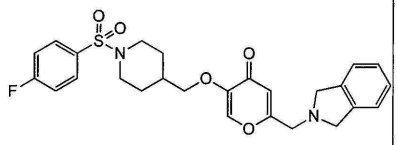
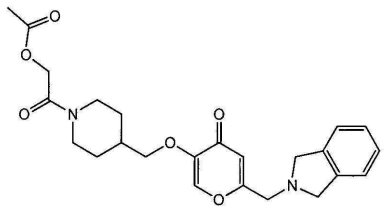
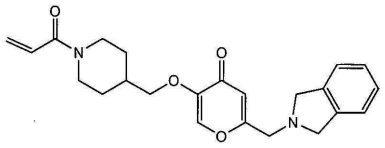
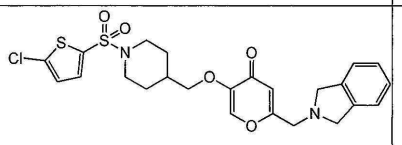
[1375] 하기 화합물을 실시예 7의 화합물 246에 기재된 절차에 따라서 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-(피페리딘-4-일메톡시)-4H-피란-4-온 트리플루오로아세테이트 및 또다른 적합한 출발 물질로부터 출발하여 제조하였다. 특성화 데이터 및 출발 물질을 표에 나타낸다.

번호	구조 및 출발 물질	^{1}H NMR (400 MHz) / LC-MS
247	 출발 물질: 사이클로프로필 이소-시아네이트	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.59 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.05 (s, 4H), 3.94 (br d, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.70 (d, 2H), 2.79 (br m, 2H), 2.60-2.68 (m, 1H), 1.96-2.17 (m, 1H), 1.87 (br d, 2H), 1.24 (qd, 2H), 0.68-0.75 (m, 2H), 0.42-0.49 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 341.3 $(M+H)^+$.
248	 출발 물질: 3 급-부틸이소시아네이트	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.59 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.92 (br d, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.71 (d, 2H), 2.76 (m, 2H), 1.97-2.10 (m, 1H), 1.87 (br m, 2H), 1.17-1.31 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 440.3 $(M+H)^+$.
249	 출발 물질: 4-메틸-2-옥소발레르산	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.72-3.76 (m, 2H), 2.98-3.15 (m, 2H), 2.62-2.66 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 4H), 1.96 (br d, 2H), 1.23-1.38 (m, 2H), 0.97 (d, 6H) LCMS: *m/z* 453.4 $(M+H)^+$.
250	 출발 물질: 메틸 이소티오-시아네이트	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.63 (s, 1H), 7.14-7.31 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 5.80 (br s, 1H), 4.65 (br d, 2H), 4.09-4.20 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.71 (d, 2H), 3.16 (d, 3H), 2.98-3.12 (m, 2H), 2.05-2.23 (m, 1H), 1.79-2.01 (m, 2H), 1.25-1.42 (m, 2H). LCMS: *m/z* 414.7

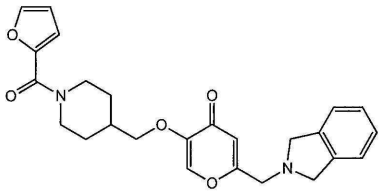
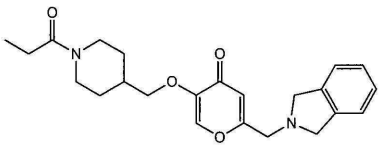
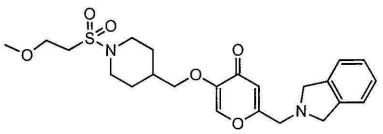
[1376]

		$(M+H)^+$.
251	 출발 물질: 트리메틸아세틸 클로라이드	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.61 (s, 1H), 7.19-7.29 (m, 4H), 6.50-6.62 (m, 1H), 4.47 (br d, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.70 (d, 2H), 2.83 (br m, 2H), 2.00-2.21 (m, 1H), 1.92 (br d, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.12-1.27 (m, 2H). LCMS: *m/z* 425.8 $(M+H)^+$.
252	 출발 물질: 아세틸 클로라이드	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.61-4.70 (m, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.85 (br d, 2H), 3.67-3.79 (m, 2H), 3.02-3.13 (m, 2H), 2.83-2.95 (m, 1H), 2.51-2.63 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.78-1.88 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 383.2 $(M+H)^+$.
253	 출발 물질: 2,2,2-트리플루오로에탄-설포닐 클로라이드	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.61 (s, 1H), 7.21 (d, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.91 (br d, 2H), 3.66-3.79 (m, 7H), 2.89 (m, 2H), 1.93-2.11 (m, 3H), 1.41 (qd, 2H). LC-MS: *m/z* 487.5 $(M+H)^+$.
254	 출발 물질: 시아노메탄설포닐 클로라이드	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.61 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.04 (s, 4H), 4.01 (br m, 2H), 3.93-3.95 (m, 2H), 3.75-3.79 (m, 4H), 3.06 (m, 2H), 1.96-2.14 (m, 3H), 1.39-1.52 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 444.5 $(M+H)^+$.
255		^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.18-7.24 (m, 4H), 6.69 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.09 (s, 4H), 3.84-3.91 (m, 2H),

[1377]

	출발 물질: 1-메틸-1H-피라졸-5-설포닐 클로라이드	3.80 (s, 2H), 3.74 (d, 2H), 2.55-2.65 (m, 2H), 1.88-2.01 (m, 3H), 1.35-1.49 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 485.5 $(M+H)^+$.
256	 출발 물질: 4-플루오로벤젠설포닐 클로라이드	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.19 (s, 1H), 7.79-7.87 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.32-7.43 (m, 4H), 6.68 (s, 1H), 4.43-4.84 (m, 6H), 3.63-3.71 (m, 4H), 2.23-2.34 (m, 2H), 1.65-1.86 (m, 3H), 1.20-1.39 (m, 2H). LCMS: *m/z* 499.5 $(M+H)^+$.
257	 출발 물질: 아세톡시아세틸 클로라이드	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1H), 7.18-7.26 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.73 (d, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.65-3.77 (m, 2H), 3.08 (br m, 1H), 2.58-2.71 (m, 1H), 2.11-2.21 (m, 4H), 1.96-2.07 (m, 1H), 1.87 (br d, 1H), 1.17-1.37 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 441.5 $(M+H)^+$.
258	 출발 물질: 아크릴로일 클로라이드	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.59 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 4H), 6.53-6.64 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.22-6.30 (m, 1H), 5.61-5.72 (m, 1H), 4.71 (br d, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.73 (br m, 2H), 3.09 (br m, 1H), 2.68 (br m, 1H), 2.08-2.24 (m, 1H), 1.82-2.05 (m, 2H), 1.14-1.37 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 399.5 $(M+H)^+$.
259	 출발 물질: 5-클로로티오펜-2-	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.18-7.22 (m, 4H), 6.98 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.05 (s, 4H), 3.82 (br d, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.72 (d, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.97 (br d, 2H),

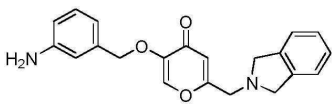
[1378]

	설포닐 클로라이드	1.83-1.93 (m, 1H), 1.44 (qd, 2H). LCMS: *m/z* 521.4 $(M+H)^+$.
260	 출발 물질: 2-푸로일 클로라이드	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.61 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.21 (s, 4H), 6.96 (d, 1H), 6.44-6.52 (m, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.70-3.83 (m, 4H), 3.05 (br s, 2H), 2.20 (br d, 1H), 1.98 (br d, 2H), 1.35 (qd, 2H). LCMS: *m/z* 435.5 $(M+H)^+$.
261	 출발 물질: 프로판설포닐 클로라이드	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (br s, 1H), 7.21 (br s, 4H), 6.50 (br s, 1H), 4.68 (br d, 1H), 4.05 (br s, 4H), 3.62-3.94 (m, 5H), 3.04 (br m, 1H), 2.59 (br m, 1H), 2.35 (br d, 2H), 1.78-2.18 (m, 3H), 1.06-1.32 (m, 5H). LC-MS: *m/z* 397.6 $(M+H)^+$.
262	 출발 물질: 2-메톡시에탄설포닐 클로라이드	^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.61 (s, 1H), 7.18-7.26 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 4.10 (s, 4H), 3.78-3.86 (m, 4H), 3.69-3.78 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 1.96 (br d, 2H), 1.32-1.45 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 463.4 $(M+H)^+$.

