(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0022815
(43) 공개일자 2025년02월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 491/048* (2006.01)
C07D 491/08 (2006.01) *C07D 491/107* (2006.01)
C07D 491/16 (2006.01) *C07D 491/20* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7000954
(22) 출원일자(국제) 2023년06월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년01월10일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2023/099307
(87) 국제공개번호 WO 2023/237085
국제공개일자 2023년12월14일
(30) 우선권주장
202210654509.2 2022년06월10일 중국(CN)
(뒷면에 계속)

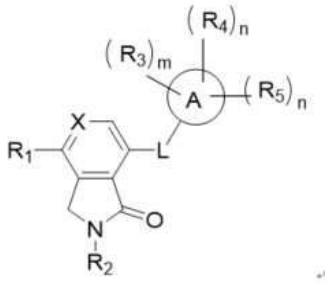
(71) 출원인
베타 파머수티컬 컴퍼니 리미티드
중국, 311100, 저장, 항저우, 유황, 씽종 로드 355
(72) 발명자
우, 하오
중국, 311100 저장, 항저우, 유황, 씽종 로드 355
우, 웬마오
중국, 311100 저장, 항저우, 유황, 씽종 로드 355
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인주원

전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 발명의 명칭 **HPK1 억제제 및 이의 의약품에서의 응용**

(57) 요 약

본 발명은 일반식(I)에 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염, 및 이들이 가지는 암증 치료 활성에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물의 제조 방법과 이를 포함하는 약물 조성물에 관한 것이다.



(I)

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 491/048 (2013.01)
C07D 491/08 (2013.01)
C07D 491/107 (2013.01)
C07D 491/16 (2013.01)
C07D 491/20 (2013.01)

(72) 발명자
장, 잔
중국, 311100 저장, 항저우, 유황, 씽종 로드 355
쉬, 옌제
중국, 311100 저장, 항저우, 유황, 씽종 로드 355
위안, 딩
중국, 311100 저장, 항저우, 유황, 씽종 로드 355
루,루
중국, 311100 저장, 항저우, 유황, 씽종 로드 355
왕, 웨이
중국, 311100 저장, 항저우, 유황, 씽종 로드 355
주, 샤오관
중국, 311100 저장, 항저우, 유황, 씽종 로드 355
장, 용
중국, 311100 저장, 항저우, 유황, 씽종 로드 355
장, 지안
중국, 311100 저장, 항저우, 유황, 씽종 로드 355
류, 샹라이
중국, 311100 저장, 항저우, 유황, 씽종 로드 355
저우, 보준
중국, 311100 저장, 항저우, 유황, 씽종 로드 355
저우, 취안
중국, 311100 저장, 항저우, 유황, 씽종 로드 355
란, 홍
중국, 100176 베이징, 다씽 디스트릭트, 다씽, 놀쓰 디셍 로드 1, 존 비, 빌딩 29
왕, 지아빙
중국, 100176 베이징, 다씽 디스트릭트, 놀쓰 디셍 로드 1, 존 비, 빌딩 29
딩, 레밍
중국, 311100 저장, 항저우, 유황, 씽종 로드 355

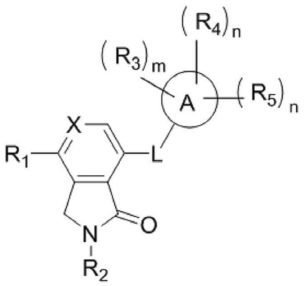
(30) 우선권주장
202211126072.1 2022년09월16일 중국(CN)
202211340578.2 2022년10월28일 중국(CN)
202211397717.5 2022년11월09일 중국(CN)
202310040632.X 2023년01월13일 중국(CN)
202310363656.9 2023년04월07일 중국(CN)

명 세 서

청구범위

청구항 1

일반식(I)으로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염에 있어서,



(I)

여기서,

고리 A는 C_{5-14}비카르보사이클릴기, 5-14원 비헤테로사이클릴기, C_{10-18}비사이클릭아릴기 또는 10-18원 비헤테로아릴기로부터 선택되고;

L은 결합, NH, O 또는 S로부터 선택되며;

R_1은 H, 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기로부터 선택되고, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시알킬기, C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_a로 치환되며; R_a는 독립적으로 H, 하이드록시기, 시아노기, 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌-OR_b, $-OC(=O)C_{1-6}$알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌-SR_b, $-C_{0-3}$알킬렌-$N(R_b)_2$, $-C_{0-3}$알킬렌-$S(=O)R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌-$S(=O)_2R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌-SR_b, $-C_{0-3}$알킬렌-$S(R_b)_5$, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)OR_b$, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)N(R_b)_2$, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-C_{0-3}$알킬렌-C_{3-14}사이클로알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌-(3-14원 헤테로사이클릴기), $-C_{0-3}$알킬렌-C_{6-18}아릴기 또는 $-C_{0-3}$알킬렌-(5-18원 헤테로아릴기)로부터 선택되고, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-C_{0-3}$알킬렌-C_{3-14}사이클로알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌-(3-14원 헤테로사이클릴기), $-C_{0-3}$알킬렌-C_{6-18}아릴기 또는 $-C_{0-3}$알킬렌-(5-18원 헤테로아릴기)는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_b로 치환되며, 각각의 R_b는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시기, 시아노기, C_{1-6}알킬기, $-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$알콕시기, C_{3-6}사이클로알킬기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기이고;

R_2는 H, C_{1-6}알킬기 또는 할로겐화알킬기로부터 선택되며;

R_3은 H, 할로겐, 시아노기, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{6-18}$아릴기 또는 $-(CH_2)_{0-3}$-5-18원 헤테로아릴기로부터 선택되고, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{6-18}$아릴기 또는 $-(CH_2)_{0-3}$-5-18원 헤테로아릴기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_c로 치환되며;

R_c는 독립적으로 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, 할로겐화알킬기, 시아노기, 아미노기, 니트로기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)N(R_b)_2$, $-(CH_2)_{0-}$

$_3N(R_b)_2$, $-O(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$사이클로알킬기, $-O(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 및 5-18원 헤테로아릴기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R_4 또는 R_5는 각각 독립적으로 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시알킬기, $-(CH_2)_{1-3}N(R_b)_2$, C_{2-6}알케닐기, C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기로부터 선택되고, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시알킬기, $-(CH_2)_{1-3}N(R_b)_2$, C_{2-6}알케닐기, C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_d로 치환되며;

R_4 또는 R_5는 각각 독립적으로 A고리에 직접 결합되는 원자와 함께 C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기를 형성하고, 상기 C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_d로 치환되며; 또는

R_4와 R_5는 A고리에 결합되는 원자와 함께 C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기를 형성하고, 상기 C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_d로 치환되며;

R_d는 H, 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{3-6}사이클로알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, 시아노기, 아미노기, 니트로기, 하이드록시기 또는 하이드록시알킬기로부터 선택되고;

X는 CR_6 또는 N로부터 선택되며;

R_6은 H, 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{3-6}사이클로알킬기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기로부터 선택되고;

m은 0, 1,2, 3 또는 4로부터 선택되며,

n은 0, 1 또는 2로부터 선택되는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 R_3은 H, 할로겐, 시아노기, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, $-(CH_2)_{0-3}$-C_{3-14}사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, $-(CH_2)_{0-3}$-C_{6-18}아릴기 또는 $-(CH_2)_{0-3}$-5-18원 헤테로아릴기로부터 선택되고, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-C_{3-14}사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, $-(CH_2)_{0-3}$-C_{6-18}아릴기 또는 $-(CH_2)_{0-3}$-5-18원 헤테로아릴기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_c로 치환되며;

상기 R_c는 독립적으로 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 시아노기, 아미노기, 니트로기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌-C(=O)R_b, $-C_{0-3}$알킬렌-C(=O)$N(R_b)_2$, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, $-O(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$사이클로알킬기, $-O(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 및 5-18원 헤테로아릴기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 각각의 R_b는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시기, 시아노기, C_{1-6}알킬기, C_{3-6}사이클로알킬기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기이고;

상기 R_3은 H, 할로겐, 시아노기, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기,

$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{6-18}$아릴기 또는 $-(CH_2)_{0-3}$-5-18원 헤테로아릴기로부터 선택되고, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시알킬기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{6-18}$아릴기 또는 $-(CH_2)_{0-3}$-5-18원 헤테로아릴기는 진일보하여 하나 이상의 R_c로 임의로 치환되며;

상기 R_c는 독립적으로 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 시아노기, 아미노기, 니트로기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)N(R_b)_2$, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, $-O(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$사이클로알킬기, $-O(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 및 5-18원 헤테로아릴기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

n은 1 또는 2로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염,

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 각각의 R_b는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시기, 시아노기, C_{1-6}알킬기, C_{3-6}사이클로알킬기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기이고;

상기 R_3은 H, 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{6-18}$아릴기 또는 $-(CH_2)_{0-3}$-5-18원 헤테로아릴기로부터 선택되고, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시알킬기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{6-18}$아릴기 또는 $-(CH_2)_{0-3}$-5-18원 헤테로아릴기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_c로 치환되며;

상기 R_c는 독립적으로 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 시아노기, 아미노기, 니트로기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)N(R_b)_2$, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, $-O(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$사이클로알킬기, $-O(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 및 5-18원 헤테로아릴기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

상기 n은 1 또는 2로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R_4 또는 R_5는 각각 독립적으로 A고리에 직접 결합되는 원자와 함께 C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기를 형성하고, 상기 C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_d로 치환되며; 상기 R_d는 H, 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{3-6}사이클로알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, 시아노기, 아미노기, 니트로기, 하이드록시기 또는 하이드록시알킬기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 L는 결합 또는 NH로부터 선택되고, 바람직하게는 NH인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

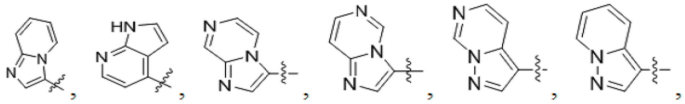
청구항 7

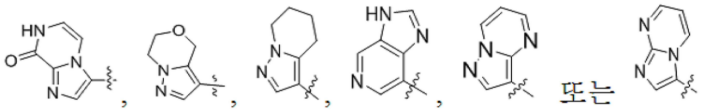
제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R_1은 C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기로부터 선택되고, 상기 C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_a로 치환되며; R_a는 독립적으로 H, 하이드록시기, 시아노기, 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌-OR_b, $-OC(=O)C_{1-6}$알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌-$N(R_b)_2$, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)OR_b$, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)N(R_b)_2$, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기로부터 선택되고; 각각의 R_b는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시기, 시아노기, C_{1-6}알킬기, $-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$알콕시기, C_{3-6}사이클로알킬기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

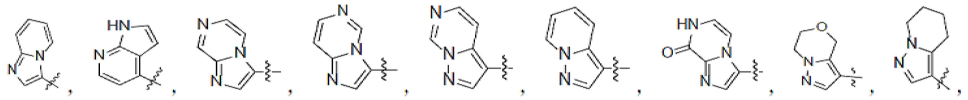
청구항 8

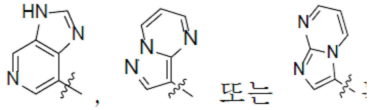
제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R_1은 



로부터 선택되고, 상기

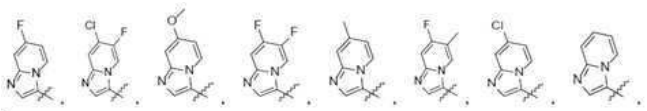


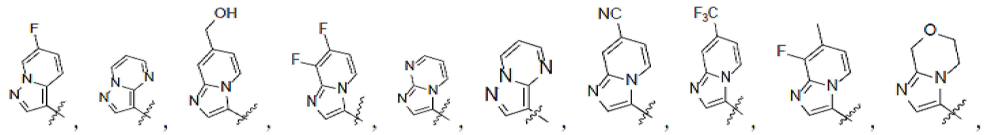


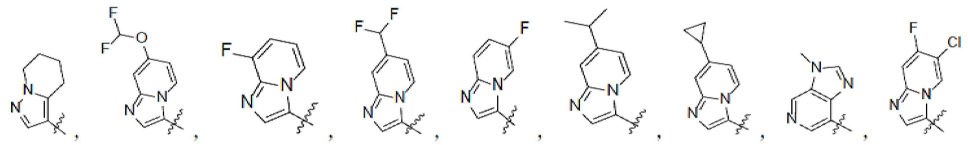
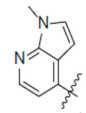
는 진일보하여 하나 이상의 R_a로 치환되며; R_a는 독립적으로 H, 하이드록시기, 시아노기, 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌-OR_b, $-OC(=O)C_{1-6}$알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌-$N(R_b)_2$, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)OR_b$, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)N(R_b)_2$, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기로부터 선택되고; 각각의 R_b는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시기, 시아노기, C_{1-6}알킬기, $-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$알콕시기, C_{3-6}사이클로알킬기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

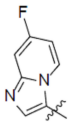
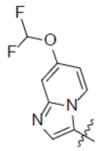
상기 R_1은 




또는 
로부터 선택되는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R_1은  또는  로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

청구항 11

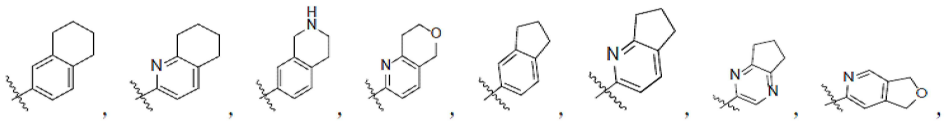
제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

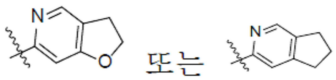
상기 R_2는 바람직하게는 H인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 고리 A는 C_{8-10}비카르보사이클릴기, 8-10원 비헤테로사이클로알킬기, C_{10-12}비사이클릭아릴기 또는 10-12원 비헤테로아릴기로부터 선택되고, 바람직하게는,

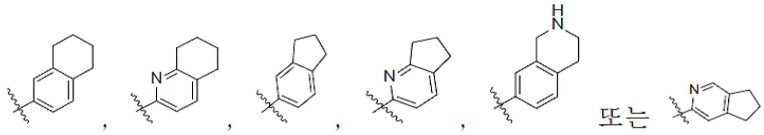



로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 A는 C_{8-10}비카르보사이클릴기, 8-10원 비헤테로사이클로알킬기, C_{10-12}비사이클릭아릴기 또는 10-12원 비헤테로아릴기로부터 선택되고, 바람직하게는,


로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R_3은 H, 할로겐, 시아노기, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기 또는 $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$로부터 선택되고, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, 할로겐화알킬기, 하이드록시알킬기, C_{2-6}알케닐기 또는 C_{2-6}알키닐기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_c로 치환되며; 상기 R_c는 독립적으로 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 시아노기, 아미노기, 니트로기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)N(R_b)_2$, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, $-O(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$사이클로알킬기, $-O(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 및 5-18원 헤테로아릴기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; 각각의 R_b는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시기, 시아노기, C_{1-6}알킬기, $-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$알콕시기, C_{3-6}사이클로알킬기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R_3은 H, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, 시아노기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기 또는 C_{1-6}알킬기이고, 상기 각각의 R_b는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시기, 시아노기, C_{1-6}알킬기, C_{3-6}사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$알콕시기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

청구항 16

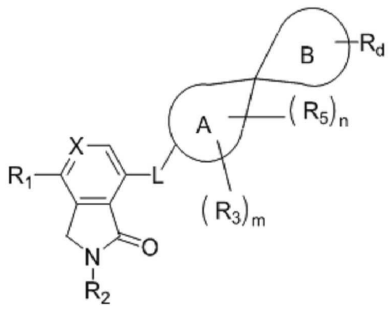
제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R_4는 A고리에 직접 결합되는 원자와 C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기를 형성하는 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

식(I)은 식(IA)로부터 선택되고,



(IA)

여기서,

상기 고리 B는 C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클로알킬기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기로부터 선택되고;

상기 R_1, R_2, R_3, R_5, X, L, A고리, R_d, m, n의 정의는 제 1 항, 제 2 항, 제 3 항, 제 4 항 또는 제 5 항 중 어

