

명세서

발명의 명칭: 신규한 삼환식 헤테로고리 카바알데히드 화합물 및 이를 포함하는 IRE1 α 저해를 위한 약학적 조성물 기술분야

- [1] 본 발명은 신규한 삼환식 헤테로고리 카바알데히드 화합물 및 이를 포함하는 이노시톨 요구 효소 1 α (inositol requiring enzyme 1 α , IRE1 α) 저해를 위한 약학적 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 IRE1 α 관련 질환을 치료 또는 예방하기 위한 신규한 삼환식 헤테로고리 카바알데히드 화합물 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 세포에 의해 단백질 접힘 스트레스(protein folding stress)가 어떻게 관리되는지에 따라 세포의 생존과 사멸 사이에 미세한 균형이 존재한다. 이러한 단백질 항상성(proteostasis)의 불균형은 많은 대사성, 종양성, 신경 퇴행성, 염증성, 심혈관 및 감염성 질환 등을 유발한다.
- [3] 암세포는 세포 종양 유전자(oncogene) 활성화 및 적대적인 종양 미세 환경(tumor microenvironment, TME)으로 인한 소포체 스트레스(endoplasmic reticulum stress, ER stress)를 완화하기 위해 미접힘 단백질 반응(unfolded protein response, UPR)을 이용한다(비특허문헌 1). UPR은 많은 인간 암에서 활성화되고 종양 개시, 진행 및 치료 내성에 중요한 역할을 한다. 세포의 소포체에서 미접힘 단백질들에 의한 소포체 스트레스는 UPR의 신호 전달 캐스케이드를 시작한다. 이노시톨 요구 효소 1 α (inositol requiring enzyme 1 α , IRE1 α)은 소포체 막에 존재하는 endoRNase로서 스트레스가 없는 조건에서는 결합 면역글로불린 단백질(Binding immunoglobulin protein, BIP)과 결합하여 비활성화 상태로 존재하다가 소포체 스트레스 발생 시, 결합되어 있던 BIP가 떨어져 나가면서 인산화되어 활성화된다. 이렇게 활성화된 IRE1 α 은 X 박스 결합 단백질(X-box binding protein 1, XBP1)이라고 하는 전사인자의 mRNA를 스플라이싱(splicing)시켜 활성화된 XBP-1 형태가 되도록 유도하고 활성화된 XBP1은 소포체 스트레스 반응 요소(ER stress response element)에 결합하여 전사활성을 유발하게 된다. 따라서, UPR의 핵심 효소인, 이노시톨 요구 효소 1 α (IRE1 α)은 단백질 접힘 스트레스를 완화하고, 스트레스 유도 세포사멸(stress-induced apoptosis)로부터 세포를 보호한다.
- [4] IRE1 α 유전자는 공격적인 내강 B 유방암(luminal B breast cancer) 세포에서 자주 증폭되고 과발현 되며 이는 유방암 환자의 불량한 예후와 유의미하게 연관된다(비특허 문헌 2). 또한, 삼중 음성 유방암(Triple-negative breast cancer, TNBC)은 예후가 좋지 않으며 현재까지 효과적인 표적 치료제가 없어 치료 옵션이 제한된 매우 공격적인 악성 종양이다. XBP1은 TNBC에서 활성화되고 유방암 하위 유형의 종양 형성 및 진행에서 중추적인 역할을 한다(비특허 문헌 3). 종양원성

(oncogenic) MYC은 여러 메커니즘을 통해 유방암에서 UPR의 IRE1 α /XBP1 경로를 조절하는 것으로 알려져 있다. IRE1 α 또는 XBP1 knockout 유전자 조작 MYC 증폭된 TNBC 마우스 모델에 대한 항암 효력 시험에서 MYC 과발현 종양 성장이 선택적으로 억제되었다(비특허 문헌 4). 한편, IRE1 α 을 저해하는 물질을 개발하여 미접힘 단백질 반응과 연관된 질환을 치료하고자 하는 연구(특허문헌 1, 2)가 진행되고 있으나, 미비한 실정이다.

- [5] 본 발명자들은 IRE1 α 을 저해할 수 있는 신규한 삼환식 헥테로고리 카바알데히드 화합물을 개발하여 본 발명을 완성하였다.
- [6] [선행기술문헌]
- [7] [특허문헌]
- [8] (특허문헌 1) 국제공개특허 WO2011/127070호
- [9] (특허문헌 2) 국제공개특허 WO2011/056744호
- [10] [비특허문헌]
- [11] (비특허문헌 1) *Cancer Res.* **2020**, 80(11), 2368
- [12] (비특허문헌 2) *iScience.* **2020**, 23(9), 101503
- [13] (비특허문헌 3) *Nature* **2014**, 508(7494), 103
- [14] (비특허문헌 4) *Cancer Res* **2020**, 80(11), 2368.

발명의 상세한 설명

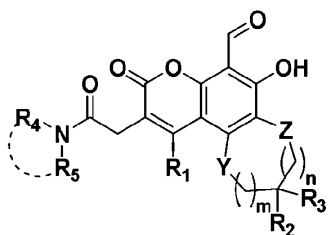
기술적 과제

- [15] 본 발명의 일 목적은 이노시톨 요구 효소 1 α (inositol requiring enzyme 1 α , IRE1 α) 저해 활성이 우수한 신규한 삼환식 헥테로고리 카바알데히드 화합물을 제공하는 것이다.
- [16] 본 발명의 다른 목적은 상기 화합물을 유효성분으로 포함하는 IRE1 α 관련 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [17] 본 출원의 다른 목적 및 이점은 첨부한 청구범위와 함께 하기의 상세한 설명에 의해 보다 명확해질 것이다. 본 명세서에 기재되지 않은 내용은 본 출원의 기술 분야 또는 유사한 기술분야 내에서 통상의 지식을 가진 자이면 충분히 인식하고 유추할 수 있는 것이므로 그 설명을 생략한다.

과제 해결 수단

- [18] 본 발명의 일 구현 예는 하기 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 부분입체 이성질체, 용매화물, 수화물, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 제공한다.
- [19] [화학식 1]

[20]



[21] 본 발명의 다른 일 구현 예는 상기 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 부분 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 IRE1 α 관련 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약학적 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[22] 본 발명의 일 구현 예에 따른 화학식 1의 구조를 갖는 삼환식 헤테로고리 카바알데히드 화합물과 이를 포함하는 약학적 조성물은 IRE1 α 단백질 저해 활성이 우수하여 IRE1 α 관련 질환에 대하여 효과를 보이며, 그 치료제로서 유용하게 사용될 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

[23] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

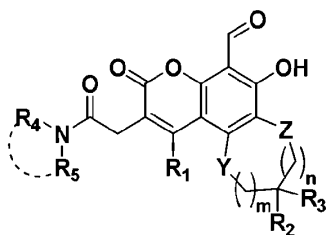
[24] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한, 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다.

[25]

[26] 본 발명의 일 구현 예는 하기 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 부분입체 이성질체, 용매화물, 수화물, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 제공한다.

[27] [화학식 1]

[28]



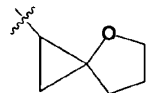
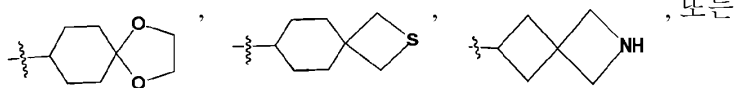
[29] 상기 화학식 1에서,

[30] R₁은 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 할로C₁₋₆알킬, -(CH₂)_a-C₁₋₆알콕시, -(CH₂)_a-NR₆R₇, 치환되거나 비치환된 -(CH₂)_a-C₃₋₆시클릴, 치환되거나 비치환된 -(CH₂)_a-C₆₋₁₀아릴, 또는 -(CH₂)_a-C₂₋₆헤테로시클릴이고;

- [31] R_2 와 R_3 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 옥소(=O), 또는 히드록시이며;
- [32] a 는 0 내지 2의 정수이며;
- [33] n 과 m 은 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이며;
- [34] Z 와 Y 는 각각 독립적으로 $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, 또는 $-NR_8-$ 이며;
- [35] 점선은 결합의 존재 또는 부재를 표시하고;
- [36] R_4 와 R_5 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시알킬, C_{3-10} 시클로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{4-10} 헤테로아릴, C_{2-9} 헤테로시클로알킬, C_{8-16} 스피로시클로알킬, C_{8-16} 융합시클로알킬, C_{8-16} 가교시클로알킬, C_{6-14} 헤테로스피로시클로알킬, C_{6-14} 융합헤테로시클로알킬 또는 C_{6-14} 가교헤테로시클로알킬이고, 이들은 할로젠, 니트로, 옥소(=O), 시아노, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알콕시, $-S(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)-NR_9R_{10}$, $-C(O)OR_9$, $-OR_9$, 및 $-NR_9R_{10}$ 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비치환될 수 있으며;
- [37] 혹은 상기 R_4 과 R_5 은 서로 연결되어 상기 화학식 1의 아미드 질소와 함께 C_{2-9} 헤테로시클릴, C_{6-14} 헤테로스피로시클릴, C_{6-14} 융합헤테로시클릴, C_{6-14} 가교헤테로시클릴 또는 C_{4-10} 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 이들은 할로젠, 니트로, 옥소(=O), 시아노, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알콕시, $-C(O)R_{11}$, $-S(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)-NR_{11}R_{12}$, $-C(O)OR_{11}$, $-OR_{11}$, 및 $-NR_{11}R_{12}$ 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비치환될 수 있으며;
- [38] R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , 및 R_{12} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, C_{4-10} 헤테로아릴, 또는 C_{2-9} 헤테로시클로알킬이고, 혹은 R_1 이 $-(CH_2)_a-NR_6R_7$ 이거나, 또는 R_4 와 R_5 가 $C(O)-NR_9R_{10}$ 또는 $-NR_9R_{10}$ 일 때 상기 각각의 R_6 과 R_7 , 또는 R_9 과 R_{10} 은 서로 연결되어 아미드 질소와 함께 치환 또는 비치환된 C_{2-9} 헤테로시클릴 또는 치환 또는 비치환된 C_{4-10} 헤테로아릴을 형성할 수 있다.
- [39] 본 명세서에서 용어 "할로젠"은 F, Cl, Br, 또는 I일 수 있다.
- [40] 본 명세서에서 용어 "알킬"은 다른 언급이 없으면, 치환 또는 비치환될 수 있는, 직쇄형 또는 분지형의 탄화수소 잔기를 의미한다. 상기 알킬기는 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 이소프로필, 이소부틸, 또는 *t*-부틸 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [41] 본 명세서에서 용어 "알케닐"은 다른 언급이 없으면, 치환 또는 비치환될 수 있는, 1개 이상의 이중 결합을 포함하는 알킬기를 의미한다. 상기 알케닐기는 예를 들면, 프로프-1-엔, 부트-1-엔, 부트-2-엔, 3-메틸부트-1-엔, 또는 펜트-1-엔 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- 진다. 상기 스피로시클로알킬은 예를 들면,
-

은 예를 들면,



등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [48] 본 명세서에서 용어 "가교시클로알킬"은 다른 언급이 없으면, 인접하지 않은 2개의 공통 고리 원자를 공유하는 2개의 고리를 지칭한다. 가교된 시클로알킬은 고리 개수에 따라 이환형, 삼환형, 사환형 또는 다환형 가교시클로알킬로 나눌 수 있다. 상기 가교시클로알킬은 예를 들면



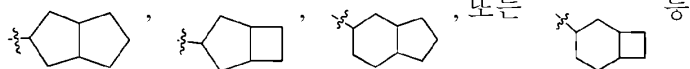
는



등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [49] 본 명세서에서 용어 "가교헤테로시클로알킬"은 다른 언급이 없으면, B, N, O, S, P(=O), Si 및 P로부터 선택된 1개 이상의 헤테로 원자를 포함하는 가교시클로알킬을 말한다.

- [50] 본 명세서에서 용어 "융합시클로알킬"은 다른 언급이 없으면, 각각의 고리가 다른 고리와 인접한 탄소 원자 쌍을 공유하고, 하나 이상의 고리는 하나 이상의 이중 결합을 공유할 수 있지만, 이들 고리들 중 어느 것도 완전한 공액 π -전자 시스템을 갖지는 않는 것을 말한다. 융합된 시클로알킬은 고리 개수에 따라 이환형, 삼환형, 사환형 또는 다환형 융합시클로알킬로 나눌 수 있다. 상기 융합시클로알킬은 예를 들면,



일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [51] 본 명세서에서 용어 "융합헤테로시클로알킬"은 다른 언급이 없으면, B, N, O, S, P(=O), Si 및 P로부터 선택된 1개 이상의 헤테로 원자를 포함하는 융합시클로알킬을 말한다.

- [52] 본 명세서에서 용어 "할로알킬"은 다른 언급이 없으면, 치환 또는 비치환될 수 있는, 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 용어 할로젠 및 알킬은 전술한 바와 같다.