[1379]

[1380] 실시예 8.

[1381] 5-((3-아미노벤질)옥시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 263)

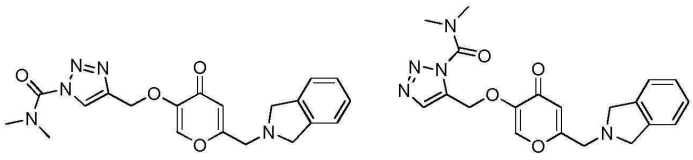
[1382] 

[1383] 환-저 플라스크를 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((3-니트로벤질)옥시)-4H-피란-4-온 (0.640 g, 1.69 mmol), MeOH (17 mL), 암모늄 클로라이드 (0.226 g, 4.23 mmol) 및 아연 분진(dust) (1.10 g, 16.9 mmol)로 채웠다. 혼합물을 반응이 완료될 때까지 환류시켰다. Celite®의 패드를 통하여 여과하고, 이어서, 분취량을 농축하였다. 잔류물을 물 및 EtOAc 사이에 분배시켰다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하여 표제 화합물 (0.48 g)을 수득하였다.

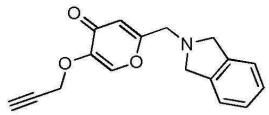
[1384] ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8.14 (s, 1H), 7.17-7.27 (m, 4H), 7.01 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.52 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.95 (s, 4H), 3.79 (s, 2H). LC-MS: m/z 349.4 $(M+H)^+$.

[1385] 실시예 9.

[1386] 4/5-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-카복스아미드 (화합물 264)

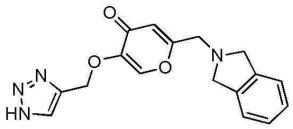
[1387] 

[1388] a) 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-(프로프-2-인-1-일옥시)-4H-피란-4-온

[1389] 

[1390] 표제 화합물을 DMF (5 mL) 중에서 5-하이드록시-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (0.487 g, 2.0 mmol), 프로파길 클로라이드 (0.6 mL, 8.3 mmol) 및 K_2CO_3 (0.553 g, 4.0 mmol)로부터 50℃에서 실시예 1, 화합물 1의 절차에 따라서 제조하였다. 반응을 물로 켄칭한 후, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 표제 화합물(350 mg)을 수득하였다. LC-MS: m/z 282.2 $(M+H)^+$.

[1391] b) 5-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온

[1392] 

[1393] 플라스크를 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-(프로프-2-인-1-일옥시)-4H-피란-4-온 (0.35 g, 1.244 mmol) 및 DMSO (3 mL)로 채웠다. 아지도트리메틸실란 (0.165 mL, 1.244 mmol), H_2O (3 mL), 나트륨 L-아스코르베이트 (0.049 g, 0.249 mmol) 및 구리(II) 설페이트 오수화물 (0.031 g, 0.124 mmol)을 이어서 첨가하였다. 혼합물을 반응이 완료될 때까지(LC-MS) 70℃까지 가열하였다. 혼합물을 H_2O로 희석하고, 고체를 여과제거하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 먼저 EtOAc로 처리하고, 이어서, EtOAc/Et_2O로 처리하여 표제 화합물을 침전물 (0.056 g)로서 수득하였다. LC-MS: m/z 325.3.

[1394] c) 4/5-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-카복스아미드 (화합물 264)

[1395] 환-저 플라스크를 5-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (0.058 g, 0.179 mmol), 아세토니트릴 (3 mL), Et_3N (0.087 ml, 0.626 mmol), 디메틸카바밀 클로라이드 (0.028 ml, 0.304 mmol) 및 DMAP (4.37 mg, 0.036 mmol)로 채웠다. 용액을 완료될 때까지(LC-MS) RT에서 반응되게 하였다. 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (40 mg)을 수득하였다.

[1396] 이성체 1 (화합물 264a):

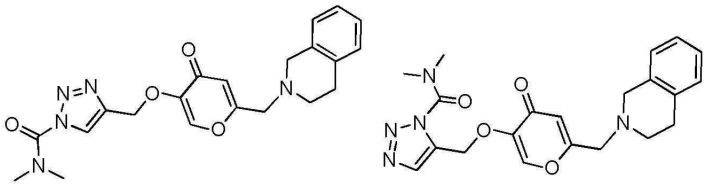
[1397] ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.93 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.22 (br s, 3H), 3.19 (br s, 3H). LC-MS: *m/z* 396.4 $(M+H)^+$.

[1398] 이성체 2 (화합물 264b):

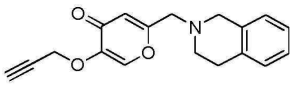
[1399] ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.26 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.34 (br s, 3H), 3.19 (br s, 3H). LC-MS: *m/z* 396.4 $(M+H)^+$.

[1400] 실시예 10. 4/5-(((6-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸

-1H-1,2,3-트리아졸-1-카복스아미드 (화합물 265)

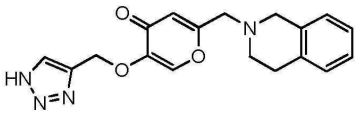
[1401] 

[1402] a) 2-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-5-(프로프-2-인-1-일옥시)-4H-피란-4-온

[1403] 

[1404] 표제 화합물을 DMF (5 mL) 중에 2-{[3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-메틸}-5-하이드록시-4H-피란-4-온 (0.515 g, 2.0 mmol), 프로파길 클로라이드 (0.15 mL, 2.07 mmol), K_2CO_3 (0.553 g, 4.0 mmol)로부터 50℃에서 실시예 1, 화합물 1의 절차에 따라서 제조하였다. 반응을 물로 켄칭한 후, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 표제 화합물(0.45 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 296.3 $(M+H)^+$.

[1405] b) 5-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메톡시)-2-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4H-피란-4-온

[1406] 

[1407] 표제 화합물을 DMSO/H_2O (1:1, 4 mL) 중에서 2-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-5-(프로프-2-인-1-일옥시)-4H-피란-4-온 (0.15 g, 0.51 mmol), 아지도트리메틸실란 (0.067 mL, 0.51 mmol), 나트륨 L-아스코르베이트 (0.020 g, 0.10 mmol) 및 구리 (II) 설페이트 오수화물 (0.013 g, 0.05 mmol)로부터 실시예 9의 단계 (b)에 기재된 바와 같이 제조하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 수성 층을 pH 7로 조정하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 두번째 추출물을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR (클로로포름-d) δ:

[1408] 13.35 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.10-7.18 (m, 3H), 7.01 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.91-2.97 (m, 2H), 2.80-2.91 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 339.3 $(M+H)^+$.

[1409] c) 4-(((6-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)-옥시)메틸)-N,N-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-카복스아미드 (화합물 265)

[1410] 표제 화합물을 아세토니트릴 (3 mL) 중에서 5-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메톡시)-2-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4H-피란-4-온 (0.08 g, 0.236 mmol), 트리에틸아민 (0.1 mL, 0.72 mmol), 디메틸카바밀 클로라이드 (0.033 mL, 0.36 mmol) 및 DMAP (5.8 mg, 0.05 mmol)로부터 실시예 9의 단계 (c)에 기재된 바와 같이 제조하였다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.033 g)을 수득하였다. 주요 이성체 (화합물 265a):

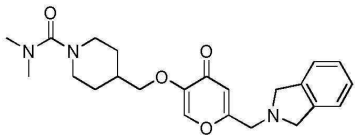
^{1}H NMR (클로로포름-d) δ:

[1411] 7.91-7.94 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.08-7.17 (m, 3H), 6.99 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.33 (br s, 3H), 3.21 (br s, 3H), 2.90-2.97 (m, 2H), 2.80-2.86 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 410.4 $(M+H)^+$.

[1412] 실시예 11.