느 한 항에 기재된 것과 같은 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

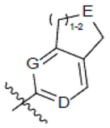
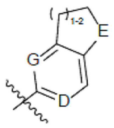
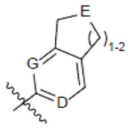
청구항 18

제 17 항에 있어서,

상기 고리 A는 C_{8-10}비카르보사이클릴기, 8-10원 비헤테로사이클로알킬기, C_{10-12}비사이클릭아릴기 또는 10-12원 비헤테로아릴기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

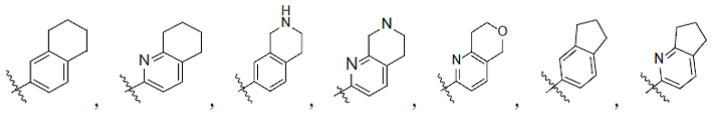
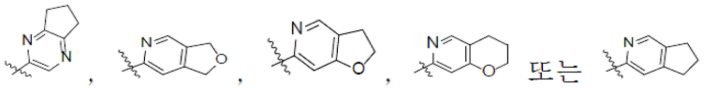
청구항 19

제 17 항 또는 제 18 항에 있어서,

상기 고리 A는 ,  또는 로부터 선택되고, 상기 D, E, G는 각각 독립적으로 C, N 또는 O로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

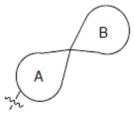
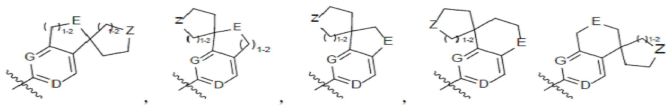
청구항 20

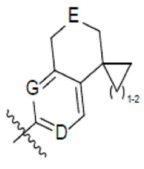
제 19 항에 있어서,

상기 고리 A는 ,  또는 로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

청구항 21

제 17 항에 있어서,

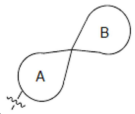
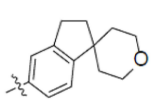
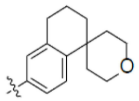
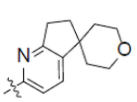
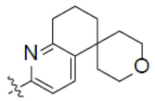
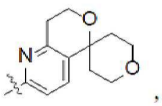
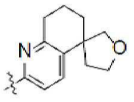
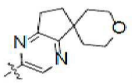
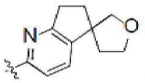
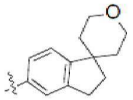
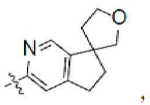
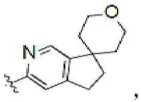
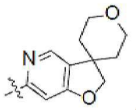
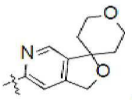
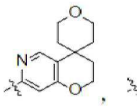
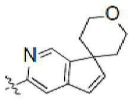
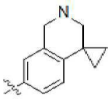
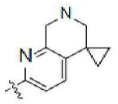
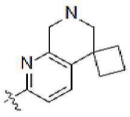
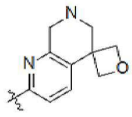
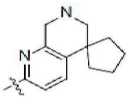
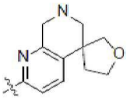
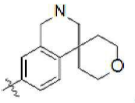
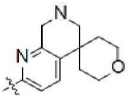
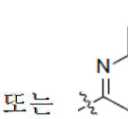
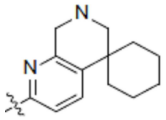
상기 는 



또는로부터 선택되고, 상기 D, E, G, Z는 각각 독립적으로 C, N 또는 O로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

청구항 22

제 21 항에 있어서,

상기  는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , , 또는 

로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

청구항 23

제 17 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R_3은 H, 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기 또는 $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$로부터 선택되고, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, 할로겐화알킬기 또는 하이드록시알킬기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_c로 치환되며;

R_c는 독립적으로 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 시아노기, 아미노기, 니트로기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)N(R_b)_2$, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, $O(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$사이클로알킬기, $-O(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 및 5-18원 헤테로아릴기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 각각의 R_b는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시기, 시아노기, C_{1-6}알킬기, $-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$알콕시기, C_{3-6}사이클로알킬기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기이고;

m은 0, 1,2 또는 3으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

청구항 24

제 17 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R_3은 H, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, 시아노기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기 또는 C_{1-6}알킬기이고, 상기 각각의 R_b는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시기, 시아노기, C_{1-6}알킬기, C_{3-6}사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$알콕시기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

청구항 25

제 17 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R_5는 C_{1-6}알킬기로부터 선택되고, 상기 n은 0 또는 1인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

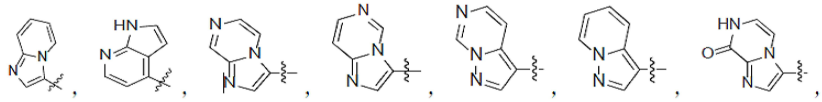
청구항 26

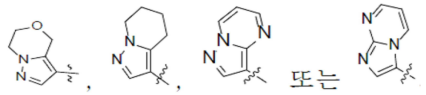
제 17 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,

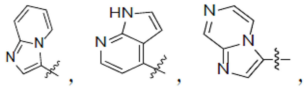
상기 L는 NH인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

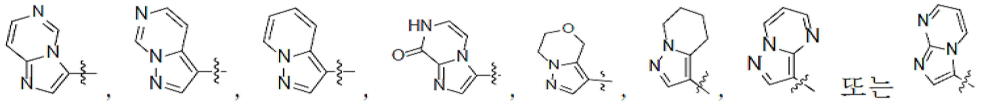
청구항 27

제 17 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기R_1은 

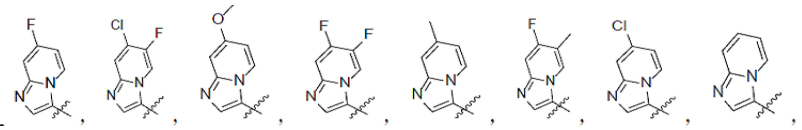

로부터 선택되고, 상기

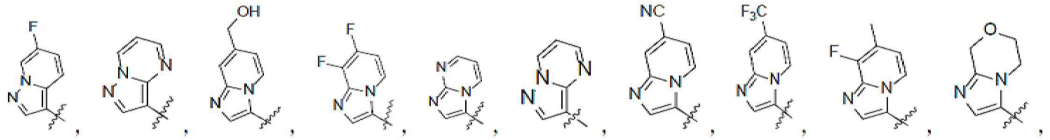


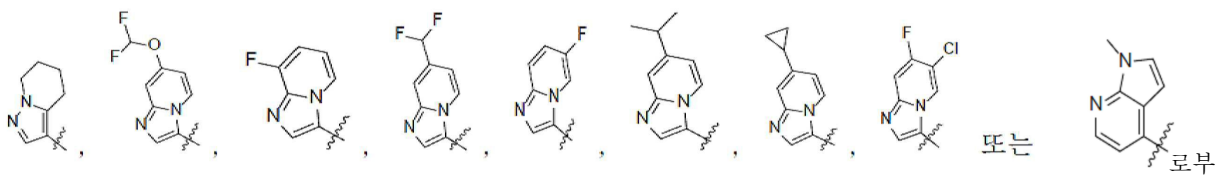

는 진일보하여 하나 이상의 R_a로 치환되며; R_a는 독립적으로 H, 하이드록시기, 시아노기, 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌$-OR_b$, $-OC(=O)C_{1-6}$알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌$-N(R_b)_2$, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)OR_b$, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)N(R_b)_2$, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기로부터 선택되고, 각각의 R_b는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시기, 시아노기, C_{1-6}알킬기, $-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$알콕시기, C_{3-6}사이클로알킬기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

청구항 28

제 17 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R_1은 




로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

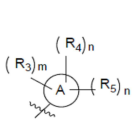
청구항 29

제 17 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서,

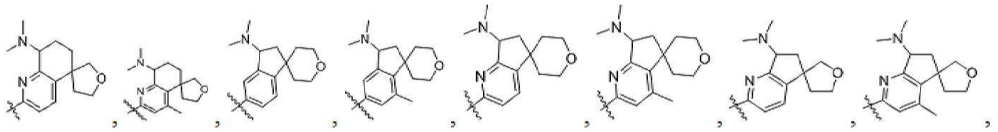
상기 R_2는 H인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

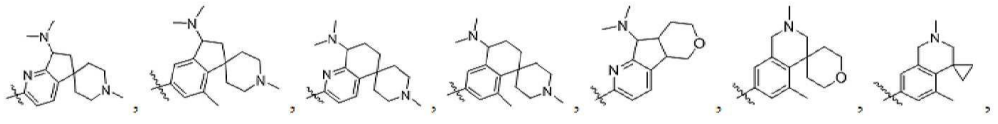
청구항 30

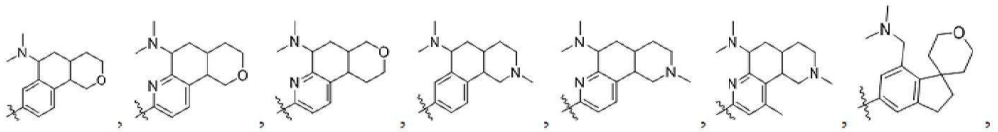
제 1 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서,

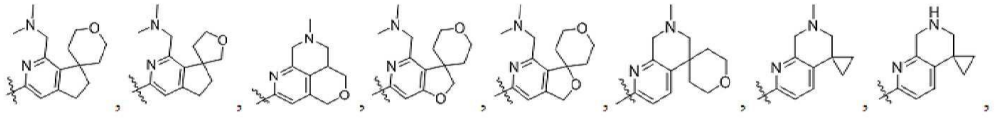


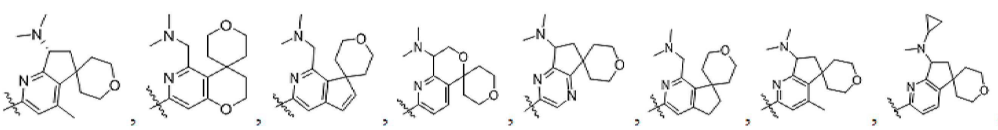
는

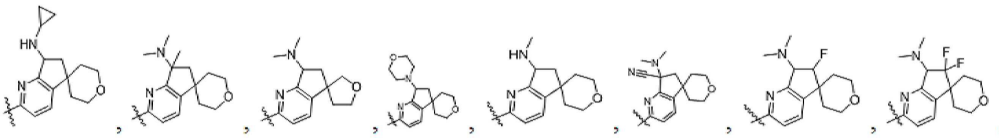


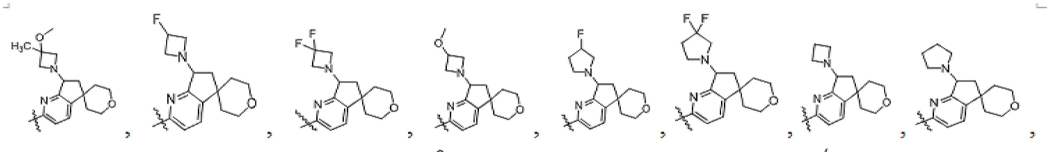


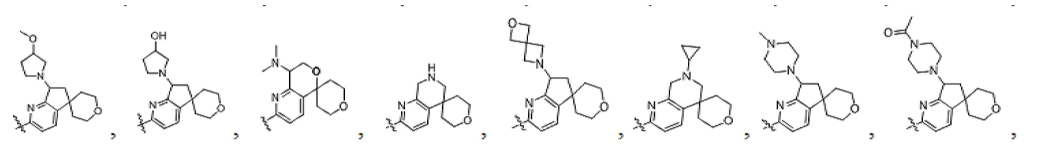


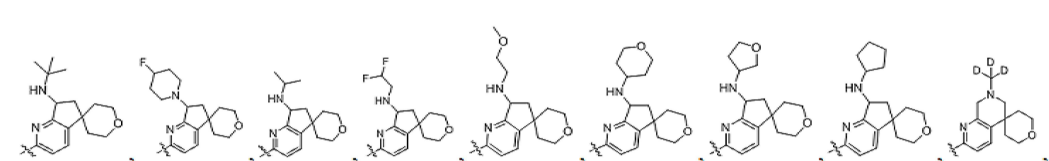


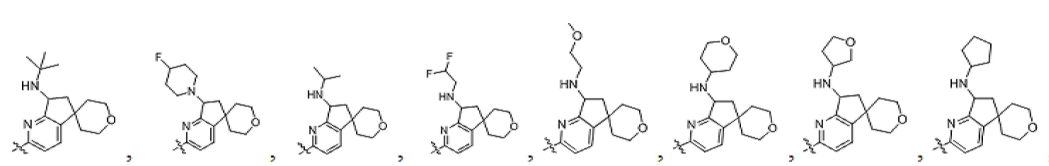


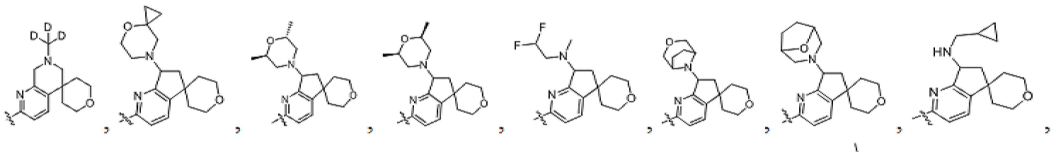
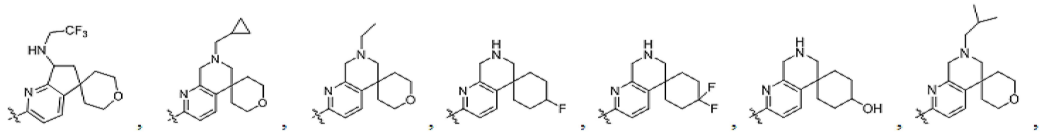
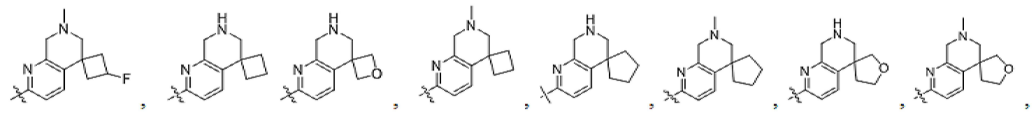
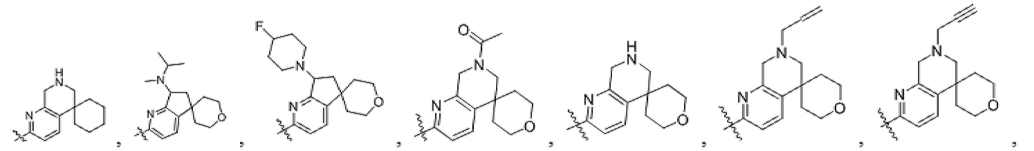
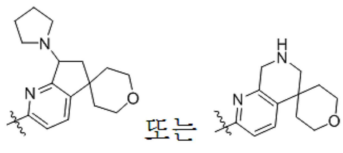