- [53] 본 명세서에서 용어 "알콕시"는 다른 언급이 없으면, 치환 또는 비치환될 수 있는, 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 잔기가 산소로 연결된 것을 나타낸다. 상기 알콕시는 예를 들면, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 및 부톡시, 또는 이소프로폭시, 이소부톡시, 또는 *t*-부톡시 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [54] 본 명세서에서 용어 "알콕시알킬"은 다른 언급이 없으면, 치환 또는 비치환될 수 있는, 직쇄형 또는 분지형 알킬기가 알콕시기로 치환된 것을 나타낸다. 상기 알콕시알킬은 예를 들면, 메톡시메틸기, 에톡시메틸기, 프로폭시메틸기, 이소프로폭시메틸기, 메톡시에틸기, 에톡시에틸기, 또는 메톡시프로필기 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [55] 본 명세서에서 용어 "아릴"은 다른 언급이 없으면, 치환 또는 비치환될 수 있는 방향족 그룹을 나타내며, 예컨대 C_3 - C_{10} 아릴, C_3 - C_8 아릴, 또는 C_3 - C_6 아릴을 포함하는 것일 수 있으며, 인접하는 탄소 원자 또는 적합한 이형 원자들 사이에서 이중 결합이 교대(공명)한다. 예를 들어, 페닐, 비페닐, 나프틸, 톨루일, 또는 나프탈레닐 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [56] 본 명세서에서 용어 "헤테로아릴"은 다른 언급이 없으면 B, N, O, S, P(=O), Si 및 P로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 모노시클릭 또는 바이시클릭 이상의, 치환 또는 비치환될 수 있는, 방향족 그룹을 의미할 수 있다.
- [57] 본 명세서에서 용어 "헤테로시클릴"은 다른 언급이 없으면, B, N, O, S, P(=O), Si 및 P로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 모노시클릭의 치환 또는 비치환될 수 있는, 환상 탄화수소를 의미한다. 본 명세서에서 용어 "헤테로시클로알킬"은 "헤테로시클릴"의 일 양태에 포함된다. 상기 헤테로시클릴은 예를 들면, 치환 또는 비치환된,
-
-
- , 또는 이와 유사한 그룹 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [58] 본 명세서에서 용어 "헤테로스피로시클릴"은 다른 언급이 없으면, 두 개의 고리를 포함하고, 양 고리가 하나의 탄소 원자만을 고리의 일부로서 공유하는 포화 또는 탄소고리 화합물을 의미한다. 본 명세서에서 용어 "헤테로스피로시클로알킬"은 "헤테로스피로시클릴"의 일 양태에 포함된다. 상기 헤테로스피로시클릴은 예를 들면,
-
- , 또는 이와 유사한 그룹 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [59] 본 명세서에서 용어 "융합헤테로시클릴"은 다른 언급이 없으면, B, N, O, S, P(=O), Si 및 P로부터 선택된 1개 이상의 헤테로 원자를 포함하고, 각각의 고리가 다른 고리와 인접한 탄소 원자 쌍을 공유하고, 하나 이상의 고리는 하나 이상의 이중 결합을 공유할 수 있지만, 이들 고리들 중 어느 것도 완전한 공액 π -전자 시스템을 갖지는 않는 것을 말하며, 고리 개수에 따라 이환형, 삼환형, 사환형 또는 다환형 융합헤테로시클릴로 나뉠 수 있다. 본 명세서에서 용어 "융합헤테로시클로알킬"은 용어 "융합헤테로시클릴"의 일 양태에 포함된다.

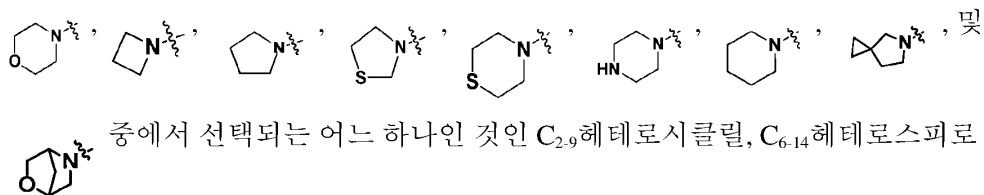
- [60] 본 명세서에서 용어 "가교헤테로시클릴"은 다른 언급이 없으면, B, N, O, S, P(=O), Si 및 P로부터 선택된 1개 이상의 헤테로 원자를 포함하고, 포화 또는 불포화될 수 있고, 인접하지 않은 2개의 공통 고리 원자를 공유하는 2개 이상의 고리를 말하며, 고리 개수에 따라 이환형, 삼환형, 사환형 또는 다환형 가교헤테로시클릴로 나뉠 수 있다. 상기 가교헤테로시클릴은 예를 들면,



동일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 용어 "가교헤테로시클로알킬"은 용어 "가교헤테로시클릴"의 일 형태에 포함된다.

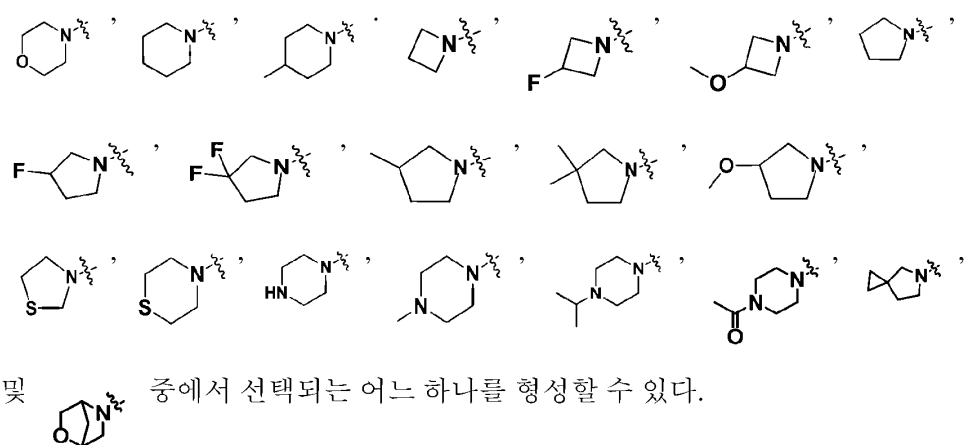
- [61] 본 명세서에서 용어 "입체이성질체"는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 광학적 또는 입체적으로 다른 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미할 수 있고, 광학이성질체 또는 부분입체이성질체를 포함한다.
- [62] 본 명세서에서 용어 "광학이성질체"는 서로 겹쳐지지 않는 거울상인 화합물의 2개의 입체이성질체들을 의미한다.
- [63] 본 명세서에서 용어 "부분입체이성질체"는 2개 이상의 키랄 중심을 가진 입체이성질체로, 이의 분자들이 서로 거울상은 아닌 것을 말한다.
- [64] 본 발명의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 포함할 수 있으며, 따라서 상이한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 부분입체이성질체, 광학이성질체, 라세미 혼합물과 같은 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 형태는, 본 발명의 일부를 구성하는 것으로 간주된다. 광학이성질체의 50:50 혼합물을 라세미 혼합물 또는 라세미체라 한다.
- [65] 본 명세서에서 용어 "용매화물"은 비공유적 분자간력에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 량의 용매를 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미할 수 있다. 그에 관한 바람직한 용매들로는 휘발성, 비독성, 및/또는 인간에게 투여되기에 적합한 용매들일 수 있다. 상기 "용매화물"은 상기 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 용매 분자, 예를 들어 에탄올을 포함하는 분자 복합체를 포함할 수 있다.
- [66] 본 명세서에서 용어 "수화물"은 상기 용매 분자가 물인 복합체를 지칭한다.
- [67] 본 명세서에서 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 약학적으로 허용되는 유기 또는 무기염을 말하며, 당업자에게 유용한 임의의 적합한 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물이 염기인 경우, 목적하는 약학적으로 허용 가능한 염은 당업자에게 유용한 임의의 적합한 방법, 예를 들어, 상기 유리 염기를 무기산 혹은 유기산 등으로 처리함으로써 제조될 수 있다.
- [68] 일 구현 예에서, R_1 은 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, $-(CH_2)_a-C_{1-6}$ 알콕시, $-(CH_2)_a-NR_6R_7$, 또는 치환되거나 비치환된 $-(CH_2)_a-C_{3-6}$ 시클릴일 수 있다.
- [69] 일 구현 예에서, R_2 와 R_3 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 C_{1-6} 알킬일 수 있다.
- [70] 일 구현 예에서, Z와 Y는 각각 독립적으로 $-CH_2-$ 또는 $-O-$ 일 수 있다.

- [71] 일 구현 예에서, R_4 와 R_5 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 또는 C_{2-9} 헤테로시클로알킬이거나, 또는 C_{2-9} 헤테로시클로알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다.
- [72] 일 구현 예에서, R_4 와 R_5 은 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 에톡시메틸, 에톡시에틸, 모르폴리노메틸, 또는 모르폴리노에틸일 수 있다.
- [73] 일 구현 예에서, R_4 와 R_5 은 서로 연결되어 상기 화학식 1의 아미드 질소와 함께



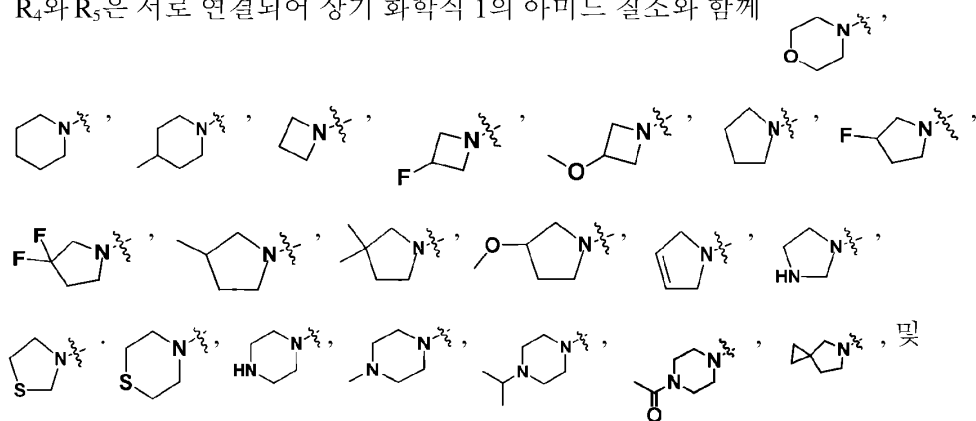
시클릴, C_{6-14} 가교헤테로시클릴, 또는 C_{4-10} 헤테로아릴을 형성하고, 이 때 C_{2-9} 헤테로시클릴, C_{6-14} 헤테로스피로시클릴, C_{6-14} 가교헤테로시클릴, 또는 C_{4-10} 헤테로아릴은 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, $-C(O)R_{11}$, 할로 C_{1-6} 알콕시, 및 C_{2-6} 헤테로시클릴 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

- [74] 일 구현 예에서, R_4 와 R_5 은 서로 연결되어 상기 화학식 1의 아미드 질소와 함께



- [75]
- [76] 일 구현 예에서,
- [77] R_1 은 C_{1-6} 알킬이고,
- [78] R_2 와 R_3 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 옥소(=O), 또는 히드록시이며;
- [79] n 과 m 은 각각 독립적으로 0 또는 1의 정수이며;
- [80] Z 와 Y 는 각각 독립적으로 $-CH_2-$ 또는 $-O-$ 이며;

[81] R_4 와 R_5 은 서로 연결되어 상기 화학식 1의 아미드 질소와 함께



중에서 선택되는 어느 하나인 것인 $C_{2,9}$ 헤테로시클릴, $C_{6,14}$ 헤테로스피

로시클릴, $C_{6,14}$ 가교헤테로시클릴, 또는 $C_{4,10}$ 헤테로아릴을 형성하고,

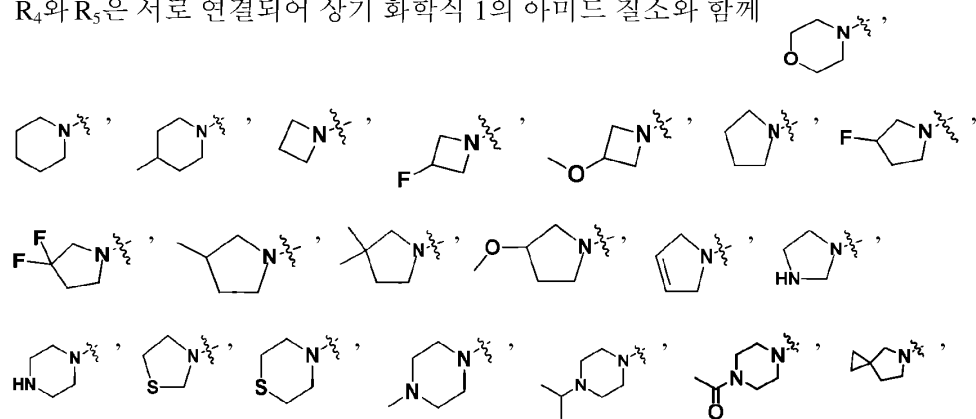
[82] 이 때 $C_{2,9}$ 헤테로시클릴, $C_{6,14}$ 헤테로스피로시클릴, $C_{6,14}$ 가교헤테로시클릴, 또는 $C_{4,10}$ 헤테로아릴은 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 할로 $C_{1,6}$ 알킬, $C_{1,6}$ 알킬, $C_{2,6}$ 알케닐, $C_{2,6}$ 알키닐, $C_{1,6}$ 알콕시, $-C(O)R_{11}$, 할로 $C_{1,6}$ 알콕시, 및 $C_{2,6}$ 헤테로시클릴 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비치환 될 수 있다.