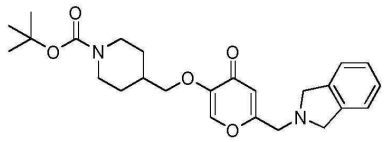
[1413] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디메틸-피페리딘-1-카복스아미드 (화합물

266)



[1414]

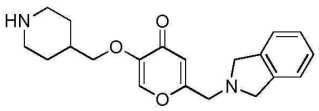
[1415] a) 3급-부틸 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-피페리딘-1-카복실레이트



[1416]

[1417] 화합물을 DMF (6 mL) 중에서 5-하이드록시-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (0.73 g, 3.0 mmol), 3급-부틸 4-(((메틸설포닐)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (1.056 g, 3.6 mmol) 및 K_2CO_3 (0.871 g, 6.3 mmol)로부터 80℃에서 실시예 1의 절차에 따라서 제조하였다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.28 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 441.5 $(M+H)^+$.

[1418] b) 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-(피페리딘-4-일메톡시)-4H-피란-4-온 수소 클로라이드



[1419]

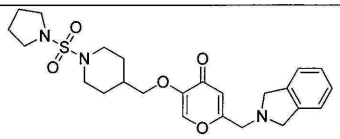
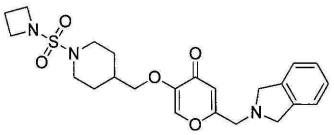
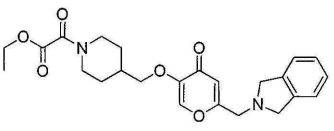
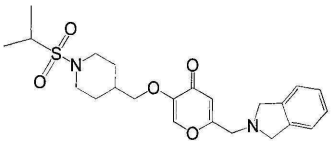
[1420] 환-저-플라스크를 3급-부틸 4-(((6-(이소인돌린-2-일-메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (0.28 g, 0.64 mmol), CH_2Cl_2 (4 mL) 및 트리플루오로아세트산 (0.5 mL, 6.7 mmol)으로 RT에서 채웠다. 탈보호가 발생하는 경우(LC-MS), 용액을 농축시켜 표제 화합물을 TFA 염 (0.36 g)으로서 수득하였다. LC-MS: m/z 341.4 $(M+H)^+$. 표제 화합물의 HCl 염을 아세틸클로라이드 (6-7 등가물) 및 메탄올의 미리 혼합된 용액 중 3급-부틸 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트로부터 유사한 방식으로 제조할 수 있다. 증발하여 건조시켜 표제 화합물을 HCl 염으로서 수득하였다.

[1421] c) 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-N,N-디-메틸피페리딘-1-카복스아미드 (화합물 267)

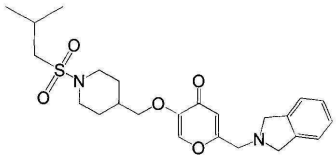
[1422] 환-저-플라스크를 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-(피페리딘-4-일메톡시)-4H-피란-4-온 트리플루오로아세테이트 (0.36 g), DCM (3 mL), 디메틸-카바밀 클로라이드 (0.10 mL, 1.1 mmol) 및 Et_3N (0.4 mL, 2.9 mmol)로 채웠다. RT에서 3 h 후, 반응이 완료되지 않고(LC-MS), 더 많은 디메틸카바밀 클로라이드 (0.10 mL, 1.1 mmol) 및 Et_3N (0.4 mL, 2.9 mmol)을 첨가하였다. 용액을 포화 $NaHCO_3$을 첨가하기 전에 농축하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.07 g)을 수득하였다.

[1423] ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.59 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.65-3.75 (m, 4H), 2.82 (s, 6H), 2.73-2.81 (m, 2H), 1.97-2.12 (m, 1H), 1.79-1.93 (m, 2H), 1.30 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 412.6 $(M+H)^+$.

[1424] 하기 화합물을 실시예 11의 단계 (c)의 절차에 따라서 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-(피페리딘-4-일메톡시)-4H-피란-4-온 수소 클로라이드 및 또다른 적합한 출발 물질로부터 출발하여 제조하였다. 특성화 데이터, 출발 물질 및 반응 조건에서 가능한 편차 (용매, 반응 온도, 반응 시간, 정제 방법)를, 존재하는 경우, 표에 나타낸다.

번호	구조 및 출발 물질	편차 반응 조건 / ^{1}H NMR (400 MHz) / LC-MS
267	 출발 물질: 피롤리딘-1-설포닐 클로라이드	조건: DMF. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.00-4.09 (m, 4H), 3.68-3.78 (m, 6H), 3.28-3.34 (m, 4H), 2.81 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 1H), 1.87-1.97 (m, 6H), 1.38 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 474.5 $(M+H)^+$.
268	 출발 물질: 1-아제티딘설포닐 클로라이드	조건: DMF. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.59 (s, 1H), 7.14-7.24 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.84-3.93 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.75-3.82 (m, 2H), 3.72 (d, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.36 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 460.5 $(M+H)^+$.
269	 출발 물질: 에틸 클로로 옥소아세테이트	조건: DIPEA. ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.61 (s, 1H), 7.15-7.26 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.51-4.59 (m, 1H), 4.33 (q, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.66-3.81 (m, 3H), 3.08-3.19 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.11-2.25 (m, 1H), 1.88-2.04 (m, 2H), 1.36 (t, 3H), 1.27-1.43 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 441.8 $(M+H)^+$.
270	 출발 물질: 이소프로필설포닐 클로라이드	조건: 4 h. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1 H), 7.21 (m, 4 H), 6.49 (s, 1 H), 4.04 (s, 4 H), 3.87 (m, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 3.73 (d, 2 H), 3.18 (m, 1 H), 2.90 (td, 2 H), 2.05 (m, 1 H), 1.94 (br dd, 2 H), 1.34 (m, 8 H); LC-

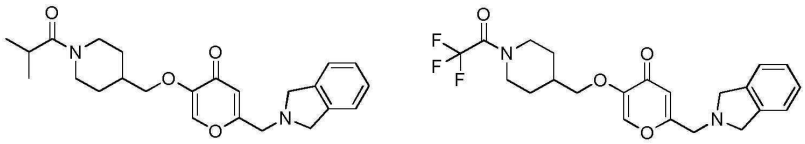
[1425]

		MS: m/z 447.2 (M+1)+.
271	 출발 물질: 이소부탄설포닐 클로라이드	조건: 4 h. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1 H), 7.21 (m, 4 H), 6.49 (s, 1 H), 4.04 (s, 4 H), 3.84 (m, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 3.73 (d, 2 H), 2.74 (m, 4 H), 2.29 (dt, 1 H), 2.00 (m, 3 H), 1.40 (m, 2 H), 1.11 (d, 6 H); LC-MS: m/z 461.2 (M+1)+.

[1426]

[1427] 실시예 12.

[1428] 5-((1-이소부티릴피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 272) 및 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 273)



[1429]

[1430] 환-저-플라스크를 3급-부틸 4-(((6-(이소인돌린-2-일-메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (0.16 g, 0.36 mmol), CH_2Cl_2 (4 mL) 및 트리플루오로아세트산 (0.32 mL, 4.3 mmol)으로 채웠다. 용액을 RT에서 반응되게 하였다. 반응이 완료된 경우(LC-MS), 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (4 mL) 및 Et_3N (0.25 mL, 4.9 mmol)에 용해시켰다. 이어서, 이소부티릴 클로라이드 (0.057 mL, 0.55 mmol)를 RT에서 첨가하였다. 반응이 완료된 경우(LC-MS), 용매를 증발시켰다. 잔류물을 포화 $NaHCO_3$ 및 EtOAc 사이에 분배시켰다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 건조시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피, 이어서, 세미분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1431] 5-((1-이소부티릴피페리딘-4-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 272) (0.004 g):

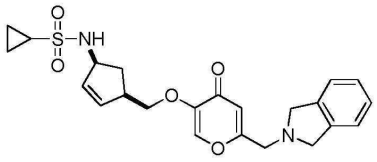
[1432] ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.60 (s, 1H), 7.16-7.25 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.65-4.74 (m, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.91-4.01 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.64-3.75 (m, 2H), 3.05 (br m, 1H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.50-2.64 (m, 1H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.17-1.25 (m, 2H), 1.08-1.15 (m, 6H). LC-MS: *m/z* 411.5 $(M+H)^+$.