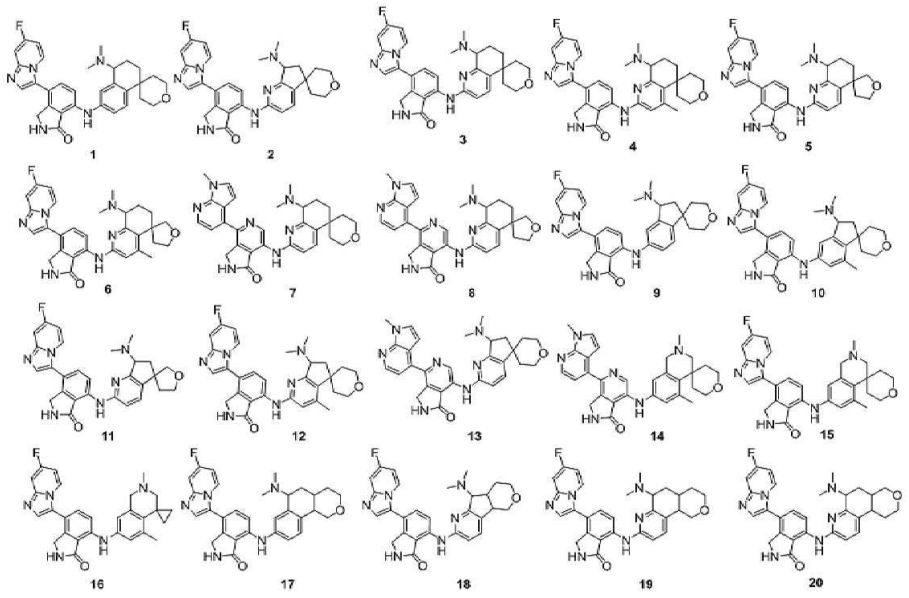





또는

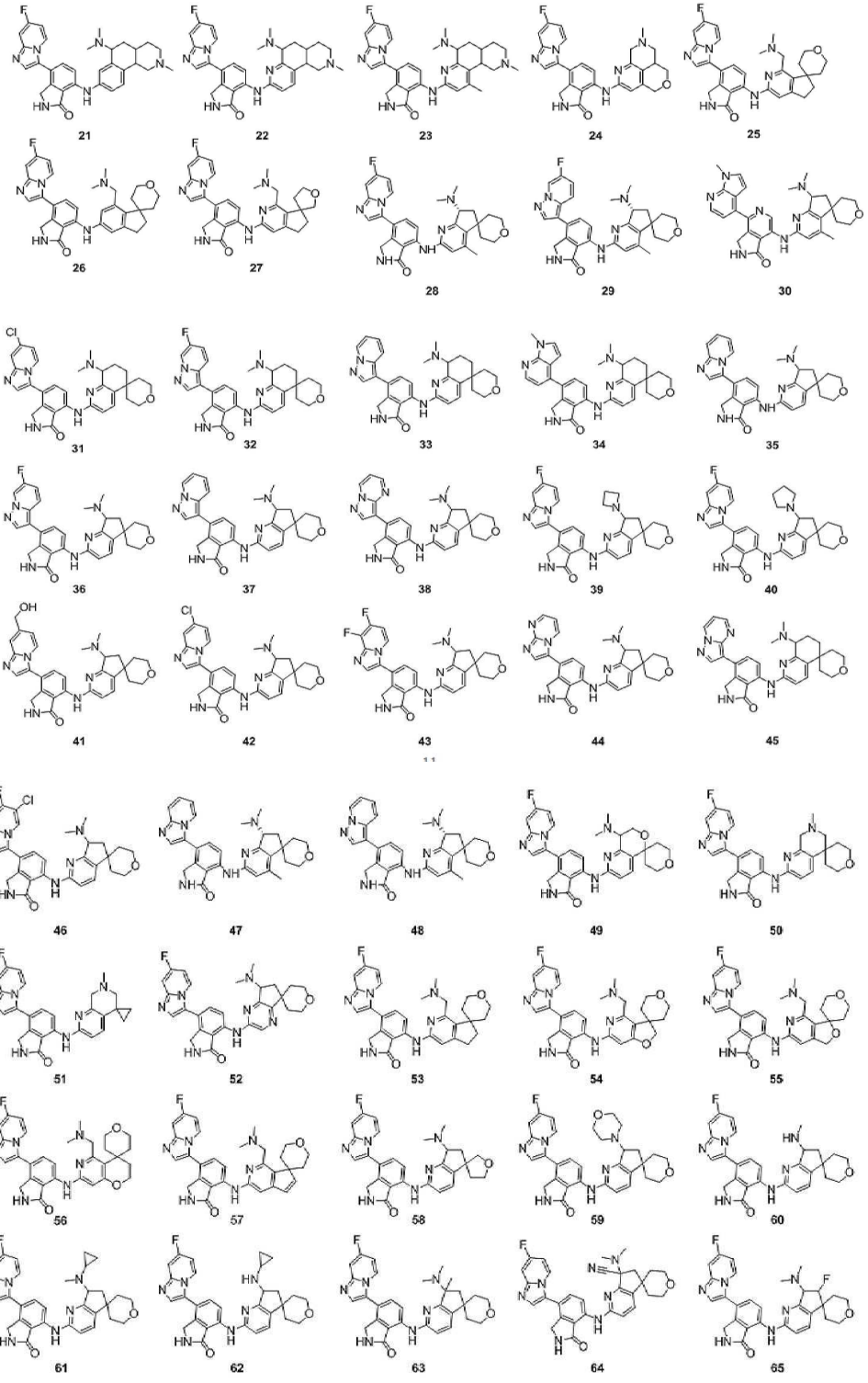
로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

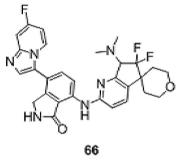
청구항 31

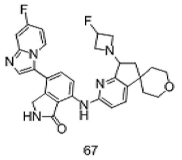
제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서,

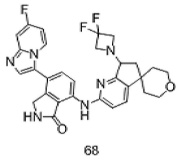
식(I)은,

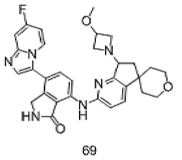


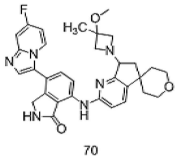

21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

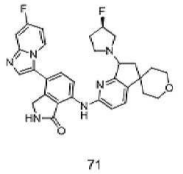

66

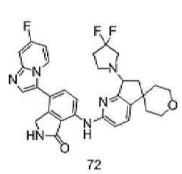

67

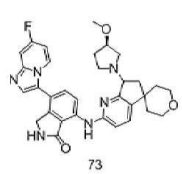

68

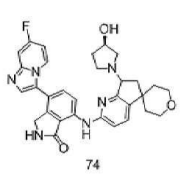

69

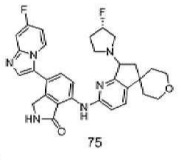

70

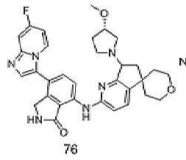

71

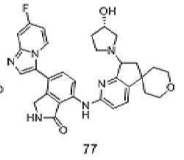

72

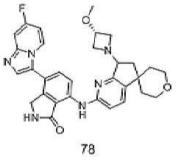

73

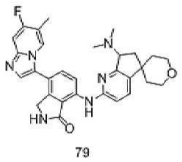

74

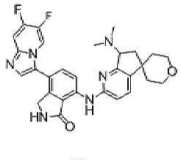

75

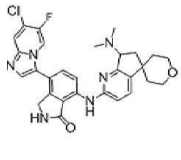

76

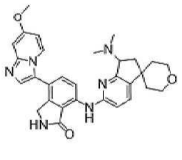

77

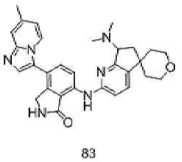

78

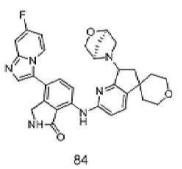

79

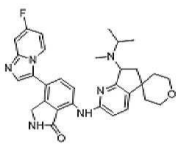

80

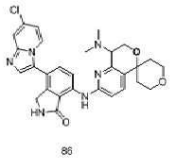

81

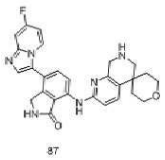

82

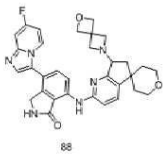

83

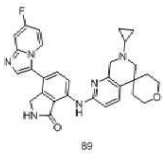

84

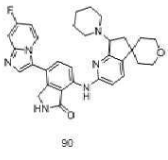

85

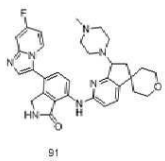

86

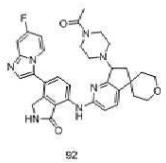

87

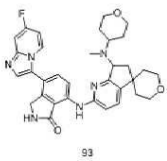

88

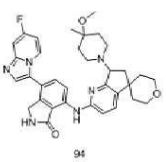

89

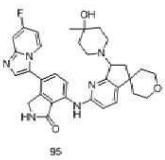

90

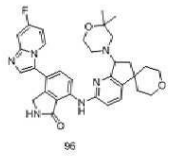

91

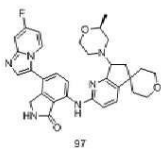

92

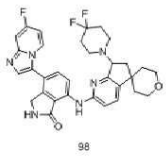

93

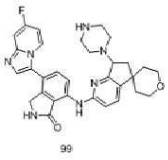

94

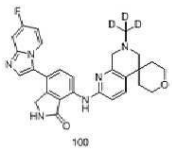

95

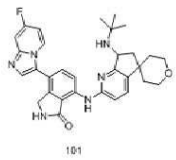

96

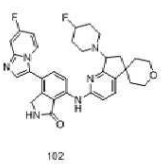

97

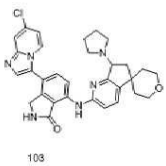

98

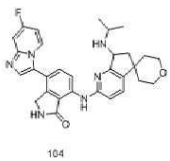

99

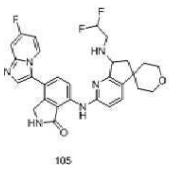

100

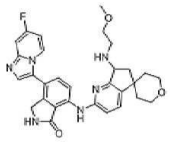

101

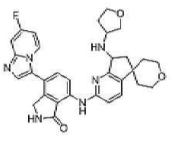

102

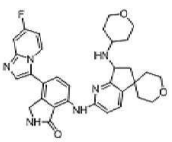

103

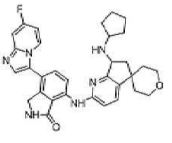

104

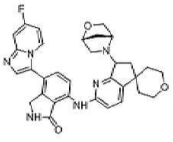

105

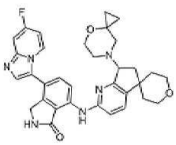

106

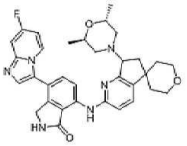

107

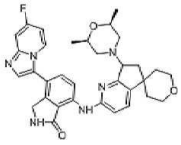

108

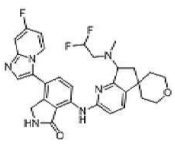

109

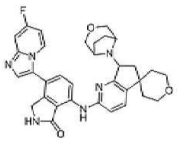

110

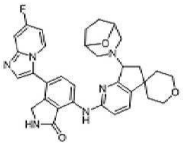

111

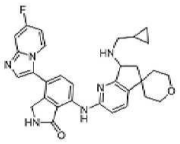

112

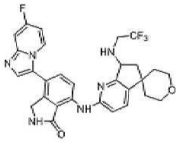

113

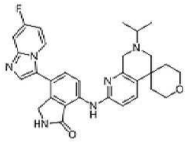

114

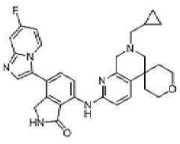

115

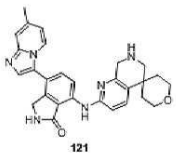

116

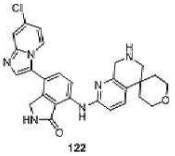

117

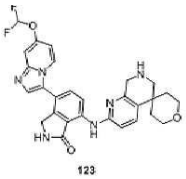

118

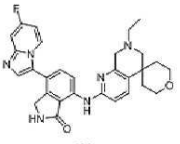

119

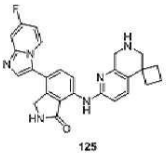

120

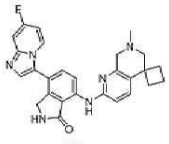

121

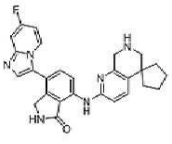

122

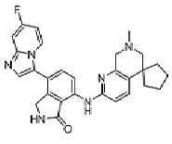

123

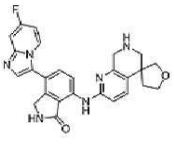

124

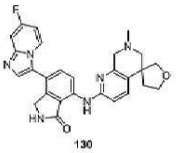

125

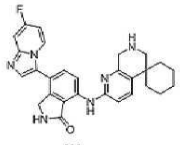

126

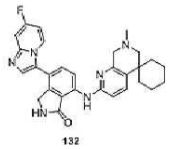

127

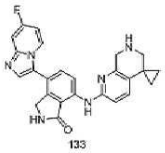

128

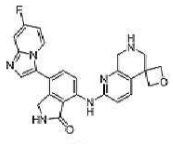

129

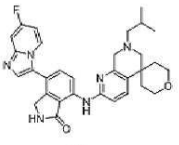

130

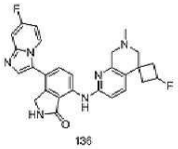

131

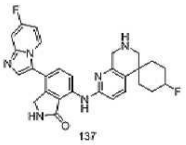

132

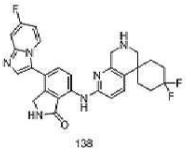

133

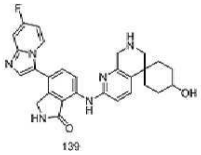

134

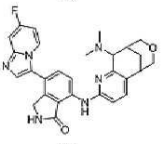

135

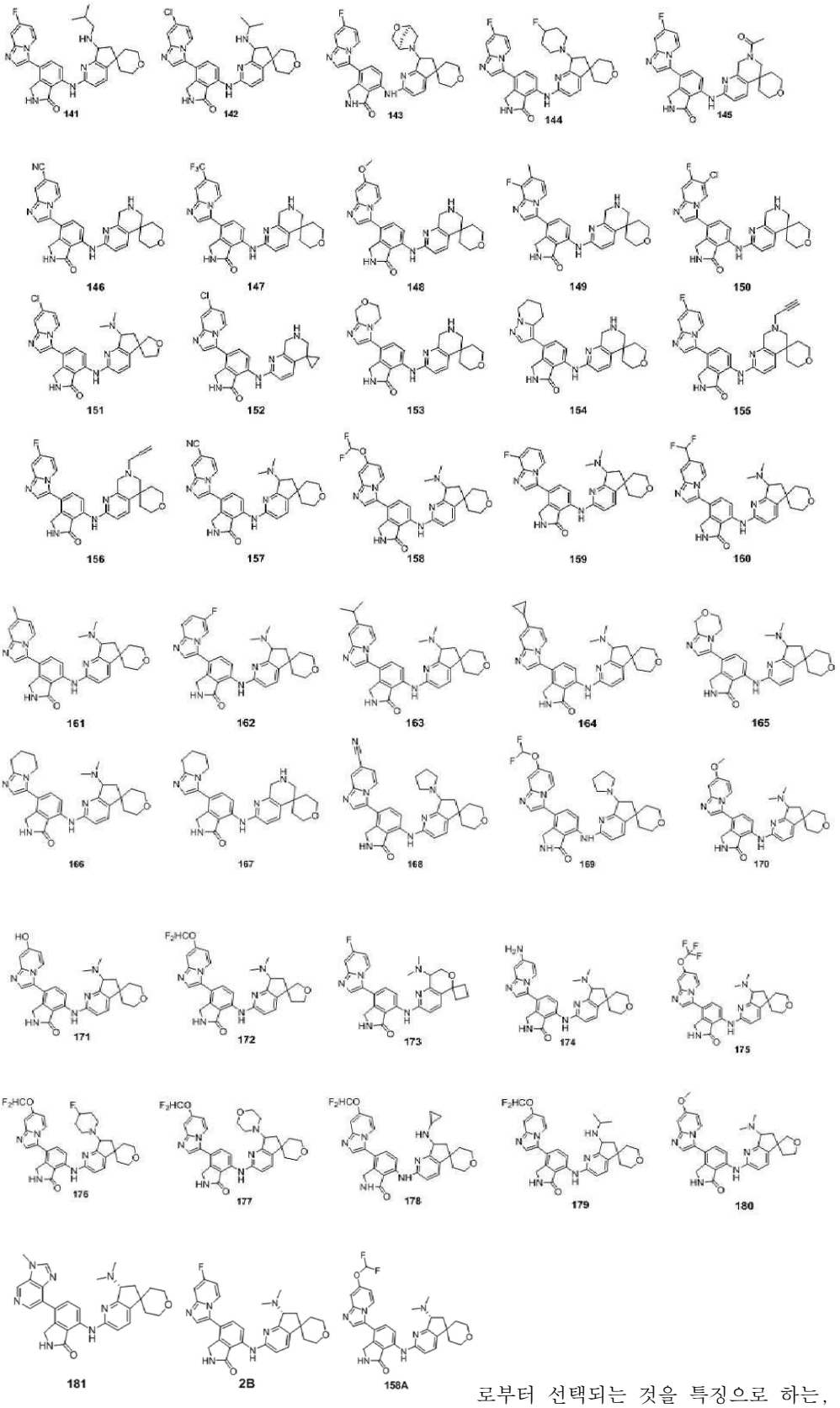

136


137


138


139


140

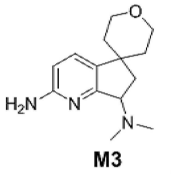
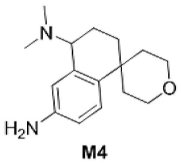
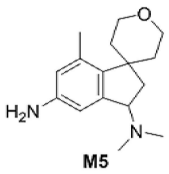
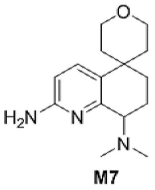
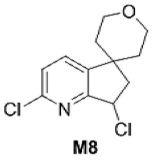
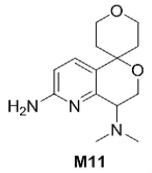
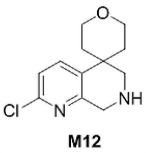
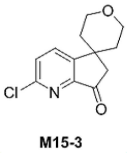
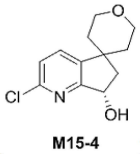
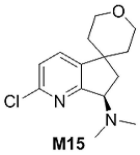


로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염.