[83] 일 구현 예에서,

[84] R_1 은 메틸, 에틸, 프로필, 또는 이소프로필이고,

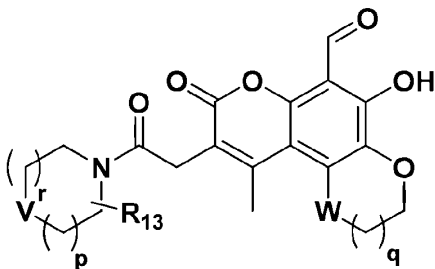
[85] R_2 와 R_3 은 수소이며;

[86] R_4 와 R_5 은 서로 연결되어 상기 화학식 1의 아미드 질소와 함께



및  중에서 선택되는 어느 하나인 것인 $C_{2,9}$ 헤테로시클릴, $C_{6,14}$ 헤테로스

피로시클릴, $C_{6,14}$ 가교헤테로시클릴, 또는 $C_{4,10}$ 헤테로아릴을 형성하고,

- [87] 이 때 $C_{2,9}$ 헤테로시클릴, $C_{6,14}$ 헤테로스피로시클릴, $C_{6,14}$ 가교헤테로시클릴, 또는 $C_{4,10}$ 헤테로아릴은 수소, 할로젠, $C_{1,6}$ 알킬, 및 $-C(O)(C_{1,6}알킬)$ 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비치환 될 수 있다.
- [88] 또는, 상기 $C_{2,9}$ 헤테로시클릴, $C_{6,14}$ 헤테로스피로시클릴, $C_{6,14}$ 가교헤테로시클릴, 또는 $C_{4,10}$ 헤테로아릴은 수소, 할로젠, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸, 및 아세틸 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비치환 될 수 있다.
- [89]
- [90] 일 구현 예에서,
- [91] 상기 화합물은 하기 화학식 2의 화합물, 이의 광학이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물, 수화물, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물일 수 있다.
- [92] [화학식 2]
- [93]
- 
- [94] 상기 화학식 2에서,
- [95] V와 W는 각각 독립적으로 $-CH_2-$, $-S-$, $-O-$ 또는 $-NR_{14}-$ 이며;
- [96] p, q, 및 r은 각각 독립적으로 0 또는 1의 정수이며;
- [97] R_{13} 은 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 할로 $C_{1,6}$ 알킬, $C_{1,6}$ 알킬, $C_{2,6}$ 알케닐, $C_{2,6}$ 알키닐, $C_{1,6}$ 알콕시, 또는 할로 $C_{1,6}$ 알콕시이고;
- [98] R_{14} 는 각각 독립적으로 수소, $C_{1,6}$ 알킬, 할로 $C_{1,6}$ 알킬, 또는 $-C(O)(C_{1,6}알킬)$ 이다.
- [99] 일 구현 예에서,
- [100] R_{13} 은 수소, 할로젠, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 또는 이소프로필일 수 있다.
- [101] 일 구현 예에서,
- [102] R_{14} 는 수소, 할로젠, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 또는 아세틸일 수 있다.
- [103]
- [104] 일 구현 예에서, 상기 화합물은 하기 화합물, 이의 광학이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물, 수화물, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.
- [105] 1) 4-히드록시-9-메틸-8-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-7-옥소-1,7-디히드로-2H-퓨로[3,2-f]크로멘-5-카바알데히드;

- [106] 2) 4-히드록시-9-메틸-8-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-7-옥소-7*H*-[1,3]디옥솔로[4,5-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- [107] 3) 6-히드록시-1-메틸-2-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- [108] 4) 6-히드록시-1-메틸-2-(2-(4-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- [109] 5) 6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- [110] 6) 6-히드록시-1-메틸-2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- [111] 7) 6-히드록시-2-(2-(4-이소프로필피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- [112] 8) *N*-에틸-2-(5-포르밀-4-히드록시-9-메틸-7-옥소-1,7-디히드로-2*H*-퓨로[3,2-*f*]크로멘-8-일)아세트아미드;
- [113] 9) *N,N*-디에틸-2-(5-포르밀-4-히드록시-9-메틸-7-옥소-1,7-디히드로-2*H*-퓨로[3,2-*f*]크로멘-8-일)아세트아미드;
- [114] 10) 2-(2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- [115] 11) 6-히드록시-1-메틸-2-(2-(3-메틸피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- [116] 12) 2-(2-(3,3-디메틸피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- [117] 13) 2-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- [118] 14) 6-히드록시-2-(2-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- [119] 15) 6-히드록시-2-(2-(3-메톡시아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- [120] 16) 2-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- [121] 17) *N*-에틸-2-(5-포르밀-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-2-일)아세타마이드;
- [122] 18) 1-에틸-6-히드록시-3-옥소-2-(2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- [123] 19) 2-(2-(3-플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- [124] 20) 6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-(5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;

- [125] 21) 6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-(피페리딘-1-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- [126] 22) 2-(5-포르밀-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-2-일)아세트아마이드;
- [127] 23) 6-히드록시-1-이소프로필-3-옥소-2-(2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- [128] 24) 2-(5-포르밀-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-2-일)-*N*-(2-메톡시에틸)아세트아마이드;
- [129] 25) *N,N*-디에틸-2-(5-포르밀-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-2-일)아세트아마이드;
- [130] 26) 2-(2-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- [131] 27) 2-(2-(2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- [132] 28) 6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-티오모르폴리노에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- [133] 29) 2-(5-포르밀-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-2-일)-*N*-(2-모르폴리노에틸)아세트아마이드;
- [134] 30) 6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-(티아졸리딘-3-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드; 및
- [135] 31) 6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-(피페라진-1-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드.
- [136]
- [137] 본 발명의 다른 일 구현 예는 상기 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물, 수화물, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 이노시톨 요구 효소 1 α (inositol requiring enzyme 1 α , IRE1 α) 관련 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약학적 조성물을 제공한다.
- [138] 일 구현 예에서, 상기 조성물은 IRE1 α 저해 활성을 나타낼 수 있다.
- [139] 일 구현 예에서, 상기 조성물은 IRE1 α 저해 활성을 나타냄으로써 치료할 수 있는 암 또는 종양을 치료하기 위한 것일 수 있다.
- [140]
- [141] 일 구현 예에 따른 화합물 또는 조성물은 IRE1 α 저해 활성을 나타낼 수 있으며, IRE1 α 활성 예를 들어 RNA 또는 mRNA의 절단, RNA 또는 mRNA 스플라이싱을 억제하기 위해 사용될 수 있다.
- [142] 일 구현 예에서, 상기 암은 유방암, 간암, 난소 암종(ovarian carcinoma), 췌장암, 두경부암, 비-소세포 폐암(non-small cell lung cancer), 교모세포종(glioblastoma), 및 다발성 골수종(multiple myeloma)으로 이루어진 군에서 선택되는 것일 수 있으

나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일 구현 예에서, 상기 약학적 조성물은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물, 수화물, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 치료적 유효량으로 포함할 수 있다.

[143] 본 명세서에서 용어 "치료적 유효량"은 특정 질환, 상태 또는 장애를 치료 혹은 예방하거나, 특정 질환, 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 약화, 호전 또는 제거하거나, 특정 질환, 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상의 개시를 예방 혹은 지연시키는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다.

[144] 관련 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 의사는 약학적 조성물에 대한 유효한 요구 용량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 약학적 조성물은 상기 화합물을 0.0001 mg 내지 10 g으로 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[145] 일 구현 예에서, 약학적 조성물은 유효성분 이외에 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 더 포함할 수 있다. 상기 첨가제는 예를 들면, 희석제, 붕해제, 결합제, 활택제, 계면활성제, 현탁제, 또는 유화제 동일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[146] 본 발명의 약학적 조성물은 통상적인 방법에 따라 제제화할 수 있으며, 정제, 환제, 산제, 캡셀제, 시럽, 에멀전, 마이크로에멀전 등의 다양한 경구 투여 형태 또는 근육내, 정맥내 또는 피하 투여와 같은 비경구 투여 형태로 제조될 수 있다.

[147]

[148] 본 발명의 다른 일 구현 예는 상기 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물, 수화물, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물, 또는 이를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물을 IRE1 α 관련 질환을 앓고 있는 대상체에 투여하는 치료 방법을 제공한다.

[149] 본 명세서에서 용어, "치료하는" 또는 "치료"는 질환을 저해하는 것, 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 징후를 경감하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 저해하는 것 즉, 병리 및/또는 징후의 추가적인 발생을 막거나 반전시키는 것, 또는 질환을 개선시키는 것, 예를 들어, 질환 중증도를 감소시키는 것을 말한다.

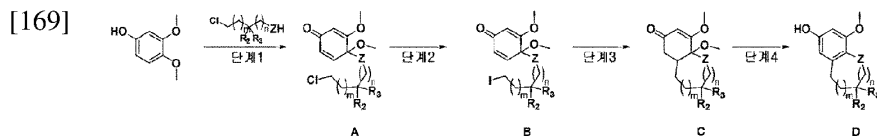
[150] 본 명세서에서 용어 "예방하는" 또는 "예방"은 질환을 예방하는 것, 예를 들어 질환, 병태 또는 장애의 성향이 있을 수 있지만 질환의 병리 또는 징후를 아직 경험하지 않았거나 나타내지 않는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 예방하는 것을 말한다.

[151] 본 명세서에서 용어 "대상체" 또는 "개체"는 포유동물, 어류, 새, 파충류 또는 양서류와 같은 척추동물일 수 있다. 예를 들어 상기 대상체는 인간, 비인간 영장류, 말, 돼지, 토끼, 개, 양, 염소, 소, 고양이, 기니피그 또는 설치류일 수 있다.

[152] 본 명세서에 사용된 용어 "투여하는" 및 "투여"는 대상체에게 개시된 조성물을 제공하는 임의의 방법을 지칭한다.

- [153] 일 구현 예에 따른 화합물 또는 약학적 조성물의 투여량, 투여횟수 또는 투여방법은 처리되는 대상, 질병 또는 상태의 심각도, 투여의 속도 및 처방 의사의 판단에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 통상 체중 70 kg의 사람에 대한 투여량은 하루 0.0001 mg 내지 10 g, 예를 들어 1 mg 내지 1 g의 양으로 투여될 수 있다. 투여 횟수는 1회 내지 수회 예컨대 1 내지 4회 또는 온/오프(on/off) 스케줄로 투여될 수 있고, 투여방법은 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여될 수 있다. 예를 들어, 일 구현 예에 따른 화합물 또는 약학적 조성물은 0.1 내지 100 mg/kg(체중) 범위의 양으로 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여될 수 있다.
- [154] 의사는 목표 치료 효과를 달성하는 데 필요한 수준보다 낮은 수준에서 시작하여 의도된 효과가 달성될 때까지 대상체에 투여되는 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물의 용량을 점진적으로 증가시킬 수 있다.
- [155]
- [156] 본 발명의 다른 일 구현 예는 상기 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 부분 입체이성질체, 용매화물, 수화물, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 키트를 제공한다.
- [157] 일 구현 예에서, 상기 치료제는 IRE1 α 관련 질환을 치료하기 위한 약물, 예컨대 암을 치료하기 위한 약물일 수 있다. 예를 들어, 상기 치료제는 암의 치료를 위한 화학 요법 약물 일 수 있다.
- [158] 일 구현 예에서, 본 발명의 화합물, 조성물, 및 키트는 단독으로 또는 적어도 하나의 다른 치료제와 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [159]
- [160] 본 발명의 문맥에서, 단어의 단수 형태는 문맥이 명백하게 달리 언급하지 않는 한, 복수를 포함할 수 있고, 그 반대의 경우도 마찬가지이다.
- [161] 본 명세서에 기재된 수치는 명시하지 않아도 "약"의 의미를 포함하는 것으로 간주한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "약"은 소정의 값 또는 범위의 5% 이내, 바람직하게는 1% 내지 2% 이내를 의미한다.
- [162] 본 명세서에서 용어 "내지"를 이용하여 표시된 수치 범위는 용어 "내지" 전과 후에 기재되는 수치를 각각 하한 및 상한으로서 포함하는 범위를 말한다.
- [163] 본 명세서에서 사용된 용어 "가진다", "가질 수 있다", "포함한다", 또는 "포함할 수 있다" 등의 표현은 해당 특징(예: 수치, 또는 성분 등의 구성요소)의 존재를 가리키며, 추가적인 특징의 존재를 배제하지 않는다.
- [164] 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 전체가 본 명세서에 참고로 통합된다.
- [165]
- [166] 이하, 상기 화학식 1의 화합물의 제조방법을 상세하게 설명한다.
- [167] 본 발명의 일 구현 예에 따른 화학식 1의 화합물은, 반응식 1 및 반응식 2에 나타낸 합성 방법에 따라 중간체를 합성한 후 반응식 3의 방법으로 보다 쉽게 제조할 수 있다.

[168] [반응식 1]



[170] [단계-1]

[171] (디아세톡시요오도)벤젠 (1.1당량)과 탄산칼륨 (1.2당량)을 할로알코올 또는 할로 아민에 가한다. 3,4-디메톡시페놀 (1당량, 기준당량)을 천천히 적가 한다. 적가가 완결된 후 상온에서 교반 한 뒤 반응이 완료되면 감압 하에 반응 용매를 증류 제거한 뒤 포화 중조수를 가하고 에틸아세테이트로 추출한다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 여과하고 여과된 유기층을 감압 농축한다. 얻어진 잔사는 MPLC (에틸아세테이트:헥산)로 정제하여 목적 화합물 A를 수득한다.