[1433] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 273) (0.079 g):

[1434] ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.61 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.54-4.63 (m, 1H), 4.01-4.11 (m, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.71-3.81 (m, 4H), 3.09-3.23 (m, 1H), 2.74-2.87 (m, 1H), 2.14-2.30 (m, 1H), 1.95-2.11 (m, 2H), 1.26-1.49 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 437.5 $(M+H)^+$.

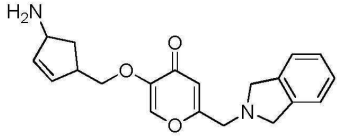
[1435] 실시예 13.

[1436] 시스-N-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)사이클로-펜트-2-엔-1-일)사이클로프로판설폰아미드, 포메이트 (화합물 274)



[1437]

[1438] a) 시스 5-((4-아미노사이클로펜트-2-엔-1-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 디하이드로클로라이드



[1439]

[1440] 시스-3급-부틸 (4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)사이클로펜트-2-엔-1-일)카바메이트 (0.250 g, 0.57 mmol)의 2-프로판올 (2.5 ml) 중 현탁액에 염화수소 (CPME 중 3 M, 0.653 ml, 1.96 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 반응이 완료될 때까지(LC-MS로 분석함) 50℃에서 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 침전된 생성물을 흡입 여과로 단리하였다. 진공하에 건조시켜 표제 화합물 (0.128 g)을 수득하였다.

[1441] ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 12.4 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (s, 3H), 7.37 (br, 4H), 6.80 (br s, 1H), 6.07-6.12 (m, 1H), 5.86-5.90 (m, 1H), 4.60 (br, 4H), 4.16-4.27 (br, 1H), 3.84-3.96 (m, 2H), 3.15-3.22 (m, 1H), 2.4-2.54 (m, 3H, **DMSO에 의해 부분 중첩됨**), 1.67-1.75 (m, 1H).

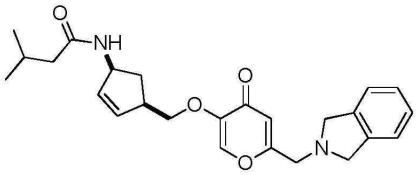
[1442] b) 시스-N-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-사이클로펜트-2-엔-1-일)사이클로프로판설폰아미드, 포메이트

[1443] 시스 5-((4-아미노사이클로펜트-2-엔-1-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 디하이드로클로라이드 (0.128 g, 0.311 mmol) 및 트리에틸아민 (0.167 ml, 1.195 mmol)의 무수 DCM (2 ml) 중 현탁액에 사이클로프로판설포닐 클로라이드 (35 μl, 0.341 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 반응이 완료될 때까지(LC-MS로 분석함) RT에서 교반하였다. 혼합물을 DCM 및 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피 및 세미분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (18.6 mg)을 수득하였다.

[1444] ^{1}HNMR (400 MHz, **클로로포름**-*d*): δ 7.56 (s, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 4H), 6.49 (m, 1H), 4.11 (t, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.76 (d, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.10 (br s, 3H), 2.98 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 419.4 $(M+H)^+$

[1445] 실시예 14.

[1446] 시스-N-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)사이클로-펜트-2-엔-1-일)-3-메틸부탄아미드, 포메이트 (화합물 275)

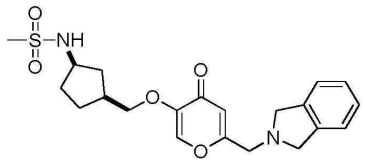
[1447] 

[1448] 시스 5-((4-아미노사이클로펜트-2-엔-1-일)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 디하이드로클로라이드 (0.187 g, 0.455 mmol), 트리에틸아민 (0.209 ml, 1.50 mmol), 및 4-디메틸아미노피리딘 (6.1 mg, 0.05 mmol)의 무수 THF (1.5 ml) 중 현탁액에 무수 THF (0.5 ml) 중 3-메틸부티릴 클로라이드 (91 μl, 0.75 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 반응이 완료될 때까지(LC-MS로 분석함) RT에서 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 5% 수성 Na_2CO_3 용액으로 희석하고, 10 min 동안 교반하였다. 상을 분리시키고, 유기 상을 5% NaOH 수용액, 물 및 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피 및 세미분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (39.5 mg)을 수득하였다.

[1449] ^{1}H NMR (**클로로포름**-d): δ 8.11 (s, 1H), 7.92 (br d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 5.81-5.84 (m, 1H), 5.71-5.75 (m, 1H), 5.21-5.29 (m, 1H), 4.08 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.81 (dd, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.01-3.08 (m, 1H), 2.49-2.60 (m, 1H), 2.24-2.34 (m, 2H), 2.12 (sept, 1H), 1.55-1.63 (m, 1H), 0.96 (d, 3H), 0.92 (d, 3H); LC-MS: *m/z* 423.9 $(M+H)^+$

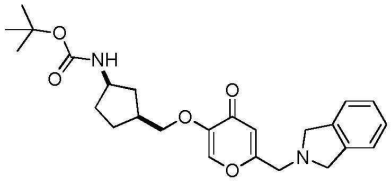
[1450] 실시예 15.

[1451] 시스-N-(3-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-사이클로-펜틸)-메탄설폰아미드 (화합물 276)



[1452]

[1453] a) 시스-3급-부틸 (3-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)-메틸)사이클로펜틸)카바메이트



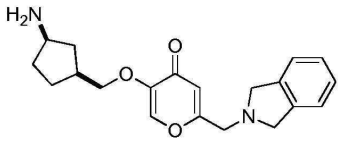
[1454]

[1455] 활성탄상 Pd (10% Pd, 0.102 g, 0.096 mmol)의 메탄올 (15 ml) 중 혼합물에시스-3급-부틸 (4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)사이클로펜트-2-엔-1-일)카바메이트 (0.84 g, 1.916 mmol) 메탄올 (15 ml) 중 용액을 첨가하였다. 혼합물을 반응이 완료될 때까지(LC-MS로 분석함) 수소하에 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고, 여액을 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.378 g)을 수득하였다.

^{1}H NMR (클로로포름-d): δ 7.59 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 4H), 6.48 (m, 1H), 5.07 (br, 1H), 3.98-4.08 (m, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.82 (d, 2H), 3.77 (d, 2H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.22-2.32 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 1H), 1.49-1.65 (m, 3H), 1.45 (s, 9H).

[1456]

[1457] b) 시스-5-((3-아미노사이클로펜틸)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온



[1458]

[1459] 시스-3급-부틸 (3-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)사이클로펜틸)카바메이트 (0.350 g, 0.794 mmol)의 2-프로판올 (4 ml) 중 현탁액에 염화수소 (CPME 중 3 M, 0.927 ml, 2.78 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 반응이 완료될 때까지(LC-MS로 분석함) 60℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 염기성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하여 표제 화합물(0.16 g)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다. LC-MS: m/z 341.3 $(M+H)^+$

[1460] c) 시스-N-(3-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-사이클로펜틸)-메탄설폰아미드

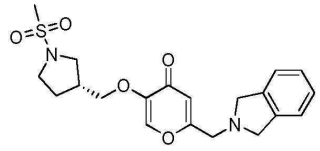
[1461] 시스-5-((3-아미노사이클로펜틸)메톡시)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (0.16 g, 0.47 mmol) 및 트리에틸아민 (0.131 ml, 0.94 mmol)의 무수 DCM (2.5 ml) 중 용액에 메탄설포닐 클로라이드 (36 μl, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 반응이 완료될 때까지(LC-MS로 분석함) RT에서 교반하였다. 혼합물을 DCM 및 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(39 mg)을 수득하였다.

^{1}H NMR (클로로포름-d): δ 7.56 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 4H), 6.53 (br d, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.05-4.13 (m, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.79-3.85 (m, 2H), 3.78 (d, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.43-2.52 (m, 1H), 2.23-2.33 (m, 1H), 1.73-2.01 (m, 4H), 1.69 (td, 1H); LC-MS: *m/z* 463.2 $(M-H)^+$

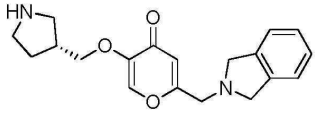
[1462]

[1463] 실시예 16.