청구항 32

제1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물, 또는 약용염 합성에 있어서,

중간체 화합물은,


M3 ,

M4 ,

M5 ,

M7 ,

M8 ,

M11 ,

M12 ,

M15-3 ,

M15-4 또는

M15 부터 선택되는, 합성.

청구항 33

약물 조성물에 있어서,

치료적 유효량의 제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물, 또는 약용염을 함유하는 것을 특징으로 하는, 약물 조성물.

청구항 34

제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약용염 또는 제 32 항에 따른 약물 조성물이 약물 제조에서의 응용.

청구항 35

제 33 항에 있어서,

상기 약물 제조는 암증의 치료 및/또는 예방을 위한 약물을 제조하는 것을 특징으로 하는, 약물 제조에서의 응용.

청구항 36

제 33 항 또는 제 34 항에 있어서,

상기 약물 제조는 HPK1에 의해 매개하는 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 약물을 제조하는 것을 특징으로 하는, 약물 제조에서의 응용.

청구항 37

제 33 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암증 또는 질병은 유방암, 다발성 골수종, 방광암, 자궁내막암, 위암, 자궁경부암, 횡문근육종, 비소세포성 폐암, 소세포성 폐암, 다형성 폐암, 난소암, 식도암, 흑색종, 결장직장암, 간세포종, 두경부종양, 간담관세포암, 골수형성이상증후군, 악성 교모세포종, 전립선암, 갑상선암, 슈반세포종, 폐편평상피세포암, 태선양각화증, 윤활막 육종, 피부암, 췌장암, 고환암 또는 지방육종으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약물 제조에서의 응용.

청구항 38

질병의 치료 및/또는 예방 방법에 있어서,

치료 대상에게 치료적 유효량의 제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약용염 또는 제 32 항에 따른 약물 조성물을 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는, 질병의 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 39

제 37 항에 있어서,

치료 및/또는 예방할 상기 질병은 암증인 것을 특징으로 하는, 질병의 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 40

제 37 항 또는 제 38 항에 있어서,

치료 및/또는 예방할 상기 질병은 HPK1에 의해 매개하는 질병인 것을 특징으로 하는, 질병의 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 41

제 37 항 또는 제 38 항에 있어서,

상기 암증 또는 질병은 유방암, 다발성 골수종, 방광암, 자궁내막암, 위암, 자궁경부암, 횡문근육종, 비소세포성 폐암, 소세포성 폐암, 다형성 폐암, 난소암, 식도암, 흑색종, 결장직장암, 간세포종, 두경부종양, 간담관세포암, 골수형성이상증후군, 악성 교모세포종, 전립선암, 갑상선암, 슈반세포종, 폐편평상피세포암, 태선양각화증, 윤활막 육종, 피부암, 췌장암, 고환암 또는 지방육종으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 질병의 치료 및/또는 예방 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 의약품 기술분야에 관한 것이고, 구체적으로 식(I)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염, 및 이의 제조 방법, 해당 화합물을 함유하는 약물 조성물, 및 이의 암증 치료 약물로서의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

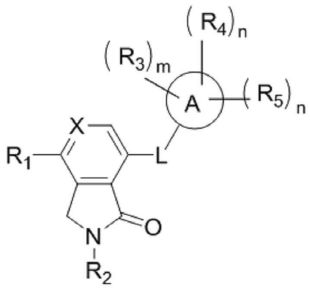
[0002] 미토겐 활성화 단백질 키나아제키나아제키나아제키나아제1(mitogen-activated protein kinase kinase kinase kinase 1, MAP4K1)라고도 칭하는 조혈모세포 키나아제1(HPK1)은, 세린/트레오닌 키나아제 서브패밀리 Ste20 중의 일원이고, 이의 패밀리 구성원은 MAP4K2(GCK), MAP4K3(GLK), MAP4K4(HGK), MAP4K5(KHS) 및 MAP4K6(MINK)를 더 포함한다. HPK1은 B세포, T세포, 수지상 세포의 활성화 반응의 음성 조절자로서, 이의 발현을 억제하면, 표적화된 생체 항종양 면역력을 향상시킬 수 있고, 이는 주로 T세포, B세포, 수지상 세포, 대식세포, 비만세포, 호중구성 세포 등과 같은 조혈 세포에서 발현된다.

[0003] T세포에서, HPK1은 TCR신호 전달 경로를 통해 T세포의 활성화를 조절하는 면에서 작용을 일으킨다. TCR가 활성화된 후, HPK1은 T세포 수용체 단백질과 인터랙션하고, 티로신 키나아제 Zap70과 Lck에 의해 인산화되는 동시에, SLP-76수용체 단백질을 인산화시켜, TCR신호에 대해 음성 조절을 실행함으로써, T세포의 활성화와 증식을 억제한다. 연구에 따르면, HPK1은 MAKP신호 전달 경로, Fas가 유도하는 세포 사멸 경로 및 NF-κB신호 전달 경로를 포함하는 다양한 신호 캐스케이드 반응에 참여할 수 있음을 발견한다. 또한, HPK1은 AP-1을 억제할 수도 있는데, AP-1은 종양의 형성과 발전에서 세포의 증식을 촉진하고, 분화를 억제하며, 종양 세포 침입 및 전이 등의 면에서 역할을 발휘하도록 촉진한다.

[0004] 따라서, HPK1을 표적하는 약물은 현재 약물 연구 개발의 초점 영역 중의 하나로 되었고, 이미 임상 단계에 들어선 품종도 있다. 그러나, 현재 조혈모세포 키나아제(HPK1) 표적 스팟(target spot)에 대한 출시 약물은 아직 없다. 본 발명은 신형 구조의 소분자 HPK1억제제를 제공하되, 상기 소분자 HPK1억제제는 양호한 항종양 활성을 가진다.

발명의 내용

[0005] 본 발명은 일반식(I)에 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염을 제공하는 바,



(I)

[0006]

[0007] 여기서,

[0008] 고리 A는 C_{5-14}비카르보사이클릴기, 5-14원 비헤테로사이클릴기, C_{10-18}비사이클릭아릴기 또는 10-18원 비헤테로아릴기로부터 선택되고;

[0009] L은 결합, NH, O 또는 S로부터 선택되며;

[0010] R_1은 H, 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기로부터 선택되고, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시알킬기, C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_a로 치환되며; R_a는 독립적으로 H, 하이드록시기, 시아노기, 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌$-OR_b$, $-OC(=O)C_{1-6}$알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌$-SR_b$, $-C_{0-3}$알킬렌$-N(R_b)_2$, $-C_{0-3}$알킬렌$-S(=O)R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌$-S(=O)_2R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌$-SR_b$, $-C_{0-3}$알킬렌$-S(R_b)_5$, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)OR_b$, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)N(R_b)_2$, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-C_{0-3}$알킬렌$-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌-(3-14원 헤테로사이클릴기), $-C_{0-3}$알킬렌$-C_{6-18}$아릴기 또는 $-C_{0-3}$알킬렌-(5-18원 헤테로아릴기)로부터 선택되고, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-C_{0-3}$알킬렌$-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌-(3-14원 헤테로사이클릴기), $-C_{0-3}$알킬렌$-C_{6-18}$아릴기 또는 $-C_{0-3}$알킬렌-(5-18원 헤테로아릴기)는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_b로 치환되며, 각각의 R_b는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시기, 시아노기, C_{1-6}알킬기, $-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$알콕시기, C_{3-6}사이클로알킬기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기이고;

[0011] R_2는 H, C_{1-6}알킬기 또는 할로겐화알킬기로부터 선택되며;

[0012] R_3은 H, 할로겐, 시아노기, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{6-18}$아릴기 또는 $-(CH_2)_{0-3}$-5-18원 헤테로아릴기로부터 선택되고, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{6-18}$아릴기 또는 $-(CH_2)_{0-3}$-5-18원 헤테로아릴기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_c로 치환되며;

[0013] R_c는 독립적으로 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, 할로겐화알킬기, 시아노기, 아미노기, 니트로기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)N(R_b)_2$, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, $-O(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$사이클로알킬기, $-O(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 및 5-18원 헤테로아릴기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0014] R_4 또는 R_5는 각각 독립적으로 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시알킬기, $-(CH_2)_{1-3}N(R_b)_2$, C_{2-6}알케닐기, C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기로부터 선택되고, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시알킬기, $-(CH_2)_{1-3}N(R_b)_2$, C_{2-6}알케닐기, C_{3-14}

사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_d로 치환되며;

[0015] R_4 또는 R_5는 각각 독립적으로 A고리에 직접 결합되는 원자와 함께 C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기를 형성하고, 상기 C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_d로 치환되며; 또는

[0016] R_4와 R_5는 A고리에 결합되는 원자와 함께 C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기를 형성하고, 상기 C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_d로 치환되며;

[0017] R_d는 H, 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{3-6}사이클로알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, 시아노기, 아미노기, 니트로기, 하이드록시기 또는 하이드록시알킬기로부터 선택되고;

[0018] X는 CR_6 또는 N로부터 선택되며;

[0019] R_6은 H, 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{3-6}사이클로알킬기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기로부터 선택되고;

[0020] m은 0, 1,2, 3 또는 4로부터 선택된다.

[0021] n은 0, 1 또는 2로부터 선택된다.

[0022] 일부 실시 형태에서, 식(I) 중의 R_3은 H, 할로겐, 시아노기, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{6-18}$아릴기 또는 $-(CH_2)_{0-3}$-5-18원 헤테로아릴기로부터 선택되고, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시알킬기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{6-18}$아릴기 또는 $-(CH_2)_{0-3}$-5-18원 헤테로아릴기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_c로 치환되며;

[0023] 상기 R_c는 독립적으로 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 시아노기, 아미노기, 니트로기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)N(R_b)_2$, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, $-O(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$사이클로알킬기, $-O(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 및 5-18원 헤테로아릴기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0024] 일부 실시 형태에서, 식(I) 중의 각각의 R_b는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시기, 시아노기, C_{1-6}알킬기, C_{3-6}사이클로알킬기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기이며;

[0025] 상기 R_3은 H, 할로겐, 시아노기, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{6-18}$아릴기 또는 $-(CH_2)_{0-3}$-5-18원 헤테로아릴기로부터 선택되고, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시알킬기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{6-18}$아릴기 또는 $-(CH_2)_{0-3}$-5-18원 헤테로아릴기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_c로 치환되며;

[0026] 상기 R_c는 독립적으로 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 시아노기, 아미노기, 니트로기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)N(R_b)_2$, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, $-O(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$사이클로알킬기, $-O(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 및 5-18원 헤테로아릴기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0027] n은 1 또는 2로부터 선택된다.

[0028] 일부 실시 형태에서, 식(I) 중의 각각의 R_b는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시기, 시아노기, C_{1-6}알킬기, C_{3-}

$_6$사이클로알킬기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기이고;

[0029] 상기 R_3은 H, 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{6-18}$아릴기 또는 $-(CH_2)_{0-3}$-5-18원 헤테로아릴기로부터 선택되고, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시알킬기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{6-18}$아릴기 또는 $-(CH_2)_{0-3}$-5-18원 헤테로아릴기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_c로 치환되며;

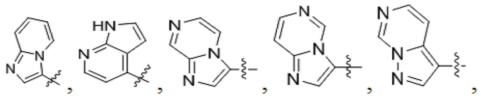
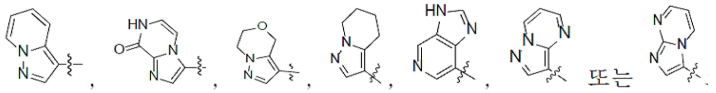
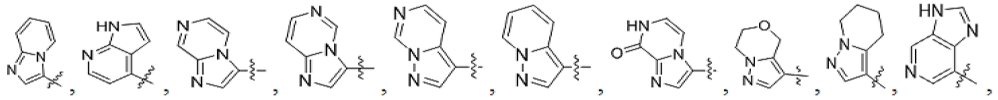
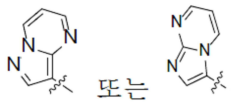
[0030] 상기 R_c는 독립적으로 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 시아노기, 아미노기, 니트로기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)N(R_b)_2$, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, $-O(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$사이클로알킬기, $-O(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 및 5-18원 헤테로아릴기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0031] 상기 n은 1 또는 2로부터 선택된다.

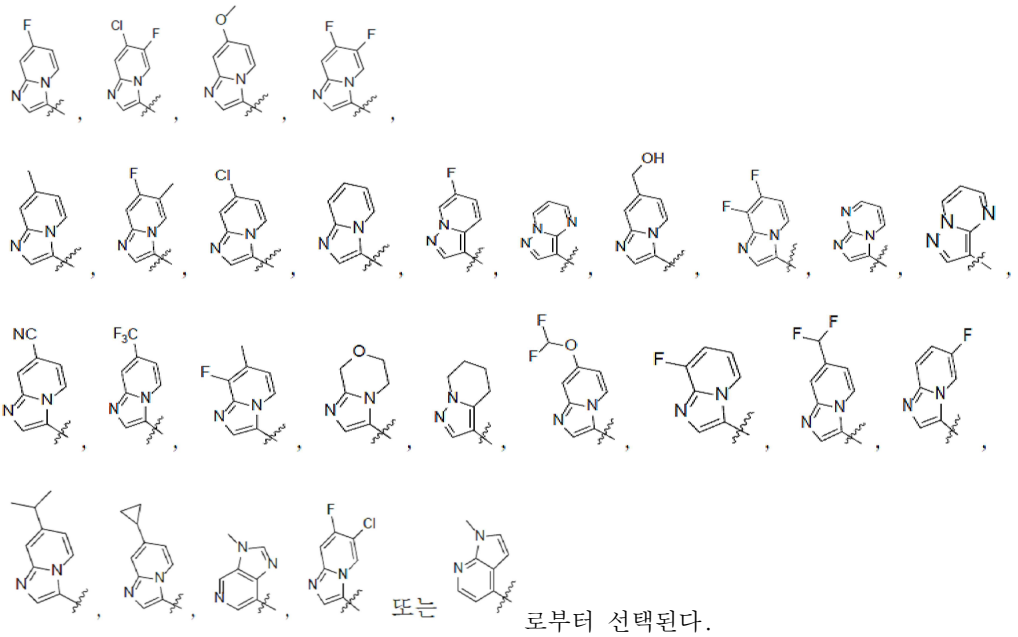
[0032] 일부 실시 형태에서, 식(I) 중의 R_4 또는 R_5는 각각 독립적으로 A고리에 직접 결합되는 원자와 함께 C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기를 형성하고, 상기 C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_d로 치환되며; 상기 R_d는 H, 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{3-6}사이클로알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, 시아노기, 아미노기, 니트로기, 하이드록시기 또는 하이드록시알킬기로부터 선택된다.