[172] [단계-2]

[173] 상기 [단계-1]에서 제조한 A (1당량, 기준당량)와 요오드화나트륨 (10당량)을 아세톤에 가한 뒤 밤새 환류 교반한다. 반응이 완결된 후 감압 증류하여 아세톤을 제거하고 물을 가한 후 디클로로메탄으로 추출한다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 여과하고, 여과된 유기층을 감압 농축한다. 얻어진 잔사는 MPLC (에틸아세테이트:헥산)로 정제하여 표제 화합물 B를 수득한다.

[174] [단계-3]

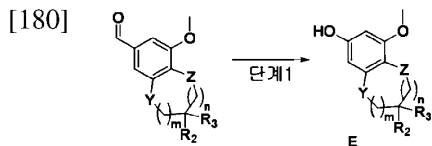
[175] 상기 [단계-2]에서 수득한 B (1당량, 기준당량) 톨루엔에 녹이고 아조비스이소부티로니트릴 (1당량)을 가한다. 트리-*n*-부틸주석 히드라이드 (Bu_3SnH) (5당량)을 톨루엔에 녹인 후 적가 하고 반응액을 90°C 에서 밤새 교반한다. 반응이 완결된 후 감압 증류하여 톨루엔을 제거하고 물을 가하여 에틸아세테이트로 추출한다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 여과하고, 여과된 유기층을 감압 농축한다. 얻어진 잔사는 MPLC (에틸아세테이트:헥산)로 정제하여 표제 화합물 C를 수득한다.

[176] [단계-4]

[177] 상기 [단계-3]에서 수득한 C (1당량, 기준당량)와 *p*-톨루엔설폰산 (0.5당량), 4A 모레큐레이시브(Molecular Sieve) (5v/v)을 디클로로메탄에 가하고 상온에서 교반한다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 디클로로메탄으로 세척한다. 여과된 유기층을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 MPLC (에틸아세테이트:헥산)로 정제하여 표제 화합물 D를 수득한다.

[178]

[179] [반응식 2]

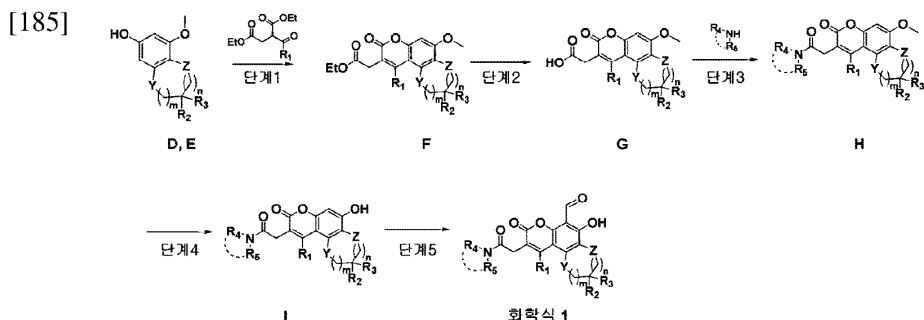


[181] **[단계-1]**

[182] 3-메톡시-1,3-벤조디옥솔-5-카바알데히드 (1당량, 기준당량)을 디클로로메탄에 녹이고 0°C로 온도를 낮춘 뒤 탄산수소나트륨 (2당량)을 가한 반응액에 3-클로로 퍼옥시벤조산 (2당량)을 가한 후 상온에서 밤새 교반한다. 반응이 종료됨을 확인하고 메탄올 및 포화 중수소 용액을 가한 뒤 상온에서 교반하고, 생성된 고체를 물로 용해 후 메탄올을 감압 증류하여 제거한다. 반응액을 디클로로메탄으로 추출하고 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 농축한다. 얻어진 잔사를 MPLC (에틸아세테이트:헥산)로 정제하여 표제 화합물 E를 수득한다.

[183]

[184] **[반응식 3]**



[186] **[단계-1]**

[187] 상기 반응식 1 및 2에서 수득한 D 혹은 E (1당량, 기준당량)와 디에틸아세틸숙시네이트 (1.2당량)을 메탄술폰산에 가한다. 반응액을 상온에서 밤새 교반하여 반응이 완결된 후 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출한다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 여과하고 여과된 유기층을 감압 농축한다. 얻어진 잔사는 MPLC (에틸아세테이트:헥산)로 정제하여 표제 화합물 F를 수득한다.

[188] **[단계-2]**

[189] 상기 [단계-1]에서 수득한 F (1당량, 기준당량)를 테트라히드로퓨란/메탄올/물에 녹이고 수산화나트륨 (5당량)을 가한다. 반응액을 상온에서 교반한다. 반응이 완결되면 6N 염산으로 pH 3-4가 될 때까지 산성화하여 고체 생성물을 얻는다. 얻어진 고체는 감압 하에 여과하고 여과된 고체는 물로 세척한다. 여과된 고체를 건조하여 표제 화합물 G를 수득한다.

[190] **[단계-3]**

[191] 상기 [단계-2]에서 수득한 G (1당량, 기준당량), R₄R₅아민 (1.2당량)과 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄헥사플루오로포스페이트 (1.2당량)을 DMF에 녹이고, N,N-디이소프로필에틸아민 (1.2당량)을 천천히 가한다. 반응액

을 상온에서 밤새 교반하여 반응이 완결된 후 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출한다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 여과하고 여과된 유기층을 감압농축한다. 얻어진 잔사는 MPLC (에틸아세테이트:헥산)로 정제하여 표제 화합물 H를 수득한다.

[192] **[단계-4]**

[193] 상기 [단계-3]에서 수득한 H (1당량, 기준당량)를 디클로로메탄에 녹이고 삼 브롬화붕소 (BBr_3 , 7 당량) 용액을 실온에서 천천히 적가한다. 반응액을 상온에서 교반하여 반응이 완결된 후 물을 가하고 메탄올/디클로로메탄 용액으로 추출한다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 여과하고 여과된 유기층을 감압농축한다. 얻어진 잔사는 MPLC (디클로로메탄:메탄올)로 정제하여 표제 화합물 I를 수득한다.

[194] **[단계-5]**

[195] 상기 [단계-4]에서 수득한 I (1당량, 기준당량)와 헥사메틸렌테트라민 (HMTA, 4 당량)을 트리플루오로아세트산에 녹이고, 이를 90°C 에서 교반한다. 반응이 완결된 후 실온으로 냉각하고 탄산수소나트륨 수용액을 적가하여 중화한다. 이를 메탄올/디클로로메탄 용액으로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축한다. 얻어진 잔사는 MPLC (디클로로메탄:메탄올)로 정제하여 화학식 1을 수득한다.

[196] 상기 반응식 1 내지 3에서 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y, Z, n 및 m은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[197]

[198] 본 발명의 일 구현 예에 따른 화학식 1의 화합물은 상기 반응식 1 내지 3에 도시된 방법에 따라 제조할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 유기화합물 분야에서 통상의 지식을 가진 자는, 구체적인 반응 경로, 반응 조건, 반응량 등을 적절히 조절할 수 있다.

[199]

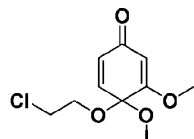
[200] 이하, 본 발명을 하기 실시예 및 실험예에 의해 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나, 이들 실시예 및 실험예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되는 것은 아니다.

[201]

[202] **실시예 1: 4-히드록시-9-메틸-8-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-7-옥소-1,7-디히드로-2H-퓨로[3,2-f]크로멘-5-카바알데히드**

[203] [단계-1] 4-(2-클로로에톡시)-3,4-디메톡시시클로헥사-2,5-디엔-1-온의 제조

[204]



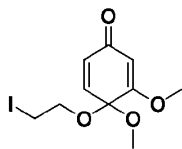
[205] (디아세톡시요오도)벤젠 ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$, 25.3g, 78.55 mmol)과 탄산칼륨 (11.8g, 85.38 mmol)을 2-클로로에탄올 200 mL에 가한 후 3,4-디메톡시페놀 (11 g, 71.35 mmol)을 2-클로로에탄올 100 mL에 녹여 상온에서 천천히 적가 하였다. 적가가 완결된 후 상온에서 3시간 교반 하고 반응이 완료된 후 2-클로로에탄올을 감압 증류로 제거하였다. 반응액에 포화 중조수 300 mL를 가하고 에틸아세테이트로 3회 추출한 후 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 감압 하에 여과한 유기층을 감압 농축하고 얻어진 잔사는 MPLC (에틸아세테이트:헥산=1:4(v/v)에서 1:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 15 g (90%, 수율)을 수득하였다.

[206] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.59 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 10.2, 3.7 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.34 (s, 3H).

[207]

[단계-2] 4-(2-요오도에톡시)-3,4-디메톡시시클로헥사-2,5-디엔-1-온의 제조

[209]



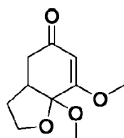
[210] 상기 [단계-1]에서 제조한 4-(2-클로로에톡시)-3,4-디메톡시시클로헥사-2,5-디엔-1-온 (15 g, 64.47 mmol)과 요오드화나트륨 (96.64 g, 644.72 mmol)을 아세톤 300 mL (4.35 g, 108.63 mmol)에 가한 뒤 48시간 동안 환류 교반 하였다. 반응이 완결된 후 아세톤을 감압 증류로 제거하고 물 200 mL를 가한 상태에서 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 여과하고, 여과된 유기층을 감압 농축하여 얻어진 잔사는 MPLC (에틸아세테이트:헥산= 1:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 17 g (81%, 수율)을 수득하였다.

[211] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.62 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 2H).

[212]

[단계-3] 7,7a-디메톡시-2,3,3a,7a-테트라히드로벤조퓨란-5(4H)-온의 제조

[214]



[215] 상기 [단계-2]에서 수득한 4-(2-요오도에톡시)-3,4-디메톡시시클로헥사-2,5-디엔-1-온 (17g, 52.45 mmol)을 톨루엔 300 mL에 녹이고 아조비스이소부티로니트릴 (AIBN, 8.6g, 52.45 mmol)을 가하였다. 트리-n-부틸주석 히드라이드 (Bu_3SnH , 76.33g, 262.26 mmol)을 톨루엔 50 mL 녹인 후 30분간 적가한 후 반응액을 90°C에서 밤새 교반 하였다. 반응이 완결된 후 감압 증류하여 톨루엔을 제거하고 물 200

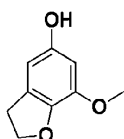
mL를 가한 상태에서 에틸아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 여과하고, 여과된 유기층을 감압 하에 농축하여 얻어진 잔사는 MPLC (에틸아세테이트:헥산= 1:3(v/v))로 정제하여 표제 화합물 4.7 g (45%, 수율)을 수득하였다.

[216] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 5.38 (s, 1H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (s, 3H) 2.85-2.78 (m, 1H), 2.59-2.57(m, 1H), 2.47-2.39(m, 1H), 2.18-2.06 (m, 1 H), 1.69-1.81 (m, 1H)

[217]

[218] [단계-4] 7-메톡시-2,3-디히드로벤조퓨란-5-올의 제조

[219]



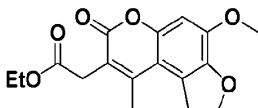
[220] 상기 [단계-3]에서 수득한 7,7a- 디메톡시-2,3,3a,7a-테트라히드로벤조퓨란-5(4H)-온 (4.2 g, 21.19 mmol)과 *p*-톨루엔설폰산 (2.02 g, 10.59 mmol), 4A 모레큐레시브 (20 g)을 디클로로메탄 200 mL에 가하고 상온에서 3시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 디클로로메탄 200 mL로 세척하였다. 여과된 유기층을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사는 MPLC (에틸아세테이트:헥산=1:4(v/v)에서 1:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 3.2 g (91%, 수율)을 수득하였다.

[221] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.35-6.32 (m, 2H), 4.69 (brs, 1H), 4.58 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.17 (t, J = 8.7 Hz, 2H).

[222]

[223] [단계-5] 에틸 2-(4-메톡시-9-메틸-7-옥소-1,7-디히드로-2H-퓨로[3,2-f]크로멘-8-일)아세테이트의 제조

[224]

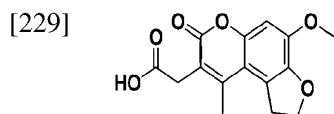


[225] 상기 [단계-4]에서 제조한 7-메톡시-2,3-디히드로벤조퓨란-5-올 (520 mg, 3.13 mmol)과 디에틸아세틸숙시네이트 (855 mg, 3.76 mmol)를 메탄술폰산 5mL에 가한 반응액을 상온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완결된 후 물 100 mL를 가하고 에틸아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 여과하고 여과된 유기층을 감압 하에 농축 한 뒤 얻어진 잔사는 MPLC (에틸아세테이트:헥산= 1:3(v/v))로 정제하여 표제 화합물 780 mg (78%, 수율)을 수득하였다.

[226] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6.97 (s, 1H), 4.62-4.56 (m, 2H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71-3.63 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.21-1.16 (m, 3H).