[1464] (R)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 277)

[1465] 

[1466] a) (R)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-(피롤리딘-3-일메톡시)-4H-피란-4-온

[1467] 

[1468] 화합물을 실시예 15의 단계 (b)에 기재된 절차에 따라서 (R)-3급-부틸 3-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.834 g, 1.955 mmol) 및 염화수소 (CPME 중 3 M, 2.28 ml, 6.84 mmol)로부터 2-프로판올 (10 ml) 중에서 출발하여 제조하였다. 표제 화합물 (0.175 g)을 다음 단계에서 그대로 사용하였다. LC-MS: m/z 327.2 $(M+H)^+$

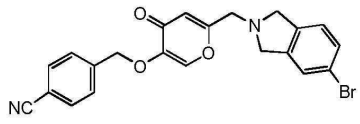
[1469] b) (R)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일)메톡시)-4H-피란-4-온

[1470] 화합물을 실시예 15의 단계 (c)에 기재된 절차에 따라서 (R)-2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-(피롤리딘-3-일메톡시)-4H-피란-4-온 (0.175 g, 0.536 mmol), 트리에틸아민 (0.149 ml, 1.072 mmol), 및 메탄설포닐 클로라이드 (41 μl, 0.536 mmol)로부터 출발하여 무수 DCM (3 ml) 중에서 제조하였다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(50 mg)을 수득하였다.

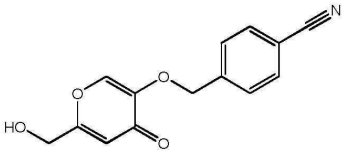
[1471] ^{1}H NMR (클로로포름-d): δ 7.66 (s,1H), 7.18-7.24 (m, 4H), 6.49 (m, 1H), 4.06 (s, 4H), 3.95 (dd, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.79 (d, 2H), 3.56 (dd, 1H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.31 (dd, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.74-2.85 (m, 1H), 2.12-2.23 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 1H); LC-MS: *m/z* 405.2 $(M+H)^+$

[1472] 실시예 17.

[1473] 4-((6-((5-브로모이소인돌린-2-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일옥시)메틸)벤조-니트릴 (화합물 278)

[1474] 

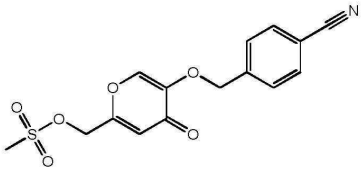
[1475] a) 4-((6-(하이드록시메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일옥시)메틸)벤조니트릴

[1476] 

[1477] 5-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-4h-피란-4-온 (500 mg, 3.52 mmol), 알파-브로모-p-톨루니트릴 (690 mg, 3.52 mmol) 및 칼륨 카보네이트 (973 mg, 7.04 mmol)의 DMF (10 ml) 중 용액을 80℃에서 마이크로파 반응기에서 15 min 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 부었다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(0.75 g)을 수득하였다.

[1478] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.60 - 7.64 (m, 2 H), 6.33 - 6.35 (m, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 4.30 (s, 2 H).

[1479] b) (5-(4-시아노벤질옥시)-4-옥소-4H-피란-2-일)메틸 메탄설포네이트

[1480] 

[1481] 4-((6-(하이드록시메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일옥시)메틸)벤조-니트릴 (0.2 g, 0.777 mmol) 및 TEA (0.325 ml, 2.332 mmol)의 DCM (5 ml) 중 용액에 0℃에서 메탄설포닐 클로라이드 (0.075 ml, 0.972 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 3 h 동안 교반하고, 포화 $NaHCO_3$, 0,1 M HCl 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(0.14 g)을 수득하였다.

[1482] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름 -*d*) δ ppm 7.66 - 7.70 (m, 2 H), 7.64 - 7.66 (m, 1 H), 7.51 - 7.56 (m, 2 H), 6.43 - 6.55 (m, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.30 - 5.05 (m, 2 H), 3.11 - 3.15 (m, 3 H).

[1483] c) 4-((6-((5-브로모이소인돌린-2-일)메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일옥시)메틸)-벤조니트릴

[1484] 5-브로모이소인돌린 (0.07 g, 0.353 mmol) 및 (5-(4-시아노-벤질옥시)-4-옥소-4H-피란-2-일)메틸 메탄설포네이트 (0.119 g, 0.353 mmol) 및 칼륨 카보네이트 (0.098 g, 0.707 mmol)의 DMSO (2 ml) 중 용액을 60℃에서 30 min 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, 세미분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(9 mg)을 수득하였다.

[1485] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름 -d) δ ppm 7.66 - 7.70 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.52 - 7.56 (m, 2 H), 7.33 - 7.37 (m, 2 H), 7.05 - 7.17 (m, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 5.13 - 5.16 (m, 1 H), 3.95 - 4.04 (m, 4 H), 3.74 - 3.76 (m, 2 H), 1.54 - 1.83 (m, 2 H); LC-MS: m/z 437.3 (M+H) +.

[1486] 하기 화합물을 실시예 17의 단계 (c)의 절차에 따라서 이소인돌린 또는 이의 유도체 및 또다른 적합한 출발 물질로부터 출발하여 제조하였다. 특성화 데이터, 출발 물질 및 반응 조건에서 가능한 편차 (용매, 반응 온도, 반응 시간, 정제 방법)를, 존재하는 경우, 표에 나타낸다.

[1487] 사용된 정제 방법:

[1488] A = 결정화

[1489] B = 컬럼 크로마토그래피

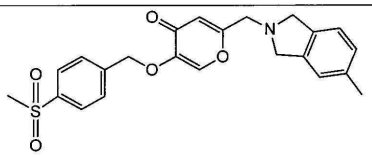
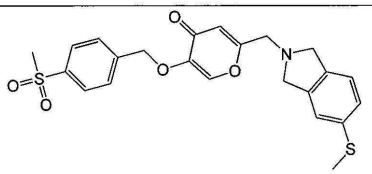
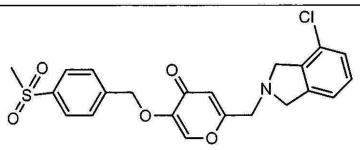
[1490] C = 수성 매질 중 침전

[1491] D = 세미분취용 HPLC

[1492] E = 분쇄

[1493] F = 염 형성

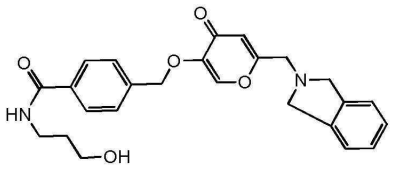
[1494] G = 그대로 사용

번호	구조 및 출발 물질	편차 반응 조건 / ^{1}H NMR (400 MHz) / LC-MS
279	 출발 물질: (5-((4-(메틸설포닐)-벤질)옥시)-4-옥소-4H-피란-2-일)메틸 메탄설포네이트;	조건: DMF, 85 °C, B. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.26 (s, 1 H), 7.94-7.99 (m, 2 H), 7.67-7.72 (m, 2 H), 7.09-7.15 (m, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.99-7.03 (m, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 3.91 (s, 4 H), 3.78 (s, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H); LC-MS: m/z 426.3 (M+H) +.
280	 출발 물질: (5-((4-(메틸설포닐)-벤질)옥시)-4-옥소-4H-피란-2-일)메틸 메탄설포네이트	조건: DMF, 80 °C. 1H NMR (클로로포름-d) δ: 7.94-7.98 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.61-7.64 (m, 2 H), 7.10-7.15 (m, 3 H), 6.51 (s, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 3.98-4.02 (m, 4 H), 3.76 (s, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H); LC-MS: m/z 458.6
281	 출발 물질: 2-(클로로메틸)-5-((4-(메틸설포닐)벤질)옥시)-4H-피란-4-온	조건: DMF, 70 °C, C 및 D. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.28 (s, 1 H), 7.95-7.99 (m, 2 H), 7.68-7.72 (m, 2 H), 7.22-7.30 (m, 3 H), 6.46 (s, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 3.99-4.10 (m, 4 H), 3.84 (s, 2 H), 3.23 (s, 3 H); LC-MS: m/z 446.6

[1495]

[1496] 실시예 18.