[0033] 일부 실시 형태에서, 식(I) 중의 L는 결합 또는 NH로부터 선택되고, 바람직하게는 NH이다.

[0034] 일부 실시 형태에서, 식(I) 중의 R_1은 C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기로부터 선택되고, 상기 C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_a로 치환되며; R_a는 독립적으로 H, 하이드록시기, 시아노기, 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌$-OR_b$, $-OC(=O)C_{1-6}$알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌$-N(R_b)_2$, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)OR_b$, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)N(R_b)_2$, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기로부터 선택되고; 각각의 R_b는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시기, 시아노기, C_{1-6}알킬기, $-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$알콕시기, C_{3-6}사이클로알킬기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기이다.

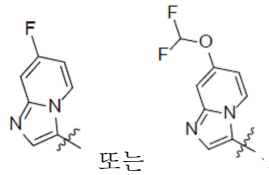
[0035] 일부 실시 형태에서, 식(I) 중의 R_1은 ,  또는 로부터 선택되고, 상기  또는 는 진일보하여 하나 이상의 R_a로 치환되며; R_a는 독립적으로 H, 하이드록시기, 시아노기, 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌$-OR_b$, $-OC(=O)C_{1-6}$알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌$-N(R_b)_2$, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)OR_b$, $-C_{0-3}$알킬렌$-C(=O)N(R_b)_2$, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기로부터 선택되고; 각각의 R_b는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시기, 시아노기, C_{1-6}알킬기, $-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$알콕시기, C_{3-6}사이클로알킬기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기이다.

[0036] 일부 실시 형태에서, 식(I) 중의 R_1은



로부터 선택된다.

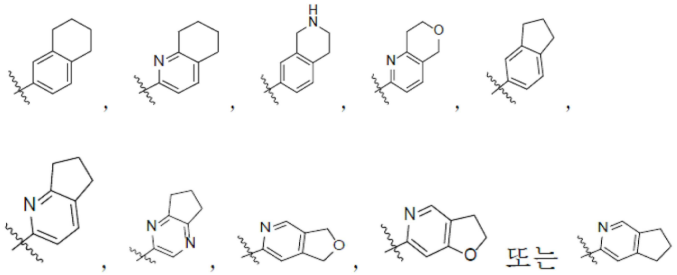
[0037] 일부 실시 형태에서, 식(I) 중의 R_1은



로부터 선택된다.

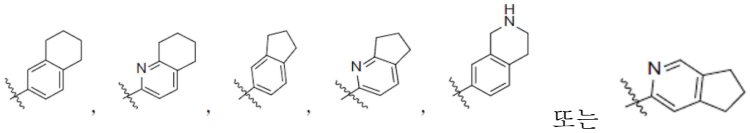
[0038] 일부 실시 형태에서, 식(I) 중의 R_2는 바람직하게는 H이다.

[0039] 일부 실시 형태에서, 식(I) 중의 고리 A는 C_{8-10}비카르보사이클릴기, 8-10원 비헤테로사이클로알킬기, C_{10-12}비사이클릭아릴기 또는 10-12원 비헤테로아릴기로부터 선택되고, 바람직하게는



로부터 선택된다.

[0040] 일부 실시 형태에서, 식(I) 중의 고리 A는 C_{8-10}비카르보사이클릴기, 8-10원 비헤테로사이클로알킬기, C_{10-12}비사이클릭아릴기 또는 10-12원 비헤테로아릴기로부터 선택되고, 바람직하게는



로부터 선택된다.

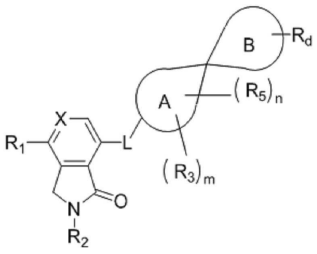
[0041] 일부 실시 형태에서, 식(I) 중의 R_3은 H, 할로겐, 시아노기, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기 또는 $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$로부터 선택되고, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, 할로겐화알킬기, 하이드록시알킬기, C_{2-6}알케닐기 또는 C_{2-6}알키닐기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_c로 치환되며; 상기 R_c는 독립적으로 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 시아노기, 아미노기, 니트로기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기,

$-C_{0-3}$알킬렌-C(=O)R_b, $-C_{0-3}$알킬렌-C(=O)N(R_b)$_2$, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, $-O(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$사이클로알킬기, $-O(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 및 5-18원 헤테로아릴기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; 각각의 R_b는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시기, 시아노기, C_{1-6}알킬기, $-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$알콕시기, C_{3-6}사이클로알킬기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기이다.

[0042] 일부 실시 형태에서, 식(I) 중의 R_3은 H, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, 시아노기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기 또는 C_{1-6}알킬기이고, 상기 각각의 R_b는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시기, 시아노기, C_{1-6}알킬기, C_{3-6}사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$알콕시기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기이다.

[0043] 일부 실시 형태에서, 식(I) 중의 R_4는 A고리에 직접 결합되는 원자와 C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기를 형성한다.

[0044] 일부 실시 형태에서, 식(I)은 식(IA)로부터 선택되고,



(IA)

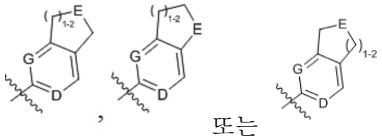
[0045]

[0046] 여기서,

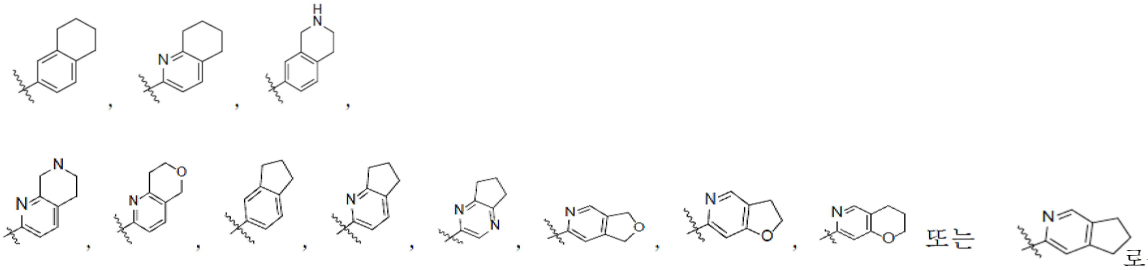
[0047] 상기 고리 B는 C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클로알킬기, C_{6-18}아릴기 또는 6-18원 헤테로아릴기로부터 선택되고;

[0048] 상기 R_1, R_2, R_3, R_5, X, L, A고리, R_d, m, n의 정의는 식(I)에 기재된 것과 같다.

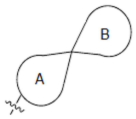
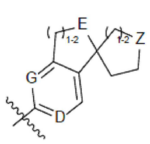
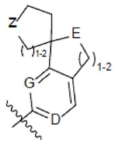
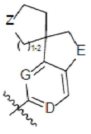
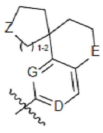
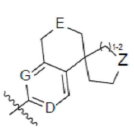
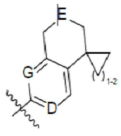
[0049] 일부 실시 형태에서, 식(IA) 중의 고리 A는 C_{8-10}비카르보사이클릴기, 8-10원 비헤테로사이클로알킬기, C_{10-12}비사이클릭아릴기 또는 10-12원 비헤테로아릴기로부터 선택된다.

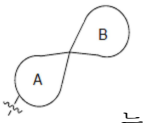
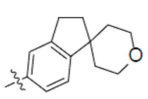
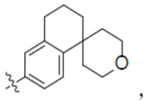
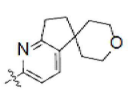
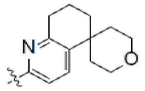
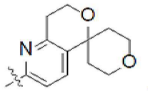
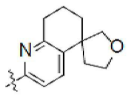
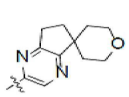
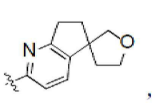
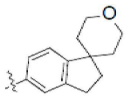
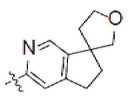
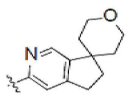
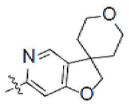
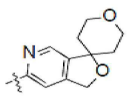
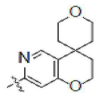
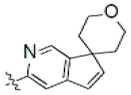
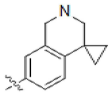
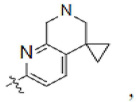
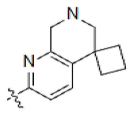
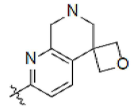
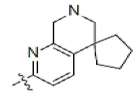
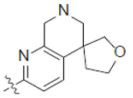
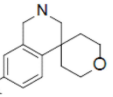
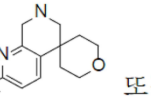
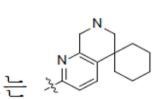
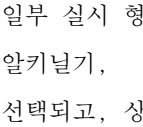
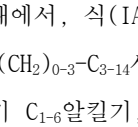
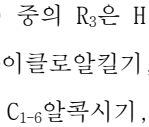
[0050] 일부 실시 형태에서, 식(IA) 중의 고리 A는  로부터 선택되고, 상기 D, E, G는 각각 독립적으로 C, N 또는 O로부터 선택된다.

[0051] 일부 실시 형태에서, 식(IA) 중의 고리 A는



로부터 선택된다.

[0052] 일부 실시 형태에서, 식(IA) 중의  는  ,  ,  ,   또는  로부터 선택되고, 상기 D, E, G, Z는 독립적으로 C, N 또는 O로부터 선택된다.

[0053] 일부 실시 형태에서, 식(IA) 중의  는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , ,  ,  ,  또는 로부터 선택된다.

[0054] 일부 실시 형태에서, 식(IA) 중의 R_3은 H, 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기 또는 $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$로부터 선택되고, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, $-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, 할로겐화알킬기 또는 하이드록시알킬기는 임의로 진일보하여 하나 이상의 R_c로 치환되며;

[0055] R_c는 독립적으로 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로겐화알킬기, 시아노기, 아미노기, 니트로기, 하이드록시기, 하이드록시알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)N(R_b)_2$, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, $O(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$사이클로알킬기, $-O(CH_2)_{0-3}$-3-14원 헤테로사이클릴기, C_{3-14}사이클로알킬기, 3-14원 헤테로사이클릴기, C_{6-18}아릴기 및 5-18원 헤테로아릴기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 각각의 R_b는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시기, 시아노기, C_{1-6}알킬기, $-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$알콕시기, C_{3-6}사이클로알킬기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기이고;

[0056] m은 0, 1, 2 또는 3으로부터 선택된다.

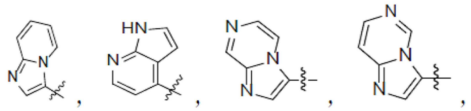
[0057] 일부 실시 형태에서, 식(IA) 중의 R_3은 H, $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$, 시아노기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-(CH_2)_{0-3}$-3-14

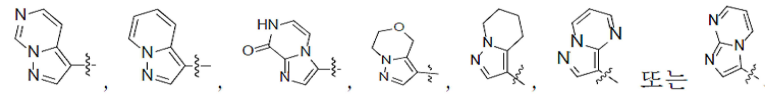
원 헤테로사이클릴기 또는 C_{1-6}알킬기이고, 상기 각각의 R_b는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시기, 시아노기, C_{1-6}알킬기, C_{3-6}사이클로알킬기, $-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$알콕시기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기이다.

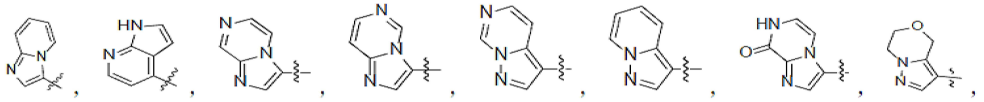
[0058] 일부 실시 형태에서, 식(IA) 중의 R_5는 C_{1-6}알킬기로부터 선택되고, 상기 n은 0 또는 1이다.

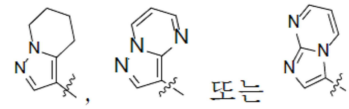
[0059] 일부 실시 형태에서, 식(IA) 중의 L는 NH이다.

[0060] 일부 실시 형태에서, 식(IA) 중의 R_1은





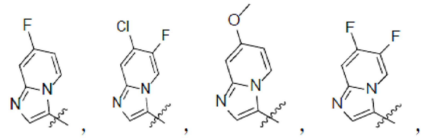


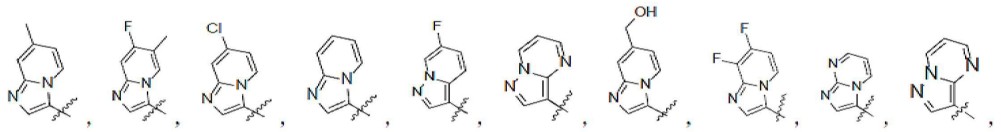


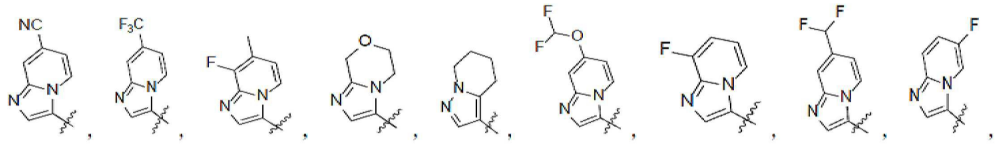
또는

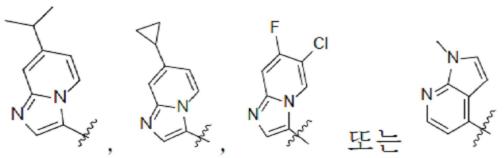
는 진일보하여 하나 이상의 R_a로 치환되며; R_a는 독립적으로 H, 하이드록시기, 시아노기, 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌-OR_b, $-OC(=O)C_{1-6}$알킬기, $-C_{0-3}$알킬렌-$N(R_b)_2$, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)R_b$, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)OR_b$, $-C_{0-3}$알킬렌-$C(=O)N(R_b)_2$, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기로부터 선택되고, 각각의 R_b는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시기, 시아노기, C_{1-6}알킬기, $-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$알콕시기, C_{3-6}사이클로알킬기 또는 C_{1-6}할로겐화알킬기이다.

[0061] 일부 실시 형태에서, 식(IA) 중의 R_1은





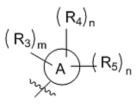
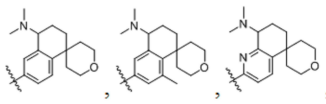


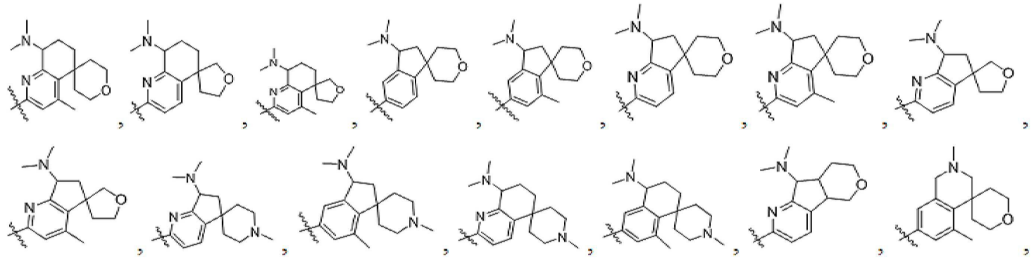


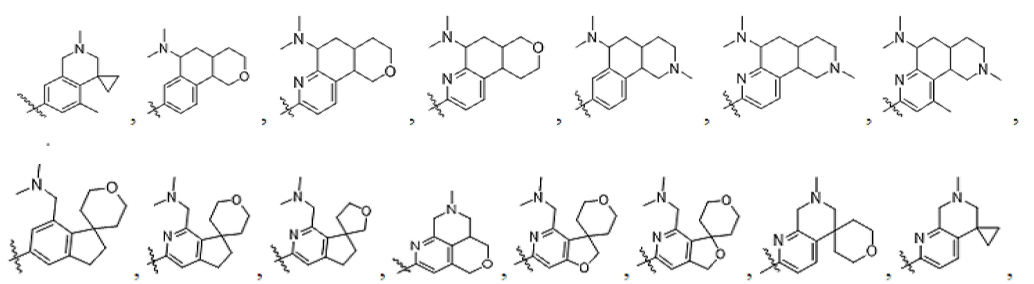
또는

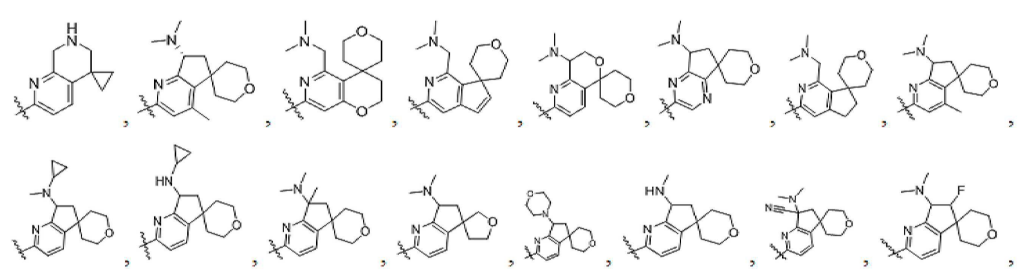
로부터 선택된다.