[227]

[228] [단계-6] 2-(4-메톡시-9-메틸-7-옥소-1,7-디히드로-2H-퓨로[3,2-f]크로멘-8-일)아세트산의 제조

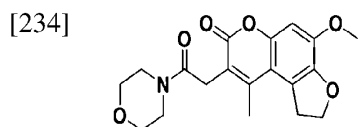


[230] 상기 [단계-5]에서 수득한 에틸 2-(4-메톡시-9-메틸-7-옥소-1,7-디히드로-2H-퓨로[3,2-f]크로멘-8-일)아세테이트 (780 mg, 2.45 mmol)를 테트라히드로퓨란/메탄올/물 = 20 mL/5 mL/5 mL에 녹이고 수산화나트륨 (490 mg, 12.25 mmol)을 가하였다. 반응액을 상온에서 3시간 교반 한 후 반응이 완결되면 6N 염산으로 pH 3-4가 될 때까지 산성화하여 고체 생성물을 얻었다. 얻어진 고체는 감압 하에 여과하고 여과된 고체는 증류수로 세척하였다. 여과된 고체를 55°C 오븐 건조기에서 건조하여 표제 화합물 510 mg (72%, 수율)을 수득하였다.

[231] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.96 (s, 1H), 4.61-4.56 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

[232]

[233] [단계-7] 4-메톡시-9-메틸-8-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-1,2-디히드로-7H-퓨로[3,2-f]크로멘-7-온의 제조

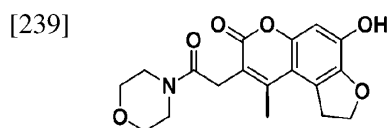


[235] 상기 [단계-6]에서 수득한 2-(4-메톡시-9-메틸-7-옥소-1,7-디히드로-2H-퓨로[3,2-f]크로멘-8-일)아세트산 (510 mg, 1.76 mmol), 모르폴린 (183 mg, 2.11 mmol)과 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄헥사플루오로포스페이트 (PyBOP, 1.1 g, 2.11 mmol)를 DMF 30 mL에 녹이고, *N,N*-디이소프로필에틸아민 (273 mg, 2.11 mmol)을 천천히 가하였다. 반응액을 상온에서 밤새 교반 하여 반응이 완결된 후 물 100 mL를 가하고 에틸아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 여과하고 여과된 유기층을 감압 하에 농축 한 뒤 얻어진 잔사는 MPLC (에틸아세테이트:헥산= 1:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 470 mg (74%, 수율)을 수득하였다.

[236] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.95 (s, 1H), 4.61-4.55 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.67-3.56 (m, 10H), 3.45-3.42 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).

[237]

[238] [단계-8] 4-히드록시-9-메틸-8-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-1,2-디히드로-7H-퓨로[3,2-f]크로멘-7-온의 제조



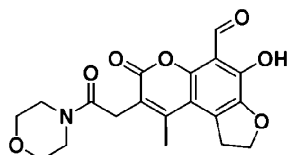
[240] 상기 [단계-7]에서 수득한 4-메톡시-9-메틸-8-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-1,2-디히드로-7H-퓨로[3,2-f]크로멘-7-온 (300 mg, 0.83 mmol)을 디클로로메탄 10 mL에 녹이고 1.0 M 삼브롬화붕소 테트라히드로푸란 (BBr₃, 5.84 mL) 용액을 실온에서 천천히 적가하였다. 반응액을 상온에서 4시간 교반 하여 반응이 완결된 후 0°C에서 냉각시키고 물 10 mL을 가하고 20% 메탄올/디클로로메탄 용액으로 3회 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 여과하고 여과된 유기층을 감압 하에 농축 한 뒤 얻어진 잔사는 MPLC (디클로로메탄:메탄올 =10:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 200 mg (69%, 수율)을 수득하였다.

[241] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.48 (s, 1H), 4.29-4.25 (m, 2H), 3.76-3.65 (m, 10H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.57 (s, 3H)

[242]

[243] [단계-9] 4-히드록시-9-메틸-8-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-7-옥소-1,7-디히드로-2H-퓨로[3,2-f]크로멘-5-카바알데히드의 제조

[244]



[245] 상기 [단계-8]에서 수득한 4-히드록시-9-메틸-8-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-1,2-디히드로-7H-퓨로[3,2-f]크로멘-7-온 (200 mg, 0.57 mmol)과 헥사메틸렌테트라민 (HMTA, 328 mg, 2.31 mmol)을 트리플루오로아세트산 10 mL에 녹이고, 이를 90°C에서 2시간 동안 교반 하였다. 반응이 완결된 후 실온으로 냉각하고 탄산수소나트륨 수용액을 적가하여 중화하였다. 이를 20% 메탄올/디클로로메탄 용액으로 3회 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 여과하였다. 여과된 유기층을 감압 하에 농축 한 뒤 얻어진 잔사를 MPLC (디클로로메탄:메탄올 =20:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 10 mg (5%, 수율)을 수득하였다.

[246] ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 10.42 (s, 1H), 4.67-4.61 (m, 2H), 3.76-3.66 (m, 10H), 3.61-3.58 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

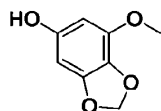
[247] MS (ESI⁺, m/z): 374.2 [M+H]⁺

[248]

[249] 실시예 2: 4-히드록시-9-메틸-8-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-7-옥소-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]크로멘-5-카바알데히드

[250] [단계 1] 7-메톡시벤조[d][1,3]디옥솔-5-올의 제조

[251]



[252] 7-메톡시-1,3-벤조디옥솔-5-카바알데히드 (5 g, 27.75 mmol, eNovation)를 디클로로메탄 143 mL에 녹이고 0°C로 온도를 낮춘 뒤 탄산수소나트륨 (4.66 g,

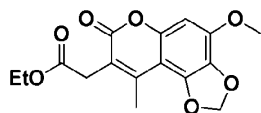
55.48 mmol)을 가하였다. 반응액에 3-클로로퍼옥시벤조산 (mCPBA, 9.58 g, 55.51 mmol)을 가한 뒤 상온에서 밤새 교반하였다. 반응이 종료됨을 확인하고 메탄올 143 mL을 가하고 포화 중수소 용액 72 mL을 가한 뒤 1시간 동안 추가 교반 하였다. 생성된 고체를 물로 용해시키고 메탄올을 감압 하에 농축한 후 반응액을 디클로로메탄으로 3회 추출하고 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 여과하였다. 여과된 유기층을 감압 하에 농축 한 뒤 얻어진 잔사를 MPLC (에틸아세테이트:헥산=1:4 (v/v))로 정제하여 표제 화합물 3.5 g (75%, 수율)을 수득 하였다.

[253] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.13-6.07 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

[254]

[255] [단계 2] 에틸 2-(4-메톡시-9-메틸-7-옥소-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]크로멘-8-일)아세테이트의 제조

[256]



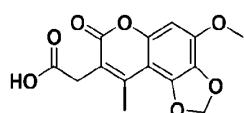
[257] 실시예 1의 단계 5)에서 7-메톡시-2,3-디히드로벤조퓨란-5-올 대신에 상기 단계 1에서 제조한 7-메톡시벤조[d][1,3]디옥솔-5-올 (1 g, 5.95 mmol)을 사용하고 실시예 1의 단계 5)와 동일한 방법으로 진행하여 목적 화합물 310 mg (16%, 수율)을 수득하였다.

[258] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.53 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.23-4.16 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.31-1.27 (m, 3H).

[259]

[260] [단계 3] 2-(4-메톡시-9-메틸-7-옥소-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]크로멘-8-일)아세트산의 제조

[261]



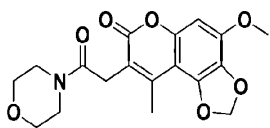
[262] 실시예 1의 단계 6)에서 에틸 2-(4-메톡시-9-메틸-7-옥소-1,7-디히드로-2H-퓨로[3,2-f]크로멘-8-일)아세테이트 대신에 상기 단계 2에서 제조한 에틸 2-(4-메톡시-9-메틸-7-옥소-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]크로멘-8-일)아세테이트 (310 mg, 5.95 mmol)을 사용하고 실시예 1의 단계 6)와 동일한 방법으로 진행하여 목적 화합물 160 mg (57%, 수율)을 수득하였다.

[263] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 6.66 (s, 1H), 6.11 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).

[264]

[265] [단계 4] 4-메톡시-9-메틸-8-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]크로멘-7-온의 제조

[266]



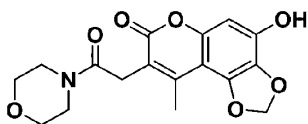
[267] 실시예 1의 단계 7)에서 에틸 2-(4-메톡시-9-메틸-7-옥소-1,7-디히드로-2H-퓨로[3,2-f]크로멘-8-일)아세트산 대신에 상기 [단계-3]에서 수득한 2-(4-메톡시-9-메틸-7-옥소-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]크로멘-8-일)아세트산 (485 mg, 1.66 mmol)을 사용하고 실시예 1의 단계 7)과 동일한 방법으로 진행하여 목적 화합물 425 mg (71%, 수율)을 수득하였다.

[268] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.53 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.76-3.65 (m, 10H), 2.56 (s, 3H).

[269]

[270] [단계 5] 4-히드록시-9-메틸-8-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]크로멘-7-온의 제조

[271]



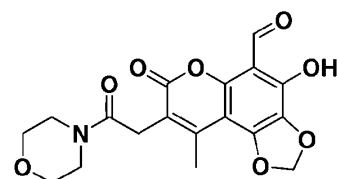
[272] 실시예 1의 단계 8)에서 4-히드록시-9-메틸-8-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-1,2-디히드로-7H-퓨로[3,2-f]크로멘-7-온 대신에 상기 단계 4에서 제조한 4-메톡시-9-메틸-8-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]크로멘-7-온 (300 mg, 0.83 mmol)을 사용하고 실시예 1의 단계 8)과 동일한 방법으로 진행하여 목적 화합물 75 mg (26%, 수율)을 수득하였다.

[273] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 6.38 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.73-3.65 (m, 8H), 3.60-3.57 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).

[274]

[275] [단계 6] 4-히드록시-9-메틸-8-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]크로멘-5-카바알데히드의 제조

[276]



[277] 실시예 1의 단계 9)에서 4-히드록시-9-메틸-8-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-1,2-디히드로-7H-퓨로[3,2-f]크로멘-7-온 대신에 상기 단계 5에서 제조한 4-히드록시-9-메틸-8-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]크로멘-7-온 (75 mg, 0.21 mmol)을 사용하고 실시예 1의 단계 9)와 동일한 방법으로 진행하여 목적 화합물 4 mg (5%, 수율)을 수득하였다.

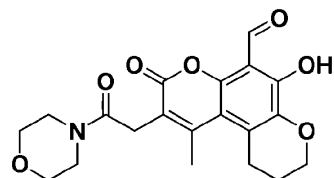
[278] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 10.35 (s, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.74-3.58 (m, 10H), 2.46 (s, 3H).

[279] MS (ESI^+ , m/z): 376.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[280]

[281] 실시예 3: 6-히드록시-1-메틸-2-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드

[282]



[283] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올(60 mL)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 16 mg (6%, 수율)을 수득하였다.

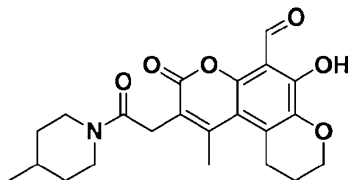
[284] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 12.55 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 4.35 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.79-3.66 (m, 10H), 3.19 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 2H).

[285] MS (ESI^+ , m/z): 388.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[286]

[287] 실시예 4: 6-히드록시-1-메틸-2-(2-(4-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드

[288]



[289] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올(60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 4-메틸피페리딘 (219 mg, 2.16 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 4 mg (2%, 수율)을 수득하였다.

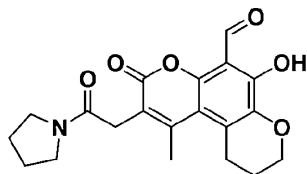
[290] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 10.56 (s, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.80-3.66 (m, 5H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.98-1.66 (m, 2H), 1.23-1.09 (m, 2H), 0.98-0.96 (m, 3H)

[291] MS (ESI^+ , m/z): 400.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[292]

[293] 실시예 5: 6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드

[294]



[295] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올(60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 피롤리딘 (44 mg, 0.62 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 76 mg (47%, 수율)을 수득하였다.

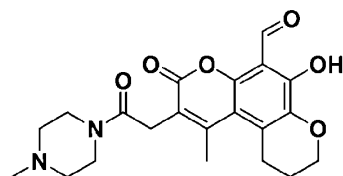
[296] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 12.53 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 4.34 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.71-3.66 (m, 4H), 3.53- 3.48 (m, 2H), 3.19 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.07-1.89 (m, 6H).

[297] MS (ESI^+ , m/z): 372.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[298]

[299] 실시예 6: 6-히드록시-1-메틸-2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드

[300]



[301] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올(60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 1-메틸피페라진 (40 mg, 0.40 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 20 mg (21%, 수율)을 수득하였다.

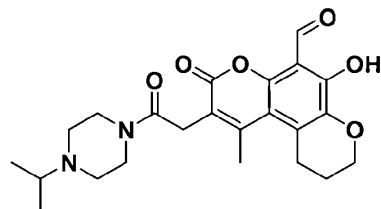
[302] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 12.55 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 4.34 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.82-3.71 (m, 8H), 3.18 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H).