[1497] N-(3-하이드록시프로필)-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)벤즈아미드 (화합물 282)



[1498]

[1499] a) 4-(클로로메틸)-N-(3-하이드록시프로필)벤즈아미드

[1500] 4-(클로로메틸)벤조일 클로라이드 (2.97 g, 15.71 mmol)의 DCM (10 ml) 중 용액에 DCM (20 ml) 중 3-아미노-1-프로판올 (1.180 g, 15.71 mmol)을 첨가하고, 이어서, TEA (2.409 ml, 17.28 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 45 min 동안 교반하였다. 물을 혼합물에 첨가하고, 층을 분리시키고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 1 M NaOH, 1 M HCl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 이어서, 디에틸 에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 수득

하였다. LC-MS: m/z 228.2 $(M+H)^+$.

[1501] c) 3-(4-(클로로메틸)벤즈아미도)프로필 아세테이트

[1502] 4-(클로로메틸)-N-(3-하이드록시프로필)벤즈아미드 (1.79 g, 7.86 mmol)의 피리딘 (15 ml) 중 용액에 아세트산 무수물(1.115 ml, 11.79 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15 min 동안 및 20℃에서 30 min 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 물을 잔류물에 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 1 M HCl, 물, 5% $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: m/z 270.2 $(M+H)^+$.

[1503] c) 3-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)-벤즈아미도)프로필 아세테이트

[1504] 5-하이드록시-2-(이소인돌린-2-일메틸)-4H-피란-4-온 (0.2 g, 0.822 mmol), 3-(4-(클로로메틸)벤즈아미도)프로필 아세테이트 (0.222 g, 0.822 mmol) 및 K_2CO_3 (0.199 g, 1.439 mmol)의 DMF (2 ml) 중 현탁액을 80℃에서 30 min 동안 가열하였다. 물을 혼합물에 첨가하고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: m/z 477.5 $(M+H)^+$.

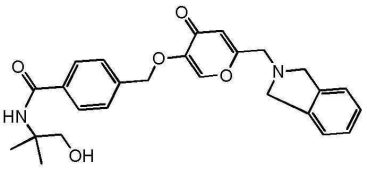
[1505] d) N-(3-하이드록시프로필)-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)-옥시)메틸)벤즈아미드

[1506] 3-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)-메틸)벤즈아미도)프로필 아세테이트 (0.195 g, 0.409 mmol), K_2CO_3 (0.071 g, 0.512 mmol) 및 메탄올 (5 ml)의 DCM (5 ml) 중 현탁액을 20℃에서 1 h 동안 교반하고, 이어서, 여과하였다. 여액을 증발하여 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 이어서, 헵탄 및 디에틸 에테르의 혼합물로 분쇄하여 표제 화합물(0.04 g)을 수득하였다.

[1507] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름 -d) δ ppm 7.74-7.79 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.42 - 7.47 (m, 2 H), 7.18 - 7.24 (m, 4 H), 6.91 - 6.98 (m, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.03 (s, 4 H), 3.75 (s, 2 H), 3.70 - 3.73 (m, 2 H), 3.58 - 3.64 (m, 3 H), 1.75 - 1.83 (m, 3 H), 1.21 (t, J=7.0 Hz, 1 H); LC-MS: m/z 435.5 (M+H)+.

[1508] 실시예 19.

[1509] N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)벤즈아미드 (화합물 283)

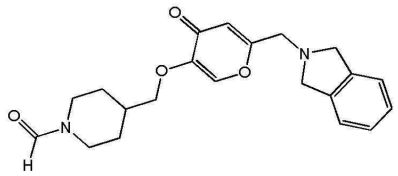
[1510] 

[1511] 2-(4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)-메틸)벤즈아미도)-2-메틸프로필 아세테이트 (0.284 g, 0.579 mmol)] K_2CO_3 (0.100 g, 0.724 mmol) 및 메탄올 (5 ml)의 DCM (5 ml) 중 현탁액을 20℃에서 1 h 동안 교반하고, 이어서, 여과하였다. 여액을 증발하여 건조시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.12 g)을 수득하였다.

[1512] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.21 (s, 1 H), 7.78 - 7.84 (m, 2 H), 7.51 - 7.58 (m, 1 H), 7.48 (s, 2 H), 7.17 - 7.26 (m, 4 H), 6.42 (s, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 4.91 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 3.95 (s, 4 H), 3.79 (s, 2 H), 3.50 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 1.31 (s, 6 H); LC-MS: m/z 449.5 (M+H) +.

[1513] 실시예 20.

[1514] 4-(((6-(이소인돌린-2-일메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일)옥시)메틸)피페리딘-1-카브알데히드, HCl (화합물 284)

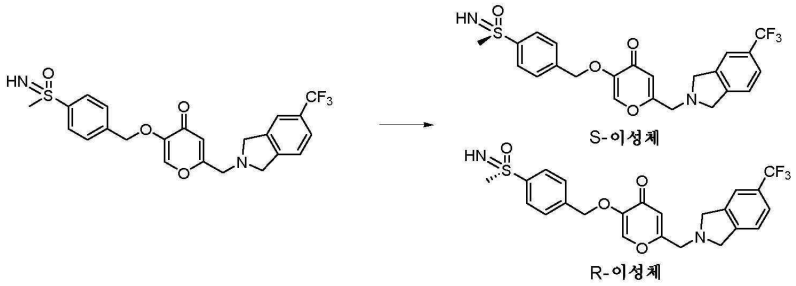
[1515] 

[1516] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-(피페리딘-4-일메톡시)-4H-피란-4-온 (0.13 g, 0.382 mmol) 및 메틸 포메이트 (0.030 ml, 0.496 mmol)의 용액을 30 min 동안 0℃에서 교반하였다. 이어서, 혼합물을 20℃에 도달하게 하고, 90 min 동안 교반하였다. 나트륨 하이드록사이드 (0.04 g, 0.095 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 16 h 동안 교반하였다. 10 ml의 DCM을 첨가하고, 고체를 여과로 제거하였다. 디에틸 에테르 중 1 M HCl (1 ml)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 디에틸 에테르로 처리하고, 여과하고, 건조시켜 표제 화합물(0.1 g)을 수득하였다.

[1517] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.22 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.34 - 7.44 (m, 5 H), 6.75 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 4.72 - 4.85 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 4.15 - 4.23 (m, 1 H), 3.70 - 3.74 (m, 3 H), 3.01 - 3.11 (m, 1 H), 2.59 - 2.72 (m, 1 H), 1.95 - 2.09 (m, 1 H), 1.72 - 1.85 (m, 2 H), 1.01 - 1.22 (m, 3 H); LC-MS: m/z 369.2.

[1518] 실시예 21.

[1519] 5-((4-(S-메틸설폰이미도일)벤질)옥시)-2-((5-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 285) 및 5-((4-(R-메틸설폰이미도일)-벤질)옥시)-2-((5-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 286)

[1520] 

[1521] 5-((4-(R,S-메틸설폰이미도일)벤질)옥시)-2-((5-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (0.1 g, 0.21 mmol)의 라세미 분해를 Chiralpak IF, 5 ㎛, 20 * 250 mm 컬럼 및 n-헥산, EtOH 및 DEA를 용리제로서 사용하여 수행하였다.

[1522] S-이성체 (39.3 mg):

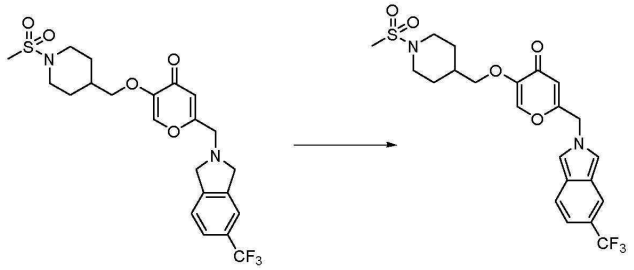
[1523] ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.02 (d, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.09 (s, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.11 (s, 3H).

[1524] R-이성체 (43.9 mg) :

[1525] ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 7.99-8.08 (m, 1H), 7.99-8.08 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.09 (s, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.11 (s, 3H).

[1526] 실시예 22.