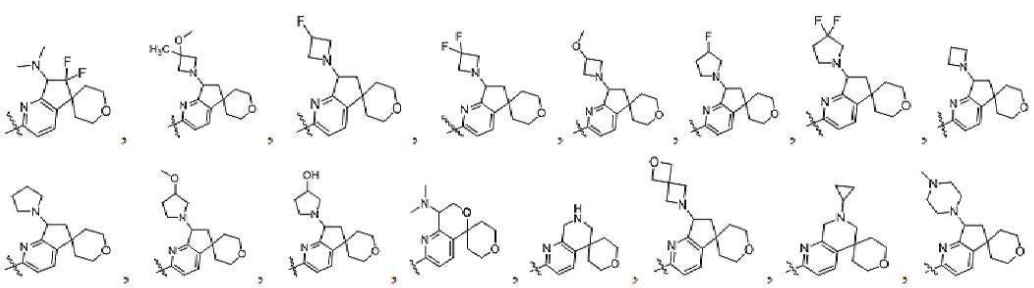
[0062] 일부 실시 형태에서, 식(IA) 중의 R_2는 H이다.

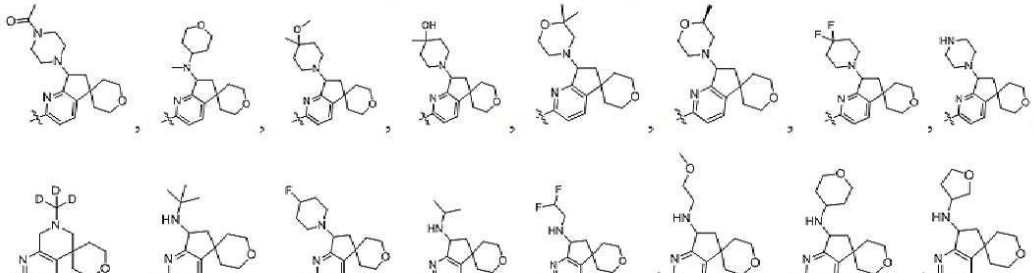
[0063] 일부 실시 형태에서, 식(I) 중의  는 

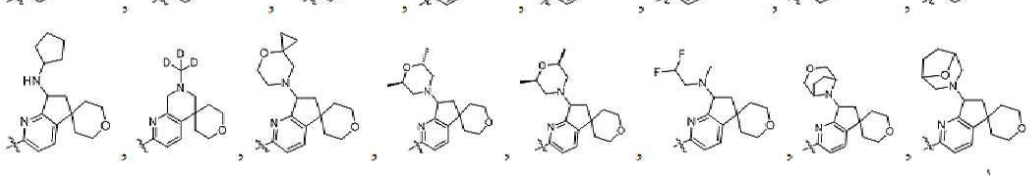
[0064] 

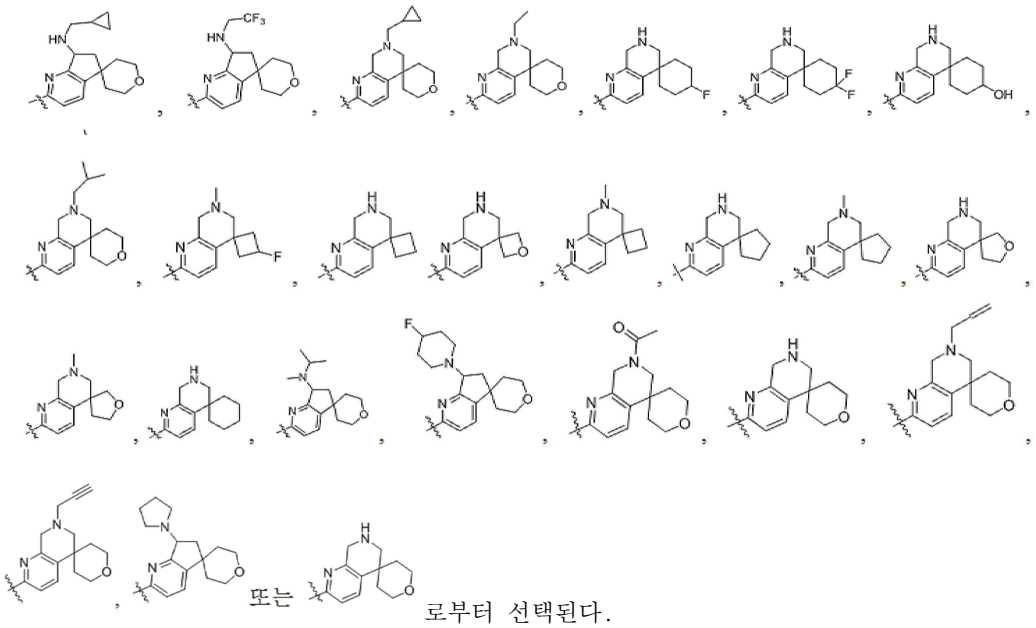








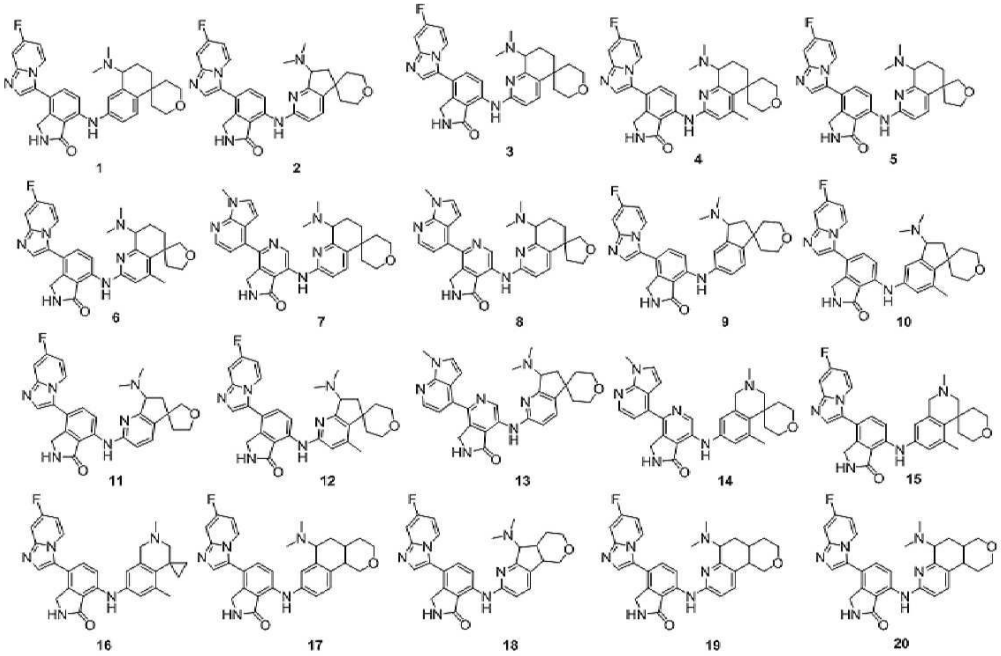




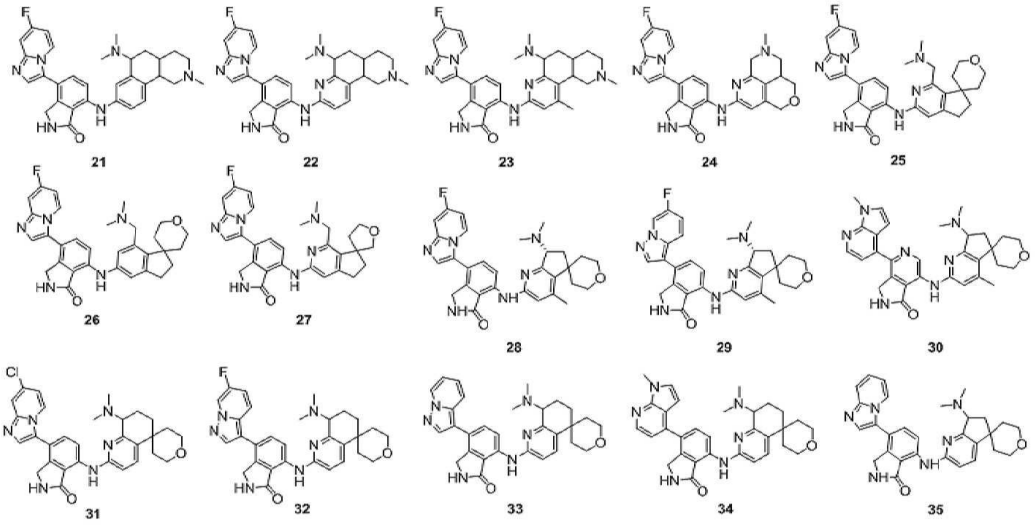
또는

로부터 선택된다.

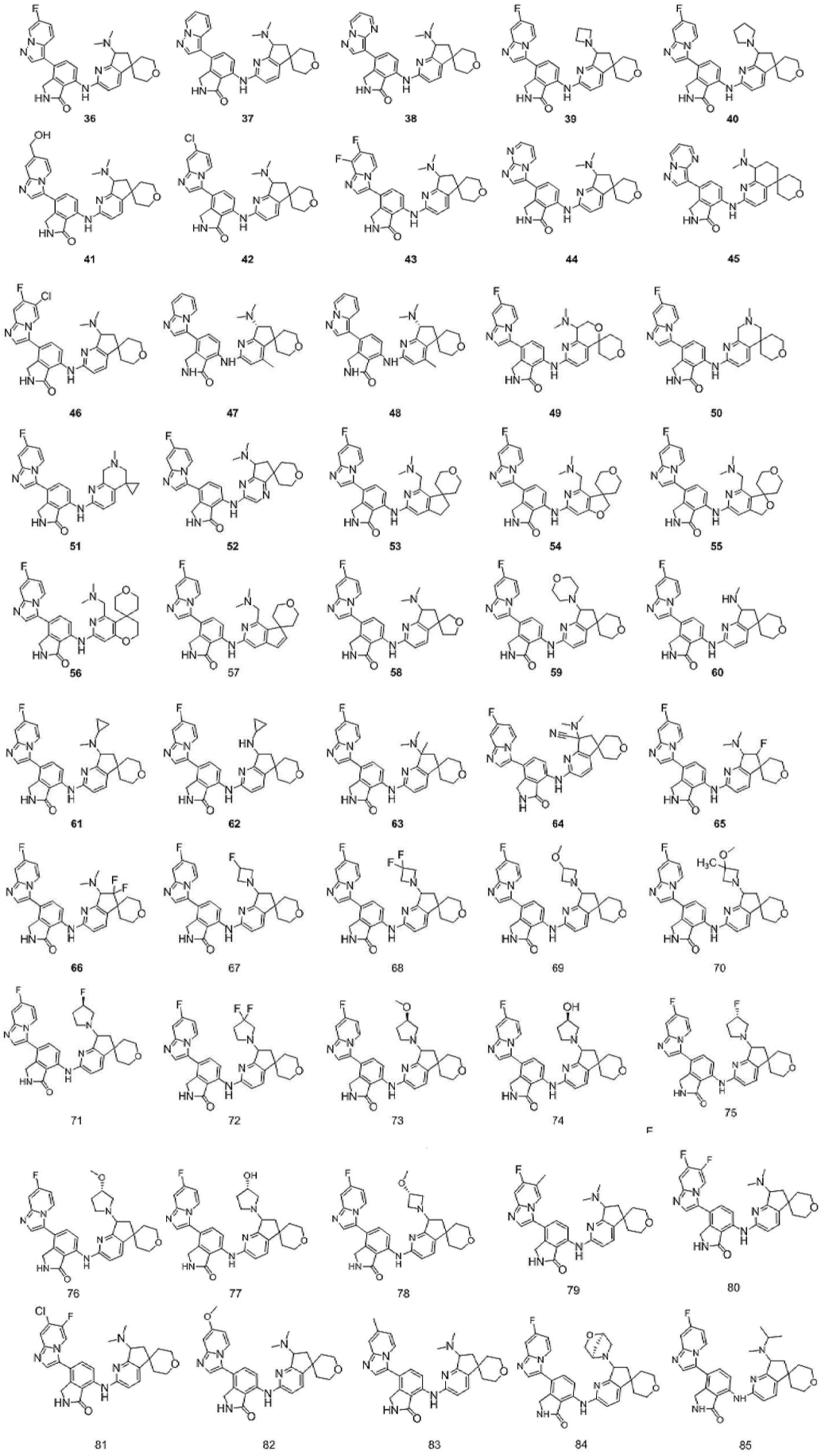
[0065] 일부 실시 형태에서, 식(I)은,

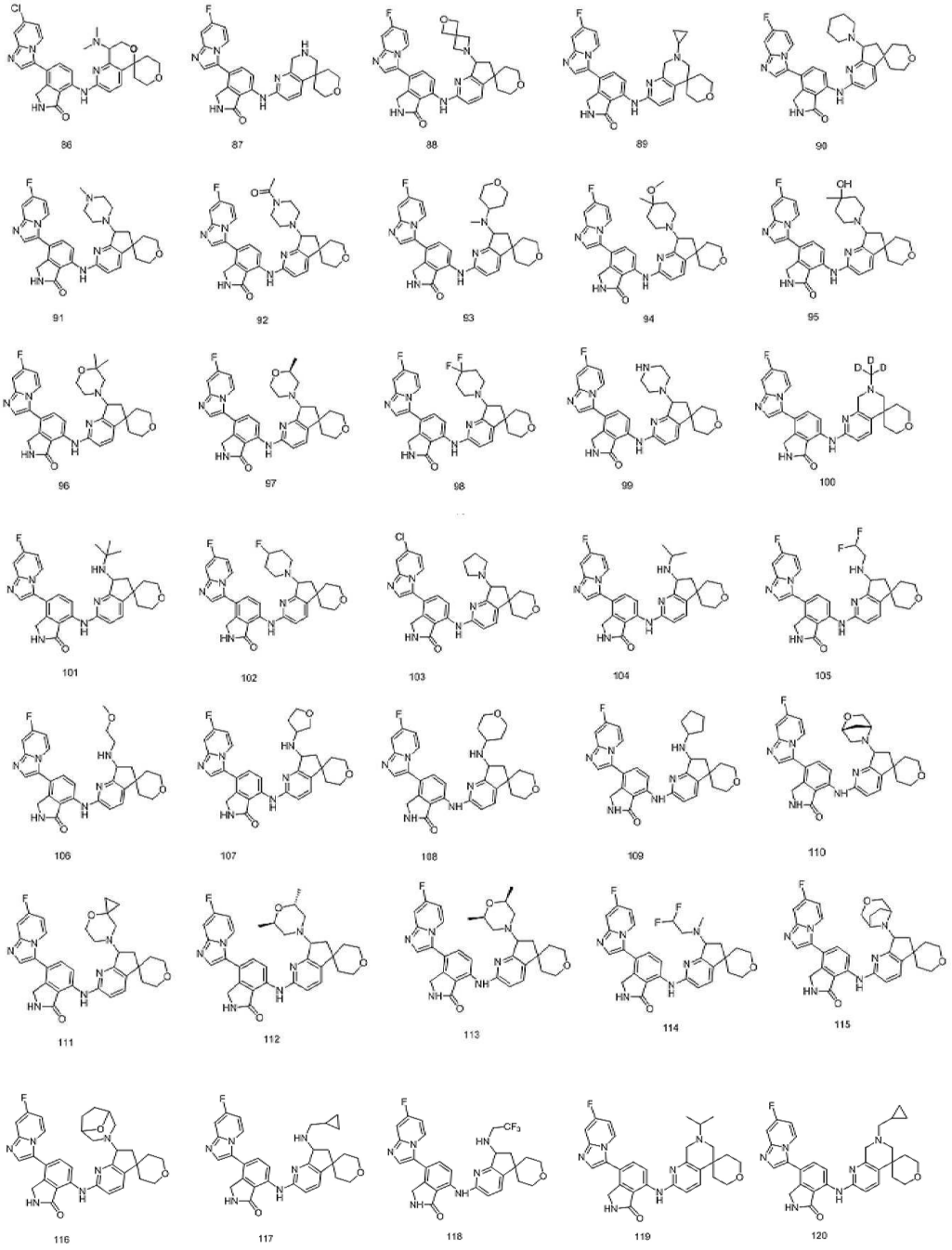


[0066]