[303] MS (ESI^+ , m/z): 401.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[304]

[305] 실시예 7: 6-히드록시-2-(2-(4-이소프로필피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드

[306]



[307] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올(60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 1-이소프로필피페라진 (257 mg, 1.97 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 2 mg (1%, 수율)을 수득하였다.

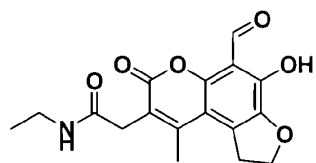
[308] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 10.38 (s, 1H), 4.24-4.19 (m, 2H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.66-3.35 (m, 4H), 3.34-3.06 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.10-1.08 (m, 6H).

[309] MS (ESI^+ , m/z): 429.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[310]

[311] 실시예 8: *N*-에틸-2-(5-포르밀-4-히드록시-9-메틸-7-옥소-1,7-디히드로-2*H*-퓨로[3,2-*f*]크로멘-8-일)아세트아미드

[312]



[313] 상기 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 2.0 M 에틸아민 테트라히드로퓨란 용액 (39 mg, 0.86 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 5 mg (10%, 수율)을 수득하였다.

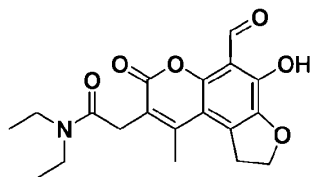
[314] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 10.60 (s, 1H), 6.25 (brs, 1H), 4.79-4.72 (m, 2H), 3.85-3.68 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.32-3.22 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.18-1.12 (m, 3H).

[315] MS (ESI^+ , m/z): 332.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[316]

[317] 실시예 9: *N,N*-디에틸-2-(5-포르밀-4-히드록시-9-메틸-7-옥소-1,7-디히드로-2*H*-퓨로[3,2-*f*]크로멘-8-일)아세트아미드

[318]



[319] 상기 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 디에틸아민 (126 mg, 1.72 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 18 mg (25%, 수율)을 수득하였다.

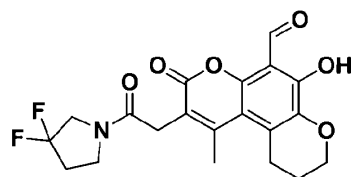
[320] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 12.04 (brs, 1H), 10.59 (s, 1H), 4.78-4.71 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.59-3.38 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.37-1.13 (m, 6H).

[321] MS (ESI^+ , m/z): 360.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[322]

- [323] 실시예 10: 2-(2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드

[324]



- [325] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올 (60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 3,3-디플루오로피롤리딘 염산염 (193 mg, 1.31 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 5 mg (19%, 수율)을 수득하였다.

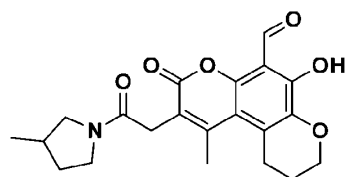
- [326] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12.58 (brs, 1H), 10.59 (s, 1H), 4.37-4.33 (m, 2H), 4.14-3.64 (m, 6H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.58-2.02 (m, 4H).

- [327] MS (ESI⁺, m/z): 408.1 [M+H]⁺

[328]

- [329] 실시예 11: 6-히드록시-1-메틸-2-(2-(3-메틸피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드

[330]



- [331] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올 (60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 3-메틸피롤리딘 염산염 (98 mg, 0.79 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 12 mg (19%, 수율)을 수득하였다.

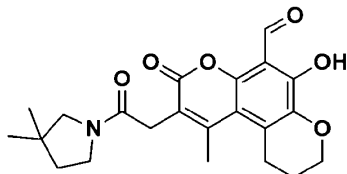
- [332] ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 10.46 (s, 1H), 4.84-4.24 (m, 2H), 3.89-2.57 (m, 4H), 3.30-3.17 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.48-2.01 (m, 4H), 1.99-1.51 (m, 1H), 1.15-0.91 (m, 3H).

- [333] MS (ESI⁺, m/z): 386.2 [M+H]⁺

[334]

- [335] 실시예 12: 2-(2-(3,3-디메틸피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드

[336]



[337] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올 (60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 3,3-디메틸피롤리딘 (206 mg, 1.97 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 13 mg (8%, 수율)을 수득하였다.

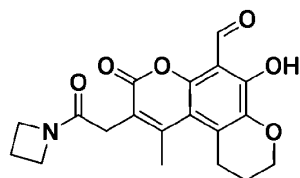
[338] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12.50 (brs, 1H), 10.59 (s, 1H), 4.37-4.32 (m, 2H), 3.82-3.55 (m, 4H), 3.44-3.16 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.86-1.60 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

[339] MS (ESI⁺, m/z): 400.2 [M+H]⁺

[340]

[341] 실시예 13: 2-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드

[342]



[343] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올 (60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 아제티딘 (79 mg, 1.31 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 2 mg (3%, 수율)을 수득하였다.

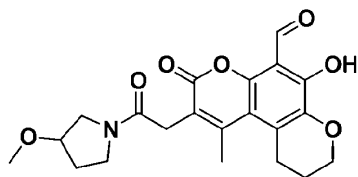
[344] ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 10.47 (s, 1H), 4.41-4.36 (m, 2H), 4.28-4.22 (m, 2H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.00-1.97 (m, 2H).

[345] MS (ESI⁺, m/z): 358.1 [M+H]⁺

[346]

[347] 실시예 14: 6-히드록시-2-(2-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드

[348]



[349] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올 (60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 3-메톡시피롤리딘 (98 mg, 0.69 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 3 mg (3%, 수율)을 수득하였다.

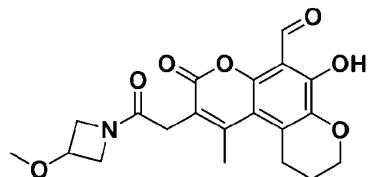
[350] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 10.49 (s, 1H), 4.29-4.25 (m, 2H), 4.14-4.02 (m, 1H), 3.83-3.60 (m, 5H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.34-3.21 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.24-2.11 (m, 4H).

[351] MS (ESI^+ , m/z): 402.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[352]

[353] 실시예 15: 6-히드록시-2-(2-(3-메톡시아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드

[354]



[355] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올(60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 3-메톡시아제티딘 염산염 (90 mg, 0.69 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 3 mg (10%, 수율)을 수득하였다.

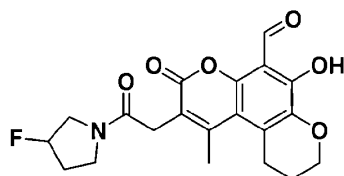
[356] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 10.49 (s, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.29-4.15 (m, 5H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 2H).

[357] MS (ESI^+ , m/z): 388.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[358]

[359] 실시예 16: 2-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드

[360]



[361] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올(60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 3-플루오로피롤리딘 염산염 (116 mg, 0.90 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 4 mg (2%, 수율)을 수득하였다.

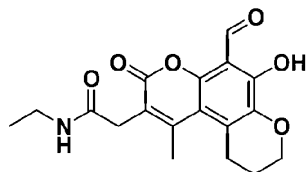
[362] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 10.48 (s, 1H), 5.47-5.21 (m, 2H), 4.28-4.22 (m, 2H), 4.01-3.89 (m, 2H), 3.85-3.66 (m, 4H), 3.64-3.42 (m, 1H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.00-1.98 (m, 2H).

[363] MS (ESI^+ , m/z): 390.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[364]

- [365] 실시예 17: *N*-에틸-2-(5-포르밀-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-2-일)아세타마이드

[366]



- [367] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올 (60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 2.0 M 에틸아민 테트라히드로퓨란 용액 (4.1 mL, 8.22 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 19 mg (7%, 수율)을 수득하였다.

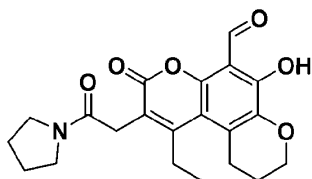
- [368] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12.56 (brs, 1H), 10.60 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.37-4.32 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.32-3.16 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 3H).

- [369] MS (ESI⁺, m/z): 346.1 [M+H]⁺

[370]

- [371] 실시예 18: 1-에틸-6-히드록시-3-옥소-2-(2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드

[372]



- [373] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올 (60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-5]에서 디에틸아세틸숙시네이트 대신 디에틸 2-프로파노일부테인다이오에이트 (4.6 g, 19.99 mmol) 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 피롤리딘 (137 mg, 1.88 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 120 mg (49%, 수율)을 수득하였다.

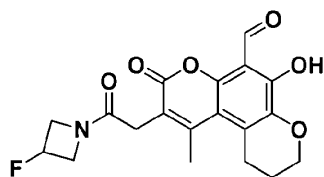
- [374] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12.56 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 4.33-4.29 (m, 2H), 3.73-3.69 (m, 4H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.09-2.03 (m, 4H), 1.97-1.24 (m, 2H), 1.24-1.19 (m, 3H).

- [375] MS (ESI⁺, m/z): 386.2 [M+H]⁺

[376]

- [377] 실시예 19: 2-(2-(3-플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드

[378]



[379] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올 (60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 3-플루오로아세트딘 염산염(367 mg, 3.29 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 81 mg (19%, 수율)을 수득하였다.

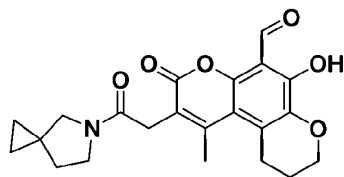
[380] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 12.55 (brs, 1H), 10.58 (s, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.69-4.11 (m, 6H), 3.59-3.45 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H).

[381] MS (ESI^+ , m/z): 376.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[382]

[383] 실시예 20: 6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-(5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드

[384]



[385] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올 (60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 5-아자스피로[2.4]헵탄 (141 mg, 1.38 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 3 mg (1%, 수율)을 수득하였다.

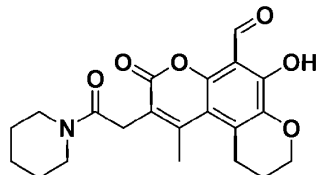
[386] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 12.54 (brs, 1H), 10.59 (s, 1H), 4.37-4.32 (m, 2H), 3.88-3.39 (m, 6H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.10-1.80 (m, 4H), 0.80-0.50 (m, 4H).

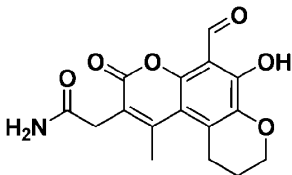
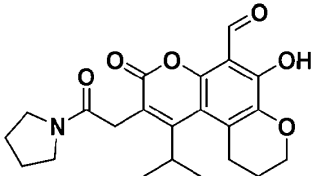
[387] MS (ESI^+ , m/z): 398.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[388]

[389] 실시예 21: 6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-(피페리딘-1-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드

[390]



- [391] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올 (60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 피페리딘 (226 mg, 2.63 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 155 mg (39%, 수율)을 수득하였다.
- [392] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 12.52 (brs, 1H), 10.58 (s, 1H), 4.36-4.31 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.61-3.57 (m, 4H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 6H).
- [393] MS (ESI^+ , m/z): 386.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [394]
- [395] 실시예 22: 2-(5-포르밀-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-2-일)아세트아마이드
- [396]
- 
- [397] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올 (60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 암모니아수 (0.5 mL)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 4 mg (2%, 수율)을 수득하였다.
- [398] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.20 (s, 1H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.85-1.76 (m, 2H).
- [399] MS (ESI^+ , m/z): 318.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [400]
- [401] 실시예 23: 6-히드록시-1-이소프로필-3-옥소-2-(2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드
- [402]
- 
- [403] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올 (60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-5]에서 디에틸아세트알데하이드 대신 디에틸 2-(2-메틸프로파노일)부테인다이오에이트 (2.76 g, 11.32 mmol) 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 피롤리딘 (46 mg, 0.63 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 2 mg (4%, 수율)을 수득하였다.

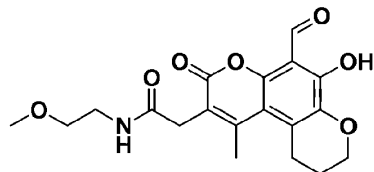
[404] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 12.48 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 4.39-4.36 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 5H), 3.57-3.38 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.08-1.85 (m, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

[405] MS (ESI^+ , m/z): 400.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[406]

[407] 실시예 24: 2-(5-포르밀-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드라피라노[3,2-*f*]크로멘-2-일)-*N*-(2-메톡시에틸)아세트아마이드

[408]



[409] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올 (60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 2-메톡시에틸아민 (504 mg, 6.57 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 55 mg (21%, 수율)을 수득하였다.

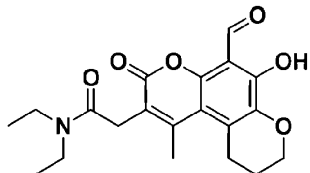
[410] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 12.56 (brs, 1H), 10.60 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.37-4.32 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.50-3.40 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H).

[411] MS (ESI^+ , m/z): 376.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[412]

[413] 실시예 25: *N,N*-디에틸-2-(5-포르밀-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-2-일)아세트아마이드

[414]



[415] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올 (60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 디에틸아민 (385 mg, 5.26 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 140 mg (19%, 수율)을 수득하였다.