[1527] 5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-(트리플루오로메틸)-2H-이소인돌-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 287)



[1528]

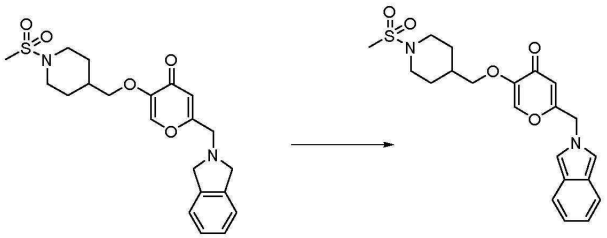
[1529] 5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-(트리-플루오로메틸)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (0.40 g, 0.82 mmol)의 무수 디옥산 (10 ml) 중 용액에 팔라듐 (II) 아세테이트 (0.18 g, 0.82 mmol) 및 사이클로헥센 (0.41 ml, 4.11 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 130℃에서 4 h 동안 가열하였다. 촉매를 여과 제거하였다. 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.35 g의 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR (**메탄올**-d_4) δ: 8.01 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.68-3.78 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.71-2.80 (m, 2H), 1.88-2.01 (m, 3H), 1.24-1.49 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 487.3 $(M+H)^+$.

[1530]

[1531] 실시예 23.

[1532] 2-((2H-이소인돌-2-일)메틸)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (화합물 288)



[1533]

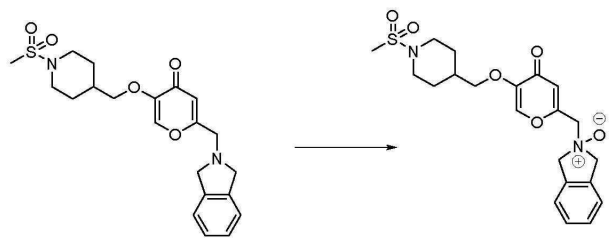
[1534] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (0.20 g, 0.48 mmol)의 무수 디옥산 (15 ml) 중 용액에 팔라듐 (II) 아세테이트 (107 mg, 0.48 mmol) 및 사이클로헥센 (0.48 ml, 4.78 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 130℃에서 4 h 동안 가열하였다. 촉매를 여과 제거하였다. 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 24.7 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.12-8.17 (m, 1H), 7.47 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.55 (br d, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.65-2.74 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 3H), 1.20-1.30 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 416.5 $(M+H)^+$.

[1535]

[1536] 실시예 24.

[1537] 2-((5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4-옥소-4H-피란-2-일)-메틸)이소인돌린 2-옥사이드 (화합물 289)



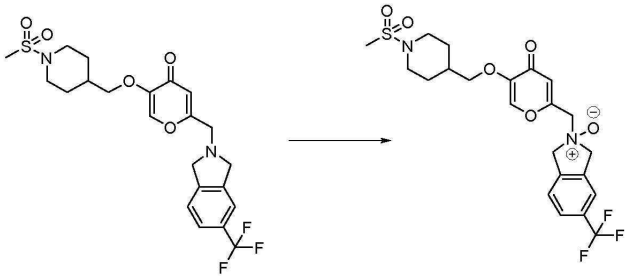
[1538]

[1539] 2-(이소인돌린-2-일메틸)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4H-피란-4-온 (0.10 g, 0.24 mmol)의 메탄올 (1 ml) 중 용액에 포름산 (11.0 mg, 0.24 mmol) 및 물 중 수소 퍼옥사이드 35% 용액 (8.13 mg, 0.24 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 6 h 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 70 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1540] ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10.44 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.05-1.13 (m, 8H). LC-MS: *m/z* 435.2 $(M+H)^+$.

[1541] 실시예 25.

[1542] 2-((5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-4-옥소-4H-피란-2-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)이소인돌린 2-옥사이드 (화합물 290)

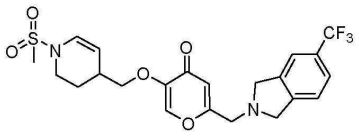
[1543] 

[1544] 5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2-((5-(트리플루오로-메틸)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (0.10 g, 0.20 mmol)의 메탄올 (2 ml) 중 용액에 포름산 (47.0 mg, 1.02 mmol) 및 물 중 수소 퍼옥사이드 35% 용액 (0.20 g, 2.05 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 6 h 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 43 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1545] ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.24 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.70 (br d, 1H), 7.59 (br d, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.15-5.27 (m, 2H), 4.76 (br s, 2H), 4.62 (br d, 2H), 3.75 (br d, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.73 (br m, 2H), 1.86 (br d, 3H), 1.24-1.36 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 435.2 $(M+H)^+$.

[1546] 실시예 26.

[1547] 5-((1-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-4-일)메톡시)-2-((5-(트리플루오로-메틸)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (화합물 291)

[1548] 

[1549] a) 에틸 피페리딘-4-카복실레이트 트리플루오로아세테이트

[1550] 1-(3급-부틸)-4-에틸-피페리딘-1,4-디카복실레이트 (20 g, 77.8 mmol)의 DCM (400 ml) 중 용액에 TFA (200 ml)를 0℃에서 적가하고, 이어서, RT에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하여 44 g의 조 표제 화합물을 갈색 오일로서 수득하였다. 이를 추가 정제 없이 다음 반응 단계에서 직접적으로 사용하였다.

[1551] b) 에틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-카복실레이트

[1552] 에틸 피페리딘-4-카복실레이트 트리플루오로아세테이트 (44 g, 162.3 mmol)의 ACN (400 ml) 중 용액에 DIPEA (106 ml, 649.4 mmol) 및 MsCl (25 ml, 327.4 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 이어서, RT에서 2 내지 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (500 ml)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 500 ml)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 25% EtOAc를 용리제로서 사용하는 실리카 겔상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5.6 g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

MS: m/z 158 $[M+H]^+$.

[1553] c) 에틸-1-(메틸설포닐)-2-옥소피페리딘-4-카복실레이트

[1554] 에틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-카복실레이트 (3.6 g, 15.3 mmol)의 ACN:H_2O (2:5) (14 mL) 중 용액에 루테늄 (IV) 옥사이드 하이드레이트 (0.2 g, 1.5 mmol) 수 욕(bath)하에 첨가하였다. 5 min 후, 나트륨 퍼요오데이트 (6.8 g, 32.1 mmol)을 18℃ 내지 22℃의 온도에서 분획으로 첨가하였다 (온도는 첨가 동안 30℃를 넘지 않아야 한다). 혼합물을 RT에서 7 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 이어서, DCM (50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 Celite® 층을 통해 여과하였다. 유기 층을 분리시키고, 건조시키고(무수 Na_2SO_4), 감압하에 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 20 내지 40% EtOAc를 용리제로서 사용하는 실리카 겔상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2.3 g의 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. MS: m/z 250 $[M+H]^+$.

[1555] d) 에틸-2-하이드록시-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-카복실레이트

[1556] 에틸-1-(메틸설포닐)-2-옥소피페리딘-4-카복실레이트 (2.26 g, 9.0 mmol)의 무수 THF (100 ml) 중 용액에 톨루엔 중 DIBAL-H (톨루엔 중 1.5 M, 15.1 ml, 22.6 mmol)를 -78℃에서 적가하고, 이어서, 5 h 동안 교반하였다. 혼합물을 RT으로 냉각시키고, 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 여과하고, 감압하에 농축시켜 2.1 g의 조 표제 화합물을 흐릿한 황색 오일로서 수득하였다. 이를 추가 정제 없이 다음 반응 단계에서 직접적으로 사용하였다.

[1557] e) 에틸-1-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-4-카복실레이트

[1558] 에틸-2-하이드록시-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-카복실레이트 (2.1 g, 8.3 mmol)의 DCM (40 ml) 중 용액에 TFAA (2.9 ml, 20.9 mmol)를 -78℃에서 적가하고, 이어서, 6 h 동안 교반하였다. 이후에, TEA (24 ml, 167.3 mmol)를 -78℃에서 첨가하고, 이어서, RT에서 2.5 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 수용액으로 켄칭하고, DCM (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 10 내지 20% EtOAc를 용리제로서 사용하는 실리카 겔상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1.1 g의 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. MS: m/z 234 $[M+H]^+$.