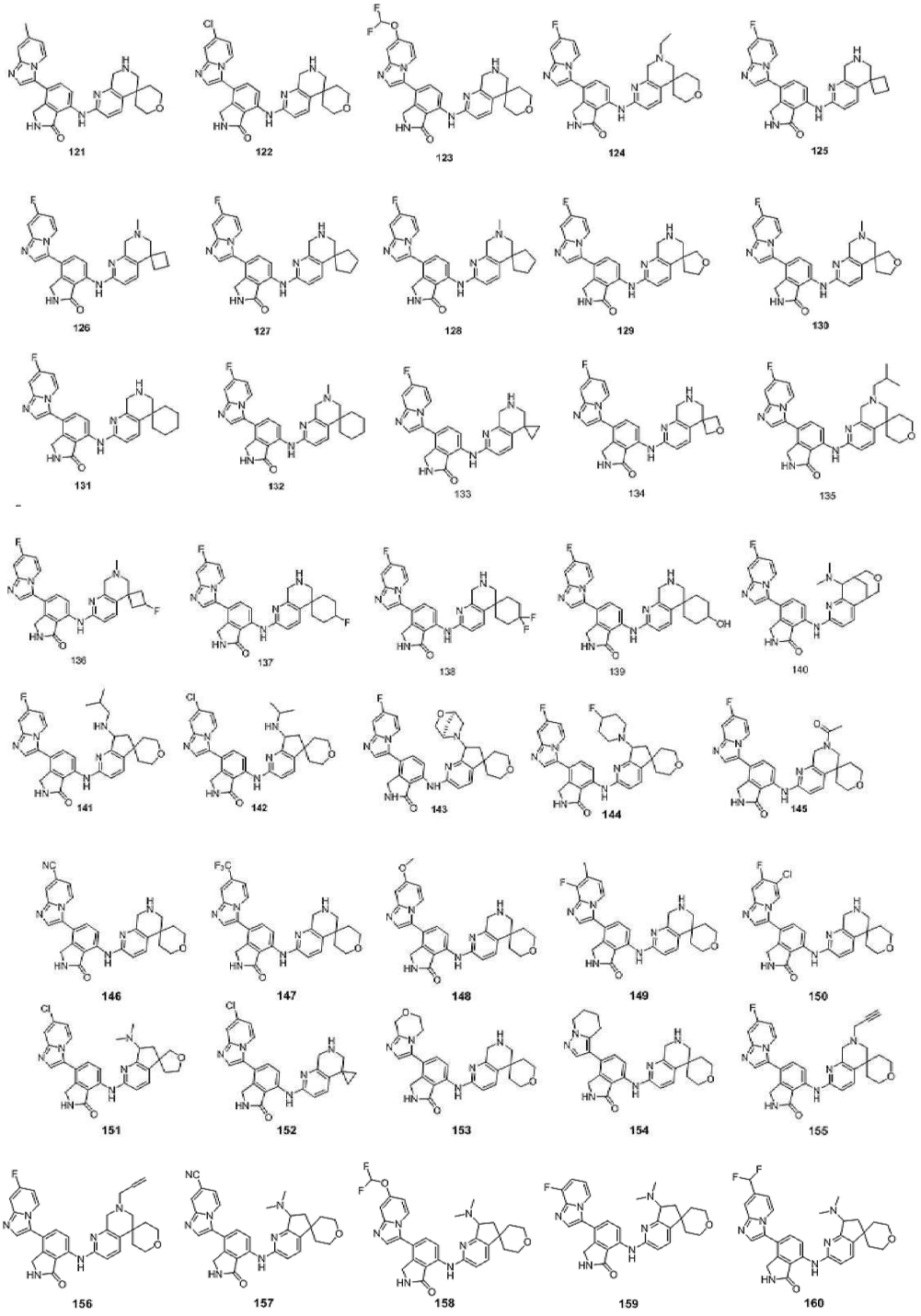
[0067]

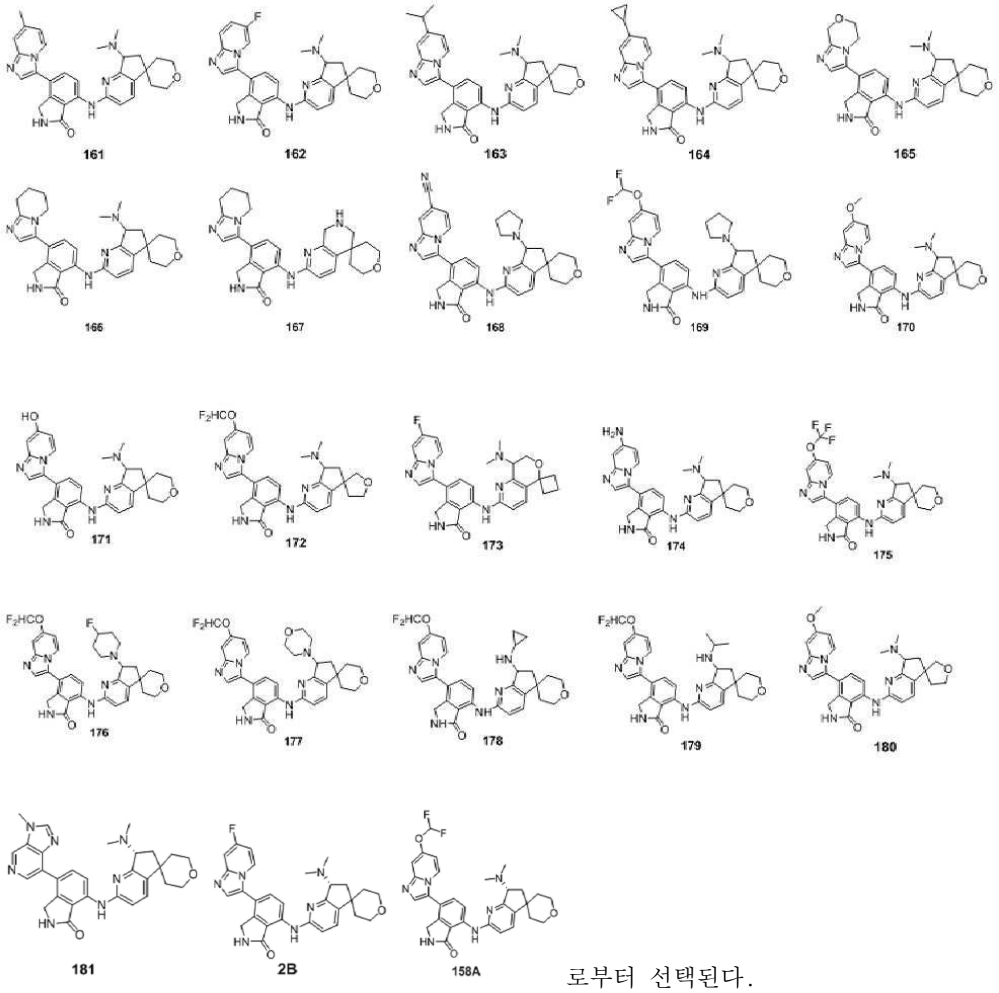

36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85


86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120

[0068]

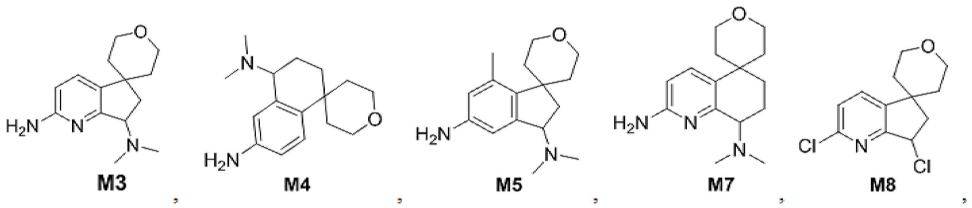
[0069]

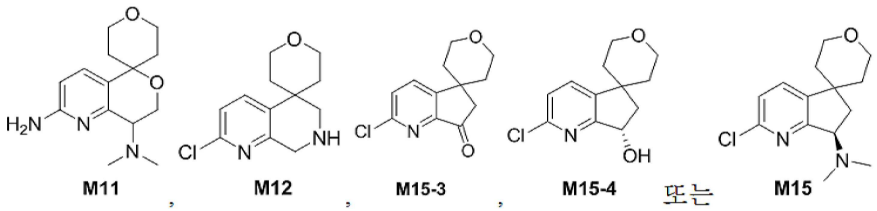

121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160



[0070] 로부터 선택된다.

[0071] 다른 일 측면에서, 본 발명은 식(I)에 따른 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물, 또는 약용염 합성을 제공하는 바, 중간체 화합물은,

[0072] 



로부터 선택된다.

[0073] 본 발명의 화합물은 HPK1 단백질의 기능을 효과적으로 억제하고, T 세포에서 IL2, IFNγ 등의 사이토카인의 분비를 유도하며, 면역체계를 활성화시킬 수 있다. 한편, 이러한 화합물은 다양한 속(genus)의 동물 모델에서 경구 흡수가 우수하고, 마우스 종양 모델에서 종양 세포의 성장을 현저히 억제할 수 있으며, 약물 효능은 현재 임상 단계에 있는 HPK1 억제제보다 훨씬 높다. 그리고, 본 발명의 화합물은 선택성이 강하고, 독성이 낮으며, 안전성 창(safety window)이 큰 장점을 갖고 있어 향후 더 좋은 임상적 약물 효능을 달성할 것으로 기대된다.

[0074] 본 발명은 약물 조성물을 더 제공하는 바, 여기서, 상기 약물 조성물은 치료적 유효량의 적어도 1종의 식(I)에 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염을 포함한다.

[0075] 본 발명은 구조식(I)로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 중수소화물 또는 약용염, 또는

이의 약물 조성물이 약물 제조에서의 응용을 제공한다.

[0076] 본 발명은 상기 응용의 바람직한 기술 방안을 더 제공한다.

[0077] 바람직하게는, 상기 응용은 암증 치료 및/또는 예방을 위한 약물 제조에서의 응용이다.

[0078] 바람직하게는, 상기 응용은 HPK1에 의해 매개하는 질병을 치료하기 위한 약물 제조에서의 응용이다. 바람직하게는, 상기 질병은 암증이다.

[0079] 바람직하게는, 상기 암증은 유방암, 다발성 골수종, 방광암, 자궁내막암, 위암, 자궁경부암, 횡문근육종, 비소세포성 폐암, 소세포성 폐암, 다형성 폐암, 난소암, 식도암, 흑색종, 결장직장암, 간세포종, 두경부종양, 간담관세포암, 골수형성이상증후군, 악성 교모세포종, 전립선암, 갑상선암, 슈반세포종(Schwann cell tumor), 폐편평상피세포암, 태선양각화증, 윤활막 육종, 피부암, 췌장암, 고환암 또는 지방육종으로부터 선택된다.

[0080] 본 발명은 질병의 치료 및/또는 예방 방법을 더 제공하는 바, 상기 방법은 치료 대상에게 치료적 유효량의 적어도 어느 1종의 구조식(I)로 표시되는 화합물 또는 이를 함유하는 약물 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0081] 본 발명은 HPK1에 의해 매개하는 질병의 치료 및/또는 예방 방법을 더 제공하는 바, 상기 방법은 치료 대상에게 치료적 유효량의 적어도 어느 1종의 구조식(I)로 표시되는 화합물 또는 이를 함유하는 약물 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0082] 본 발명은 암증의 치료 방법을 더 제공하는 바, 상기 방법은 치료 대상에게 치료적 유효량의 적어도 어느 1종의 구조식(I)로 표시되는 화합물 또는 이를 함유하는 약물 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0083] 바람직하게는, 상기 방법에서, 상기 HPK1가 매개하는 질병은 암증이다.

[0084] 바람직하게는, 상기 방법에서, 상기 암증은 유방암, 다발성 골수종, 방광암, 자궁내막암, 위암, 자궁경부암, 횡문근육종, 비소세포성 폐암, 소세포성 폐암, 다형성 폐암, 난소암, 식도암, 흑색종, 결장직장암, 간세포종, 두경부종양, 간담관세포암, 골수형성이상증후군, 악성 교모세포종, 전립선암, 갑상선암, 슈반세포종, 폐편평상피세포암, 태선양각화증, 윤활막 육종, 피부암, 췌장암, 고환암 또는 지방육종으로부터 선택된다.

[0085] 달리 명시되지 않는 한, 상기 구조 일반식에 사용되는 일반적인 화학 용어는 일반적인 함의를 가진다.

[0086] 예를 들면, 달리 명시되지 않는 한, 본 발명에서 사용되는 용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

[0087] 본 발명에서, 달리 명시되지 않는 한, "알킬기"는 직쇄 또는 분지쇄의 1가 포화 알킬기를 포함한다. 예를 들면, 알킬기는 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기, 3-(2-메틸)부틸기, 2-펜틸기, 2-메틸부틸기, 네오펜틸기, n-헥실기, 2-헥실기, 2-메틸펜틸기 등을 포함한다. 마찬가지로, "C_{1-6}알킬기" 중의 "$_{1-6}$"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 형태로 배열되는 기이다.

[0088] "알콕시기"는 상기 직쇄 또는 분지쇄 알킬기의 옥시에테르 형태, 즉, -O-알킬기를 의미한다.

[0089] 용어 "알킬렌기"는 2가 알킬의 연결 기를 의미한다. 알킬렌기는 형태상, 두개의 C-H결합을 알킬렌기가 화합물의 나머지 부분과의 결합점으로 대체한 알칸을 의미한다. 유사하게, C_{1-3}알킬렌기 중의 "C_{1-3}"은 1, 2 또는 3개의 탄소 원자를 함유하는 알킬렌기를 의미하고, 상기 알킬렌기는 메틸렌기, 1,2-에틸렌기, 1,3-프로필렌기 또는 1,2-이소프로필렌기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0090] 용어 "할로겐화알킬기"는 하나 이상의 H가 할로겐 원자로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0091] 용어 "옥소" 또는 "옥소기"는 2가 치환기의 형태로 된 산소 원자를 의미하고, 이가 C에 연결되면 카르보닐기를 형성하고, 이가 헤테로 원자에 연결되면 설폭사이드기 또는 술폰기 또는 N-옥사이드기를 형성한다.

[0092] 본 발명에서, 달리 명시되지 않는 한, 용어 "방향 고리", "방향족 고리" 또는 "방향족 헤테로고리"는 방향족 특징((4n+2)개의 비편재화된 π 전자를 가지고, 여기서, n은 정수임)을 가진 다중 불포화 고리인 탄소고리 또는 헤테로고리이다.