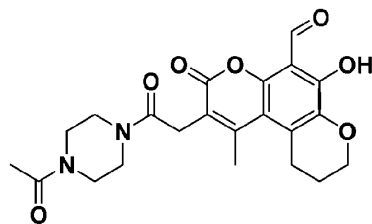
[416] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 12.53 (brs, 1H), 10.59 (s, 1H), 4.37-4.32 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.55-3.38 (m, 4H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 3H), 1.19-1.13 (m, 3H).

[417] MS (ESI^+ , m/z): 374.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[418]

- [419] 실시예 26: 2-(2-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드

[420]



- [421] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올(60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 1-피페라진-1-일에 테논 (258 mg, 1.97 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 100 mg (28%, 수율)을 수득하였다.

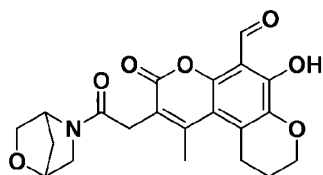
- [422] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12.52 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 4.34-4.30 (m, 2H), 3.75-3.49 (m, 10H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 2H).

- [423] MS (ESI⁺, m/z): 429.2 [M+H]⁺

[424]

- [425] 실시예 27: 2-(2-(2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드

[426]



- [427] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올 (60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵탄 염산염 (273 mg, 1.97 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 15 mg (7%, 수율)을 수득하였다.

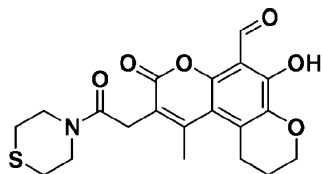
- [428] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12.55 (brs, 1H), 10.58 (s, 1H), 4.97-4.92 (m, 1H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 2H), 3.99-3.40 (m, 6H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 3H), 2.10-1.95 (m, 4H).

- [429] MS (ESI⁺, m/z): 400.1 [M+H]⁺

[430]

- [431] 실시예 28: 6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-티오모르폴리노에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드

[432]



[433] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올 (60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 티오모르폴린 (109 mg, 1.03 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 1.5 mg (1%, 수율)을 수득하였다.

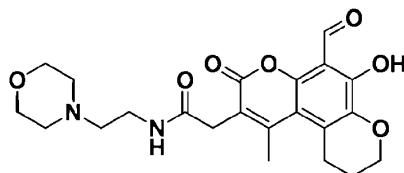
[434] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 12.55 (brs, 1H), 10.59 (s, 1H), 4.37-4.32 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.79-2.64 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H).

[435] MS (ESI^+ , m/z): 404.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[436]

[437] 실시예 29: 2-(5-포르밀-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-2-일)-*N*-(2-모르폴리노에틸)아세타마이드

[438]



[439] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올 (60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 4-(2-아미노에틸) 모르폴린 (343 mg, 2.58 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 15 mg (7%, 수율)을 수득하였다.

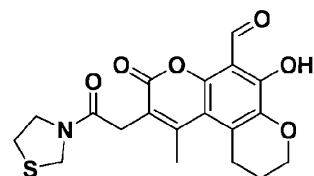
[440] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 12.55 (brs, 1H), 10.60 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.37-4.32 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.38-3.31 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.51-2.43 (m, 6H), 2.10-2.01 (m, 2H).

[441] MS (ESI^+ , m/z): 431.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[442]

[443] 실시예 30: 6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-(티아졸리딘-3-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드

[444]



[445] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올(60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 티아졸리딘 (125 mg, 1.38 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 11 mg (4%, 수율)을 수득하였다.

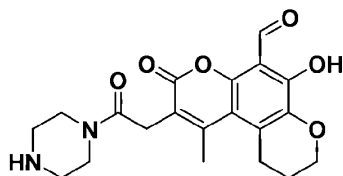
[446] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 12.55 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 4.34-4.31 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.46-3.40(m, 2H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.21 (s, 2H), 2.05-2.02 (m, 2H).

[447] MS (ESI^+ , m/z): 390.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[448]

[449] 실시예 31: 6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-(피페라진-1-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드

[450]



[451] 상기 실시예 1의 [단계-1]에서 2-클로로에탄올 대신 3-클로로프로판-1-올(60 mL)을 사용하는 것과 실시예 1의 [단계-7]에서 모르폴린 대신 피페라진 (55 mg, 0.63 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 2 mg (7%, 수율)을 수득하였다.

[452] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 10.51 (s, 1H), 4.29-4.26 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.76-3.67 (m, 6H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 2H).

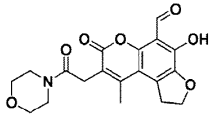
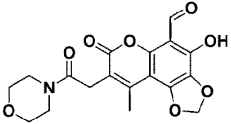
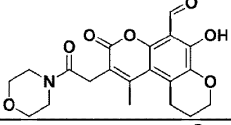
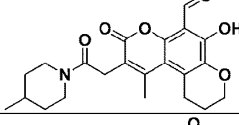
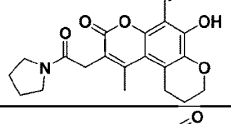
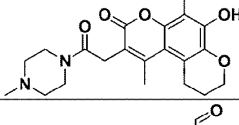
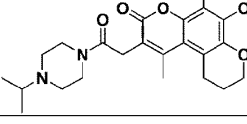
[453] MS (ESI^+ , m/z): 387.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[454]

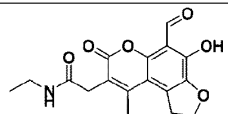
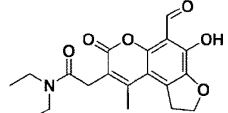
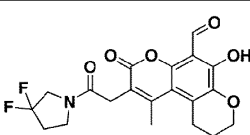
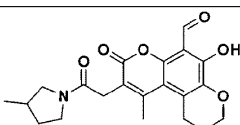
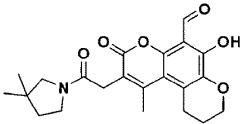
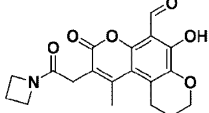
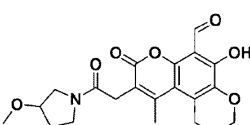
[455] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 표 1에 열거된 화합물로 구성된 군에서 선택된 화합물일 수 있다.

[456] [표 1]

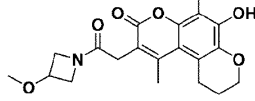
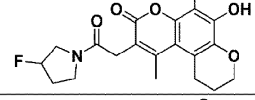
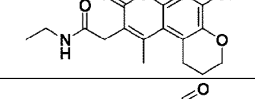
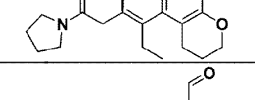
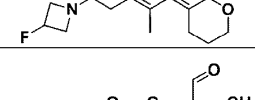
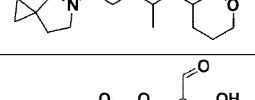
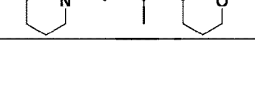
[457]

화합물 번호	구조	명칭	MS[M+H] ⁺
1		4-히드록시-9-메틸-8-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-7-옥소-1,7-디히드로-2H-퓨로[3,2-f]크로멘-5-카바알데히드	374.2
2		4-히드록시-9-메틸-8-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-7-옥소-7H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]크로멘-5-카바알데히드	376.2
3		6-히드록시-1-메틸-2-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-5-카바알데히드	388.2
4		6-히드록시-1-메틸-2-(2-(4-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-5-카바알데히드	400.2
5		6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-5-카바알데히드	372.2
6		6-히드록시-1-메틸-2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-5-카바알데히드	401.2
7		6-히드록시-2-(2-(4-이소프로필피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-5-카바알데히드	429.2

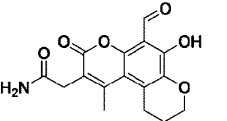
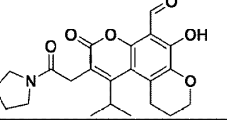
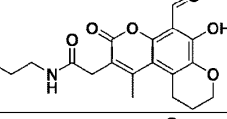
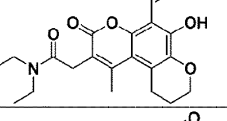
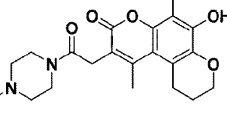
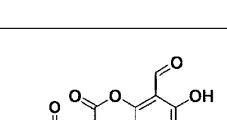
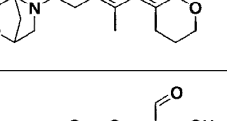
[458]

8		<i>N</i> -에틸-2-(5-포르밀-4-히드록시-9-메틸-7-옥소-1,7-디히드로-2 <i>H</i> -퓨로[3,2- <i>f</i>]크로멘-8-일)아세트아미드	332.1
9		<i>N,N</i> -디에틸-2-(5-포르밀-4-히드록시-9-메틸-7-옥소-1,7-디히드로-2 <i>H</i> -퓨로[3,2- <i>f</i>]크로멘-8-일)아세트아미드	360.1
10		2-(2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2- <i>f</i>]크로멘-5-카바알데히드	408.1
11		6-히드록시-1-메틸-2-(2-(3-메틸피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2- <i>f</i>]크로멘-5-카바알데히드	386.2
12		2-(2-(3,3-디메틸피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2- <i>f</i>]크로멘-5-카바알데히드	400.2
13		2-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2- <i>f</i>]크로멘-5-카바알데히드	358.1
14		6-히드록시-2-(2-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2- <i>f</i>]크로멘-5-카바알데히드	402.2

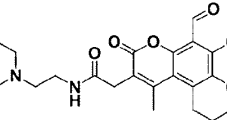
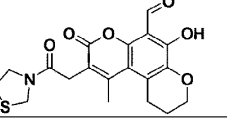
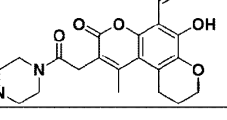
[459]

15		6-히드록시-2-(2-(3-메톡시아세티딘-1-일)-2-옥소에틸)-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-5-카바알데히드	388.1
16		2-(2-(3-(플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-5-카바알데히드	390.1
17		N-에틸-2-(5-포르밀-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-2-일)아세타미드	346.1
18		1-에틸-6-히드록시-3-옥소-2-(2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-5-카바알데히드	386.2
19		2-(2-(3-(플루오로아세티딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-5-카바알데히드	376.1
20		6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-(5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-5-카바알데히드	398.2
21		6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-(피페리딘-1-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-5-카바알데히드	386.2

[460]

22		2-(5-포르밀-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-2-일)아세트아미드	318.1
23		6-히드록시-1-이소프로필-3-옥소-2-(2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-5-카바알데히드	400.2
24		2-(5-포르밀-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-2-일)-N-(2-메톡시에틸)아세트아미드	376.1
25		N,N-디에틸-2-(5-포르밀-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-2-일)아세트아미드	374.2
26		2-(2-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-5-카바알데히드	429.2
27		2-(2-(2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-5-카바알데히드	400.1
28		6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-(티오모르폴리노에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-5-카바알데히드	404.1

[461]

29		2-(5-포르밀-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-2-일)-N-(2-모르폴리노에틸)아세트아미드	431.2
30		6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-(티아졸리딘-3-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-5-카바알데히드	390.1
31		6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-(피페리딘-1-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-f]크로멘-5-카바알데히드	387.2

[462]

[463] 실험 예 1: Spliced XBP1 mRNA 측정 시험

- [464] 상기 합성 화합물들에 대하여 IRE 엔도뉴클레아제(endonuclease)의 타겟인 스플라이싱된(spliced) XBP1의 mRNA 및 단백질 양에 대한 영향을 확인하기 위해 MCF-7 암세포에 대한 역전사 중합효소 연쇄반응(RT-PCR) 실험을 진행하였다. 역전사 중합효소 연쇄반응은 세포로부터 RNA를 추출하고 역전사 효소를 이용해 cDNA로 만든 후 중합효소 연쇄반응을 통해 상대적인 mRNA 발현량을 측정하는 시험법이다.
- [465] 요약하면, MCF-7 세포를 12-웰 플레이트에 접종한 후 하루동안 5 % CO₂가 포함된 인큐베이터(incubator)에 배양시켰다. 다음날 10,000 nM 부터 열배씩 계단식으로 희석한 화합물을 1시간 전처리 한 뒤, 소포체 스트레스를 유도하기 위해 2 µg/mL의 튜니카마이신(tunicamycin)을 6시간 혹은 24시간 처리한 후 RNA 수득을 위한 세포 용균작업을 진행하였다. RNA는 RNeasy Kits (Qiagen, 74106)의 절차서에 따라 수행하며, 역전사효소 및 dNTP가 포함된 시료에 5 µg의 RNA 시료를 녹여 온도순환기(Thermal cycler)로 역전사 반응을 진행하였다. 스플라이싱(splicing)된 XBP1과 총(total) XBP1의 mRNA 양은 각각의 타겟에 특정적으로 붙을 수 있는 프라이머 쌍(primer pair)과 SYBR 녹색 염료(SYBR green dye)를 포함하고 있는 PCR 반응 혼합액에 각각의 cDNA 시료를 혼합하여 실시간 PCR(Real Tim PCR)을 통하여 중합효소 연쇄반응을 진행하였다. 스플라이싱된 XBP1의 발현량은 총 XBP1의 발현량으로 보정하여 시료 간 스플라이싱된 XBP1의 상대적인 발현량을 비교 분석하였다. 화합물이 처리된 세포 내부의 스플라이싱된 XBP1 RNA의 상대적인 양은 튜니카마이신이 처리된 시료 (100 %) 및 처리되지 않은 시료 (0 %)을 기준으로 표준화(normalization) 되었으며, 각 시료의 백분율 값을 통하여 약물 농도에 따른 용량반응곡선 및 IC₅₀ 값을 산출하였다. 대조 물질로는 IRE1α RNase 억제제인 MKC8866 (MedChemExpress, Cat #. HY-104040)을 사용하였다. 이에 대한 결과인 화합물의 spliced XBP1 발현의 저해 능력을 하기 표 2에 나타내었다.
- [466] IC₅₀ 값이 100 nM 미만인 경우 A로, 100 nM 이상 200 nM 미만이면 B로, 200 nM 이상인 경우 C로 나타내었다.
- [467] [표 2]