[1559] f) (1-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-4-일)메탄올

[1560] 에틸 1-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-4-카복실레이트 (0.95 g, 4.0 mmol)의 무수 THF (100 ml) 중 용액에 $LiBH_4$ (THF 중 3.0 M, 2.7 ml, 8.1 mmol)를 -40℃에서 적가하고, 이어서, RT에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음으로 켄칭하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 여과하고, 감압하에 농축시켜 0.77 g의 표제 화합물을 투명한 오일로서 수득하였다. MS: m/z 192 $[M+H]^+$.

[1561] g) (1-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트

[1562] (1-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-4-일)메탄올 (0.76 g, 3.97 mmol)의 ACN (10 ml) 중 용액에 DIPEA (2.9 ml, 15.91 mmol) 및 MsCl (0.6 ml, 7.95 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 이어서, 10 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수 (50 ml)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 25 mL)로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 여과하고, 감압하에 농축시켜 1.2 g의 조 표제 화합물을 수득하였다. 이를 추가 정제 없이 다음 반응 단계에서 직접적으로 사용하였다. MS: m/z 270 $[M+H]^+$.

[1563] h)
5-((1-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-4-일)메톡시)-2-((5-(트리-플루오로메틸)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온

[1564] 5-하이드록시-2-((5-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)메틸)-4H-피란-4-온 (0.5 g, 1.6 mmol) 및 (1-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트 (0.4 g, 1.6 mmol)의 ACN (10 ml) 중 용액에 Cs_2CO_3 (1.3 g, 4.0 mmol)를 첨가하고, 이어서, 70℃에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (50 ml)로 희석하고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 Agilent, X Select Hexyl Phenyl (19 x 250) mm, 5 μm,

5 mM의 물 중 암모늄 아세테이트를 포함하는 물 중 ACN 30% 내지 70% 구배, RT, 13.5 min을 사용하는 역상 분취용 HPLC로 정제하여 13.7 mg의 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다.

^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ 8.17 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.96 (q, 1H), 4.07 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.63-3.66 (m, 2H), 3.53-3.57 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.59-2.68 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 1H), 1.71-1.72 (m, 1H); MS: *m/z* 485 $[M+H]^+$.

[1565]

[1566] 실험

[1567] CYP11A1 억제

[1568] 콜레스테롤이 프레그네놀론 및 이소카프르산으로 전환되는 것을 억제하는 시험 화합물의 능력을, 사람 H295R 부신피질 암종 세포주가 효소의 공급원으로서 사용되고 추출이 덱스트란-코팅된 차콜 현탁액으로 수행되는 것을 제외하고는 (참조: Isomaa, V. et al., Endocrinology 1982; 111(3):833-843), 이소카프르산 방출 검정 (IARA) (참조: Ruangwises et. al. (Biology of Reproduction 1991; 45(1):143-50))을 변형시켜 측정하였다. H295R 세포주는 모든 주요 스테로이드생산 효소를 발현하는 것으로 나타났다. CYP11A1 억제에 대한 시험 화합물의 반최대 억제 농도 (IC_{50})를 측정하기 위해, 세포를 3일 동안 시험 화합물의 증가하는 농도로 3 nM [24,25-3H]-표지화 콜레스테롤 (American Radiolabelled Chemicals)의 존재하에 시험하였다. 최종 DMSO 농도는 1%였다. 세포 배양 배지를 덱스트란-코팅된 차콜 현탁액으로 추출하고, 방사선표지된 이소카프르산을 100 μl의 상청액 분획을 200 μl의 신틸레이션 유체 (OptiPhase SuperMix, Perkin Elmer) 중에 혼합하여 측정하였다. 방사능을 Microbeta 신틸레이션 계수기 (1450 MicroBeta Trilux, Wallac)를 사용하여 측정하였다. 모든 시험 화합물을 10 농도에서 이중으로 연구하였다.

[1569] 본 발명의 화합물을 상기 언급된 검정에서 선별하고, 화합물의 IC_{50} 값을 하기 표 1에 열거하고, 여기서, "A"는 150 nM 미만의 IC_{50} 값을 언급하고, "B"는 150 내지 300 nM 범위의 IC_{50} 값을 언급하고, "C"는 301 nM 내지 2000 nM 범위의 IC_{50} 값을 언급한다.

표 1

그룹	화합물 번호
A	2, 5, 8, 10, 11, 12, 15, 21, 22, 23, 36, 37, 44, 47, 49, 65, 69a, 70, 71, 72, 73, 74, 83, 84, 89, 90, 91, 92, 93, 95, 103, 104, 109, 111, 113, 114, 115, 116, 122, 129, 130, 131, 134, 137, 138, 139, 146, 162, 172, 173, 176, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 192, 195, 196, 205, 211, 213, 215, 216, 217, 219, 221, 222, 224, 225, 226, 229, 230, 232, 234, 238, 244, 244a, 249, 251, 254, 255, 257, 261, 262, 271, 272, 278, 285 및 286
B	1, 4, 6, 7, 9, 20, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 34, 39, 46, 53, 56, 61, 63, 64, 67, 68, 69, 81, 82, 82a, 85, 86, 88, 94, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 107, 108, 120, 121, 124, 126, 127, 128, 135, 136, 140, 142, 143, 147, 158, 161, 163, 164, 165, 168, 169, 174, 177, 180, 181, 191, 194, 198, 199, 200, 208, 209, 210, 214, 218, 220, 223, 227, 228, 231, 233, 235, 236, 237, 239, 241, 247, 248, 250, 252, 256, 258, 260, 267, 268, 269, 270, 273, 276, 279, 280, 283, 284 및 291
C	3, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 27, 32, 33, 35, 38, 40, 41, 42, 43, 45, 48, 50, 51, 52, 55, 57, 58, 59, 60, 62, 66, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 87, 96, 105, 106, 110, 112, 117, 118, 119, 123, 125, 132, 133, 141, 144, 145, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 159, 160, 166, 170, 171, 178, 179, 182, 183, 193, 197, 201, 202, 203, 206, 207, 212, 240, 242, 243, 245, 245a, 253, 263, 264, 265, 274, 275, 277, 281, 282, 287, 289 및 290

[1570]

[1571] 약어

[1572] ACN - 아세토니트릴

[1573] DAST - 디에틸아미노황 트리플루오라이드

[1574] DCE - 1,2-디클로로에탄

[1575] DCM - 디클로로메탄

[1576] DEA - 디에탄올아민

[1577] DIBAL-H - 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 용액

[1578] DIPEA - N,N-디이소프로필에틸아민

[1579] DMF - N,N-디메틸포름아미드

[1580] DMSO - 디메틸설폭사이드

[1581] DPPA - 디페닐포스포릴 아지드

[1582] DBU - 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔

[1583] EtOAc - 에틸 아세테이트

[1584] EtOH - 에탄올

[1585] IPA - 이소프로필 알코올

[1586] LAH - 리튬 알루미늄 하이드라이드

[1587] LiHMDS - 헥사메틸디실라잔 리튬 염 TAI 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드

[1588] m-CPBA - 3-클로로퍼옥시벤조산

[1589] MeOH - 메탄올

[1590] Ms - 메탄설포닐

[1591] MTBE - 메틸 3급 부틸 에테르

[1592] PPh_3 - 트리페닐포스핀

[1593] $Pd_2(dba)_3$ -트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)

[1594] $Pd(PPh_3)_4$ - 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)

[1595] PPTS - 피리디늄 p-톨루엔설포네이트

[1596] rac-BINAP - rac-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸

[1597] RT - 실온

[1598] rt - 체류 온도

[1599] TBABr - 테트라부틸암모늄 브로마이드

[1600] TBAF - 테트라부틸암모늄 플루오라이드

[1601] TBME - 메틸 3급-부틸 에테르

[1602] TBSCl - 3급-부틸디메틸실릴 클로라이드

[1603] TEA - 트리에틸아민

[1604] TFA - 트리플루오로아세트산

[1605] TFAA - 트리플루오로아세트산 무수물

[1606] THF - 테트라하이드로푸란

[1607] TMEDA - 테트라메틸에틸렌디아민

[1608] Tf - 트리플루오로메탄설포닐

[1609] Ts - p-톨루엔설포닐