[468]

합성 화합물	XBP1 mRNA (IC ₅₀ , nM)	합성 화합물	XBP1 mRNA (IC ₅₀ , nM)
MKC8866	A	실시예 16	C
실시예 1	A	실시예 17	A
실시예 2	B	실시예 18	C
실시예 3	A	실시예 19	B
실시예 4	C	실시예 20	B
실시예 5	A	실시예 21	C
실시예 6	A	실시예 22	C
실시예 7	B	실시예 23	B
실시예 8	A	실시예 24	A
실시예 9	A	실시예 25	A
실시예 10	A	실시예 26	C
실시예 11	A	실시예 27	A
실시예 12	B	실시예 28	B
실시예 13	B	실시예 29	C
실시예 14	B	실시예 30	A
실시예 15	B	실시예 31	C

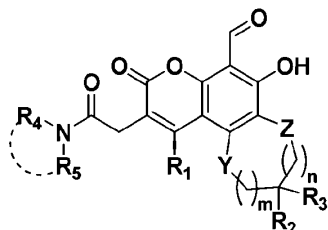
[469]

이제까지 본 발명에 대하여 그 구체예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로, 상기 개시된 구체예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물, 수화물, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁은 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 할로C₁₋₆알킬, -(CH₂)_a-C₁₋₆알콕시, -(CH₂)_a-NR₆R₇, 치환되거나 비치환된 -(CH₂)_a-C₃₋₆시클릴, 치환되거나 비치환된 -(CH₂)_a-C₆₋₁₀아릴, 또는 -(CH₂)_a-C₂₋₆헤테로시클릴이고;

R₂와 R₃은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 옥소(=O), 또는 히드록시이며;

a는 0 내지 2의 정수이며;

n과 m은 각각 독립적으로 0 내지 2의 정수이며;

Z와 Y는 각각 독립적으로 -CH₂-, -O-, -S-, 또는 -NR₈-이며;

점선은 결합의 존재 또는 부재를 표시하고;

R₄와 R₅은 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시알킬, C₃₋₁₀시클로알킬, C₆₋₁₀아릴, C₄₋₁₀헤테로아릴, C₂₋₉헤테로시클로알킬, C₈₋₁₆스피로시클로알킬, C₈₋₁₆융합시클로알킬, C₈₋₁₆가교시클로알킬, C₆₋₁₄헤테로스피로시클로알킬, C₆₋₁₄융합헤테로시클로알킬 또는 C₆₋₁₄가교헤테로시클로알킬이고, 이들은 할로젠, 니트로, 옥소(=O), 시아노, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆알콕시, 할로C₁₋₆알콕시, -S(O)-C₁₋₄알킬, -S(O)₂-C₁₋₄알킬, -C(O)-NR₉R₁₀, -C(O)OR₉, -OR₉, 및 -NR₉R₁₀ 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비치환될 수 있으며;

혹은 상기 R₄과 R₅은 서로 연결되어 상기 화학식 1의 아마이드 질소와 함께 C₂₋₉헤테로시클릴, C₆₋₁₄헤테로스피로시클릴, C₆₋₁₄융합헤테로시클릴, C₆₋₁₄가교헤테로시클릴 또는 C₄₋₁₀헤테로아릴을 형성할 수 있고, 이들은 할로젠, 니트로, 옥소(=O), 시아노, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆알콕시, 할로C₁₋₆알콕시, -C(O)R₁₁, -S(O)-C₁₋₄알킬, -S(O)₂-C₁₋₄알킬, -

$C(O)-NR_{11}R_{12}$, $-C(O)OR_{11}$, $-OR_{11}$, 및 $-NR_{11}R_{12}$ 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비치환 될 수 있으며;

$R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$, 및 R_{12} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, C_{4-10} 헤테로아릴, 또는 C_{2-9} 헤테로시클로알킬이고, 혹은 R_1 이 $-(CH_2)_a-NR_6R_7$ 이거나, 또는 R_4 와 R_5 가 $C(O)-NR_9R_{10}$ 또는 $-NR_9R_{10}$ 일 때 상기 각각의 R_6 과 R_7 , 또는 R_9 과 R_{10} 은 서로 연결되어 아미드 질소와 함께 치환 또는 비치환된 C_{2-9} 헤테로시클릴 또는 치환 또는 비치환된 C_{4-10} 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

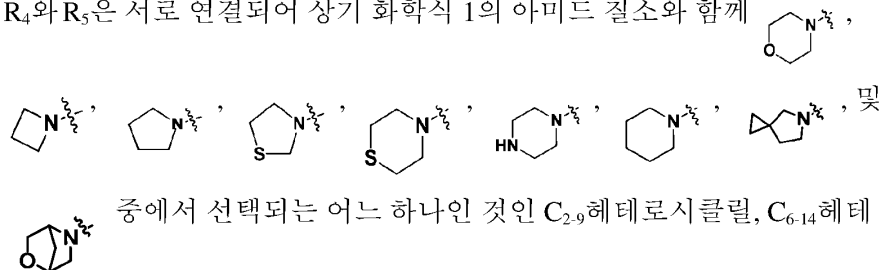
[청구항 2] 청구항 1에 있어서,
 R_1 은 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, $-(CH_2)_a-C_{1-6}$ 알콕시, $-(CH_2)_a-NR_6R_7$, 또는 치환되거나 비치환된 $-(CH_2)_a-C_{3-6}$ 시클릴인 화합물.

[청구항 3] 청구항 1에 있어서,
 R_2 와 R_3 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 C_{1-6} 알킬인 화합물.

[청구항 4] 청구항 1에 있어서,
 Z 와 Y 는 각각 독립적으로 $-CH_2-$ 또는 $-O-$ 인 화합물.

[청구항 5] 청구항 1에 있어서,
 R_4 와 R_5 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 또는 C_{2-9} 헤테로시클로알킬이거나, 또는 C_{2-9} 헤테로시클로알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬인 화합물.

[청구항 6] 청구항 1에 있어서,
 R_4 와 R_5 은 서로 연결되어 상기 화학식 1의 아미드 질소와 함께

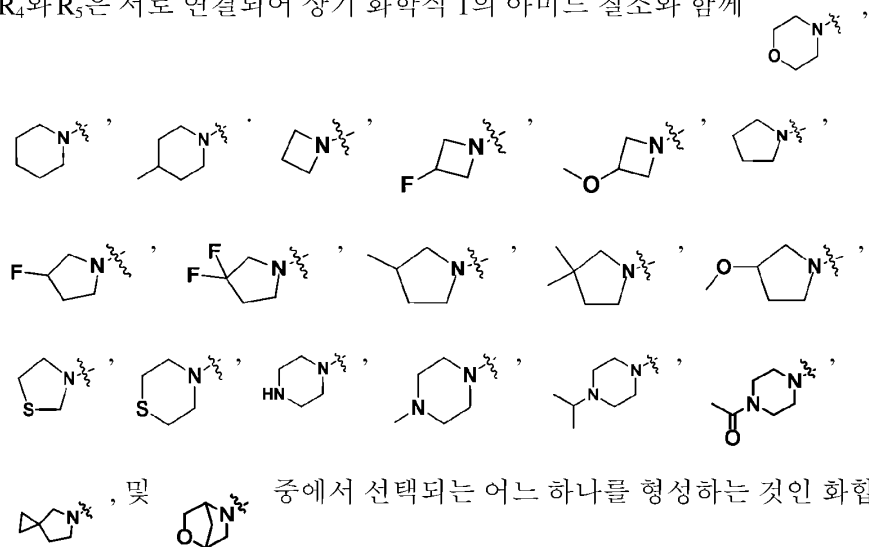


로스피로시클릴, C_{6-14} 가교헤테로시클릴, 또는 C_{4-10} 헤테로아릴을 형성하

고,
 이 때 C_{2-9} 헤테로시클릴, C_{6-14} 헤테로스피로시클릴, C_{6-14} 가교헤테로시클릴, 또는 C_{4-10} 헤테로아릴은 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, $-C(O)R_{11}$, 할로 C_{1-6} 알콕시, 및 C_{2-6} 헤테로시클릴 중에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 화합물.

[청구항 7] 청구항 1에 있어서,

R₄와 R₅은 서로 연결되어 상기 화학식 1의 아미드 질소와 함께



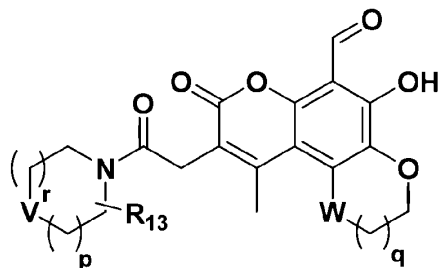
물.

[청구항 8]

청구항 1에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식 2의 화합물, 이의 광학이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물, 수화물, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물인 것인 화합물:

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

V와 W는 각각 독립적으로 -CH₂-, -S-, -O- 또는 -NR₁₄- 이며;

p, q, 및 r은 각각 독립적으로 0 또는 1의 정수이며;

R₁₃은 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆알콕시, 또는 할로C₁₋₆알콕시이고;

R₁₄는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, 또는 -C(O)(C₁₋₆알킬)이다.

[청구항 9]

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 화합물, 이의 광학이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물:

- 1) 4-히드록시-9-메틸-8-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-7-옥소-1,7-디히드로-2-*H*-퓨로[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- 2) 4-히드록시-9-메틸-8-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-7-옥소-7*H*-[1,3]디옥솔로[4,5-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- 3) 6-히드록시-1-메틸-2-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- 4) 6-히드록시-1-메틸-2-(2-(4-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- 5) 6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- 6) 6-히드록시-1-메틸-2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- 7) 6-히드록시-2-(2-(4-이소프로필피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- 8) *N*-에틸-2-(5-포르밀-4-히드록시-9-메틸-7-옥소-1,7-디히드로-2*H*-퓨로[3,2-*f*]크로멘-8-일)아세트아미드;
- 9) *N,N*-디에틸-2-(5-포르밀-4-히드록시-9-메틸-7-옥소-1,7-디히드로-2*H*-퓨로[3,2-*f*]크로멘-8-일)아세트아미드;
- 10) 2-(2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- 11) 6-히드록시-1-메틸-2-(2-(3-메틸피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- 12) 2-(2-(3,3-디메틸피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- 13) 2-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- 14) 6-히드록시-2-(2-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- 15) 6-히드록시-2-(2-(3-메톡시아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- 16) 2-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- 17) *N*-에틸-2-(5-포르밀-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-2-일)아세트아미드;
- 18) 1-에틸-6-히드록시-3-옥소-2-(2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- 19) 2-(2-(3-플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;

- 20) 6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-(5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- 21) 6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-(피페리딘-1-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- 22) 2-(5-포르밀-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-2-일)아세타마이드;
- 23) 6-히드록시-1-이소프로필-3-옥소-2-(2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- 24) 2-(5-포르밀-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-2-일)-*N*-(2-메톡시에틸)아세타마이드;
- 25) *N,N*-디에틸-2-(5-포르밀-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-2-일)아세타마이드;
- 26) 2-(2-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- 27) 2-(2-(2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-2-옥소에틸)-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- 28) 6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-티오모르폴리노에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드;
- 29) 2-(5-포르밀-6-히드록시-1-메틸-3-옥소-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-2-일)-*N*-(2-모르폴리노에틸)아세타마이드;
- 30) 6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-(티아졸리딘-3-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드; 및
- 31) 6-히드록시-1-메틸-3-옥소-2-(2-옥소-2-(피페라진-1-일)에틸)-3,8,9,10-테트라히드로피라노[3,2-*f*]크로멘-5-카바알데히드.

- [청구항 10] 청구항 1 내지 9 중 어느 한 항의 화합물, 이의 광학이성질체, 부분입체 이성질체, 용매화물, 수화물, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 이노시톨 요구 효소 1 α (inositol requiring enzyme 1 α , IRE1 α) 관련 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약학적 조성물.
- [청구항 11] 청구항 10에 있어서, 상기 조성물은 IRE1 α 저해 활성을 나타내는 것인 약학적 조성물.
- [청구항 12] 청구항 10에 있어서, 상기 조성물은 IRE1 α 저해 활성을 나타냄으로써 치료할 수 있는 암 또는 종양을 치료하기 위한 약학적 조성물.