[0093] 본 발명에서, 달리 명시되지 않는 한, 용어 "아릴기"는 미치환 또는 치환된 탄소 고리 원자를 포함하는 단일환 또는 축합환 아릴기를 의미한다. 바람직하게는 C_{6-18}아릴기이고, 더 바람직하게는 아릴기가 C_{6-10}의 단일환 또는

이환식 아릴기이다. 바람직하게는 페닐기, 나프틸기이다. 가장 바람직하게는 페닐기이다. 상기 아릴기 고리는 헤테로아릴기, 헤테로사이클릴기 또는 사이클로알킬기에 축합될 수 있고, 여기서, 모체 구조와 함께 결합된 고리는 아릴 고리이고, 이의 비제한적 예로는 벤조사이클로펜틸기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0094] 용어 "헤테로사이클릴기"는 적어도 하나의 헤테로고리를 함유하는 고리화 알킬기 또는 고리화 알케닐기를 가진 고리계를 의미하고, 상기 헤테로원자는 N, O 및/또는 S로부터 선택된다. 상기 헤테로사이클릴기는 단일환 또는 다환(예를 들면, 2, 3 또는 4개의 축합환, 스피로환, 가교환 등을 가짐)을 포함할 수 있다. 헤테로사이클릴기는 고리 형성 탄소원자 또는 고리 형성 헤테로원자를 통해 화합물의 기타 부분과 연결될 수 있다. 바람직하게는, 3-14원 헤테로사이클릴기이고, 3-14원 헤테로사이클릴기 중의 "3-14원"은 3-14개의 C, N, O 또는 S를 함유하는 고리 형성 원자로 이루어진 헤테로사이클릴기이며; 더 바람직하게는, 3-8원 헤테로사이클릴기이고, 보다 더 바람직하게는, 3-6원 헤테로사이클릴기이다. 여기서, 질소 또는 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 4차 암모늄화될 수 있다. 이러한 헤테로사이클릴기의 예로는 아제티디닐기, 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기, 옥소피페라지닐기, 옥소피페리디닐기, 테트라하이드로푸라닐기, 디옥솔라닐기, 테트라하이드로이미다졸릴기, 테트라하이드로티아졸릴기, 테트라하이드로옥사졸릴기, 테트라하이드로피라닐기, 모르폴리닐기, 티오모르폴리닐기, 티오모르폴리닐 설폭사이드기, 티오모르폴리닐 술포닐기 및 테트라하이드로옥사디아졸릴기를 포함한지만, 이에 제한되지 않는다. 상기 헤테로사이클릴기는 아릴기, 헤테로아릴기 또는 사이클로알킬기 고리에 축합될 수 있고, 여기서, 모체 구조와 함께 결합된 고리는 헤테로사이클릴기이다.

[0095] 본 발명에서, 달리 명시되지 않는 한, 용어 "헤테로아릴기"는 적어도 하나의 헤테로원자를 가지는 단일환 또는 다환식(예를 들면, 2, 3 또는 4개의 축합환, 스피로환, 가교환 등을 가짐) 방향족 헤테로고리를 의미하고, 상기 헤테로원자는 N, O 및/또는 S로부터 선택되며, 여기서, 상기 질소 또는 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 상기 질소 헤테로원자는 선택적으로 4차 암모늄화될 수 있다. 바람직하게는, 5-18원 헤테로아릴기이고, 여기서, 5-18원 헤테로아릴기 중의 "5-18원"은 5-18개의 C, N, O 또는 S를 함유하는 고리 형성 원자로 이루어진 헤테로아릴기를 의미한다. 더 바람직하게는, 5-10원 헤테로아릴기이고; 보다 더 바람직하게는, 5-6원 헤테로아릴기이다. 헤테로아릴기의 예로는, 티에닐기, 푸릴기, 이미다졸릴기, 이소옥사졸릴기, 옥사졸릴기, 피라졸릴기, 피롤릴기, 티아졸릴기, 티아디아졸릴기, 트리아졸릴기, 피리딜기, 피리다지닐기, 인돌릴기, 아자인돌릴기, 인다졸릴기, 벤즈이미다졸릴기, 벤조푸라닐기, 벤조티에닐기, 벤즈이소옥사졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤조티아디아졸릴기, 벤조트리아졸릴아데닌, 퀴놀릴기 또는 이소퀴놀릴기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 상기 헤테로아릴기는 아릴기, 헤테로사이클릴기 또는 사이클로알킬기 고리에 축합될 수 있고, 여기서, 모체 구조와 함께 결합된 고리는 헤테로아릴기 고리이다.

[0096] 용어 "사이클로알킬기"는 적어도 하나의 고리화 알킬기를 가진 고리계를 의미한다. 바람직하게는, C_{3-14}사이클로알킬기이고, 여기서, "C_{3-14}"는 사이클로알킬기가 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개의 고리 형성 원자를 가질 수 있음을 의미한다. 사이클로알킬기는 단일환과 다환(예를 들면, 2, 3 또는 4개의 축합환, 스피로환, 가교환 등을 가짐)을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 사이클로알킬기는 사이클로프로필기, 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기 등을 포함하지만 이에 제한되지 않으며; 상기 사이클로알킬기는 아릴기, 헤테로사이클릴기 또는 헤테로아릴기 고리에 축합될 수도 있고, 여기서, 모체 구조와 함께 결합된 고리는 사이클로알킬기이다.

[0097] 용어 "비카르보사이클릴기"는 1가 또는 다가의 비방향족, 포화 또는 부분 불포화 고리로서, 헤테로원자가 포함되어 있지 않고, 그 중 5-14개 탄소원자의 이중 고리를 포함하며, 그 중 하나의 고리가 방향성을 가질 수 있지만, 비카르보사이클릴기 전체는 방향성을 가지지 않는다. 바람직하게는 7-12개 원자의 비카르보사이클릭, 7-12개 원자의 비카르보사이클릭은 비사이클릭[4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6]체계일 수 있고, 동시에 9 또는 10개의 원자를 가진 비카르보사이클릭은 비사이클릭[5,6] 또는 [6,6]체계일 수 있다. 적절한 비사이클릭 카르보사이클릴기 그룹은 축합 비사이클릴기, 스피로 비사이클릴기 및 가교 비사이클릴기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 이의 예로는, 진일보하여, 축합 비사이클릭 [3.3.0]옥틸기, 축합 비사이클릭 [3.1.0]헥실기, 1,2,3,4,4a,5,8,8a-옥타히드로나프틸기, 비사이클릭[2.2.1]헵틸기 등을 포함하지만, 절대로 이에 제한되지 않는다. 하나 또는 복수 개의 고리 상의 수소 원자는 독립적으로 하나 이상의 본 발명에 기재된 치환기로 임의로 치환된다.

[0098] 용어 "비헤테로사이클릴기"는 비사이클릭 체계를 의미하고, 여기서, 고리 상의 하나 이상의 원자는 독립적으로 헤테로원자로 임의로 치환되며, 고리는 완전 포화되거나 하나 이상의 불포화도를 가지고, 그 중 하나의 고리가 방향성을 가질 수 있지만, 비헤테로사이클릴기 전체는 방향성을 가지지 않는다. 헤테로고리 체계는 임의의 헤테로원자 또는 탄소원자에서 주요구조부에 연결되어 안정한 화합물을 형성할 수 있다. 하나 또는 복수 개의 고리

상의 수소 원자는 독립적으로 하나 이상의 본 발명에 기재된 치환기로 임의로 치환된다. 비헤테로사이클릴기 그룹은 축합 헤테로비사이클릴기, 스피로 헤테로비사이클릴기 및 가교 헤테로비사이클릴기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 여기서, 일부 실시예에서, 비사이클릭 헤테로사이클릴기 중의 각각의 고리 체계는 3-7개의 원자로 이루어진 고리를 포함하는 바, 즉, 1-6개의 탄소원자와 N, O, P, S로부터 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 포함하며, 여기서, S 또는 P는 하나 이상의 산소 원자로 임의로 치환되어 SO, SO_2, PO, PO_2와 같은 그룹을 얻는다.

일부 실시예에서, 비헤테로사이클릴기는 헤테로사이클릴기 축합 헤테로사이클릴기, 헤테로사이클릴기 축합 카르보사이클릴기, 헤테로사이클릴기 축합 헤테로아릴기 또는 헤테로사이클릴기 축합 아릴기를 포함하고, 카르보사이클릴기, 헤테로아릴기 또는 헤테로사이클릴기를 통해 주요구조부에 연결된다.

[0099] 용어 "비사이클릭아릴기"는 비사이클릭 탄소고리 체계이고, 비사이클릭아릴고리 체계는 축합 형태로 고리를 형성하고, 비사이클릭아릴고리 체계 전체는 방향족이며, 여기서, 각각의 고리 체계는 5-9개의 원자를 포함한다. 나프틸기를 포함할 수 있다. 하나 이상의 고리 상의 수소 원자는 독립적으로 임의로 하나 이상의 본 발명에 기재된 치환기로 임의로 치환된다.

[0100] 용어 "비사이클릭 헤테로아릴기"는 비사이클릭 체계이고, 여기서, 비사이클릭 헤테로아릴 고리체계는 축합 형태로 고리를 형성한다. 여기서, 비사이클릭 헤테로아릴 고리체계 전체는 방향성이 있는 것이고, 고리 상의 하나 이상의 원자는 독립적으로 헤테로원자로 임의로 치환된다(헤테로원자는 N, O, P, S로부터 선택되고, 여기서, S 또는 P는 하나 이상의 산소 원자로 임의로 치환되어 SO, SO_2, PO, PO_2와 같은 그룹을 획득함). 비사이클릭 헤테로아릴 체계는 임의의 헤테로원자 또는 탄소원자에서 주요구조부에 연결되어 안정한 화합물을 형성할 수 있다. 비사이클릭 헤테로아릴 체계 그룹은 7-15개의 원자로 이루어진 비사이클릭 또는 7-10개의 원자로 이루어진 비사이클릭일 수 있다. 7-10개의 원자를 가지는 비사이클릭은 비사이클릭[4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6]체계일 수 있다. 하나 또는 복수 개의 고리 상의 수소 원자는 독립적으로 하나 이상의 본 발명에 기재된 치환기로 임의로 치환된다.

[0101] 용어 "치환된"라는 것은 그룹 중의 하나 이상의 수소 원자가 각각 동일하거나 상이한 치환기로 치환된 것을 의미한다. 대표적인 치환기는 할로겐(F, Cl, Br 또는 I), C_{1-8}알킬기, C_{3-12}사이클로알킬기, $-OR^1$, $-SR^1$, =O, =S, $-C(O)R^1$, $-C(S)R^1$, $=NR^1$, $-C(O)OR^1$, $-C(S)OR^1$, $-NR^1R^2$, $-C(O)NR^1R^2$, 시아노기, 니트로기, $-S(O)_2R^1$, $-O-S(O_2)OR^1$, $-O-S(O)_2R^1$, $-OP(O)(OR^1)(OR^2)$을 포함하지만, 이에 제한되지 않고; 여기서, R^1과 R^2는 독립적으로 -H, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기 또는 C_{3-6}사이클로알킬기로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 치환기는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -OH, 트리플루오로메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, n-부톡시기, 이소부톡시기, tert-부톡시기, $-SCH_3$, $-SC_2H_5$, 포름알데히드기, $-C(OCH_3)$, 시아노기, 니트로기, $-CF_3$, $-OCF_3$, 아미노기, 디메틸아미노기, 메틸티오 기, 설포닐기 및 아세틸기를 포함하는 그룹으로부터 선택된다.

[0102] 치환된 알킬기의 예로는, 2,3-디하이드록시프로필기, 2-아미노에틸기, 2-하이드록시에틸기, 펜타클로로에틸기, 트리플루오로메틸기, 메톡시메틸기, 펜타플루오로에틸기, 페닐메틸기, 디옥소릴메틸기 및 피페라지닐메틸기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0103] 치환된 알콕시기의 예는 2-하이드록시에톡시기, 2-플루오로에톡시기, 2,2-디플루오로에톡시기, 2-메톡시에톡시기, 2-아미노에톡시기, 2,3-디하이드록시프로폭시기, 사이클로프로필메톡시, 아미노메톡시, 트리플루오로메톡시기, 2-디에틸아미노에톡시기, 2-에톡시카보닐에톡시기, 3-하이드록시프로폭시기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0104] 한 연결 그룹의 수량이 0인 경우, 예를 들면, $-(CH_2)_0-$은, 해당 연결 그룹이 결합인 것을 나타내고,$(R_3)_0$은 해당 위치가 없고 R_3치환이 없는 것을 나타내며,$(R_5)_0$은 해당 위치가 없고 R_5치환이 없는 것을 나타낸다.

[0105] 용어 "약용염"은 약학적으로 허용 가능한 무독성 염기 또는 산으로 제조된 염을 의미한다.

[0106] 본 발명에서 제공된 화합물이 산인 경우, 무기염과 유기염을 포함하는 약학적으로 허용 가능한 무독성 염기로부터 편리하게 이에 상응하는 염을 제조할 수 있다. 무기염기로부터 유도되는 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리(고가와 저가), 3가 철, 2가 철, 리튬, 마그네슘, 망간(고가와 저가), 칼륨, 나트륨, 아연과 같은 염을 포함한다. 특히 바람직하게는 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨과 나트륨의 염이다. 약학적으로 허용 가능한 염으로 유도될 수 있는 무독성 유기 염기는 1차, 2차, 3차 아민을 포함하고, 사이클아민, 그리고, 천연적으로 존재하는 치

환기 함유 아민과 합성된 치환기 아민과 같은 치환기 함유 아민도 포함한다. 염을 형성할 수 있는 기타 약학적으로 허용 가능한 무독성 유기 염기는, 이온 교환 수지 및 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N',N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 환원 글루코사민, 글루코사민, 히스티딘, 이소프로필아민, 라이신, 메틸글루코사민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민수지, 프로카인, 클로로프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타몰 등을 포함한다.

[0107] 본 발명에서 제공된는 화합물이 염기인 경우, 무기산과 유기산을 포함하는 약학적으로 허용 가능한 무독성 산으로부터 편리하게 이에 상응하는 염을 제조할 수 있다. 이러한 산은, 예를 들면, 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포술폰산, 구연산, 에탄술폰산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 젖산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 점액산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 옥살산, 프로피온산, 글리콜산, 요오드화수소산, 과염소산, 사이클라믹산, 살리실산, 2-나프탈렌술폰산, 사카린산, 트리플루오로아세트산, 주석산 및 톨루엔술폰산 등을 포함한다. 보다 바람직하게는, 구연산, 브롬화수소산, 포름산, 염산, 말레산, 인산, 황산 및 주석산이다. 더 바람직하게는, 포름산과 염산이다.

[0108] 본 발명에 따른 화합물의 약물 전구체는 본 발명의 보호 범위 내에 포함된다. 일반적으로, 상기 약물 전구체는 생체 내에서 필요되는 화합물로 쉽게 전환될 수 있는 기능성 유도체를 의미한다. 예를 들면, 본 출원에 따른 화합물의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 기타 유도체는, 수용체에게 투여된 후 직접 또는 간접적으로 본 출원의 화합물 또는 이의 약학적 활성을 가진 대사산물 또는 잔기를 제공한다.

[0109] 본 발명의 상기 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심이 함유될 수 있고, 이로부터 부분입체 이성질체와 광학 이성질체가 생성될 수 있다. 본 발명은 모든 가능한 부분입체 이성질체와 이의 라세미 혼합, 이의 실질적으로 순수한 분리된 거울상 이성질체, 모든 가능한 기하 이성질체 및 이의 약용염을 포함한다.

[0110] 식(I)로 표시되는 화합물에 호변 이성질체가 존재하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 본 발명은 모든 가능한 호변 이성질체와 이의 약용염, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0111] 식(I)로 표시되는 화합물은 비교적 무거운 동위 원소(예를 들면 중수소)의 대체를 통해 어떤 치료 우세를 제공할 수 있는데, 이는 더욱 향상된 대사 안정성, 예를 들면 생체내 반감기를 증가시키거나 약물 용량 요구를 감소시는 것에 의한 것이다.

[0112] 용어 "약물 조성물"은 1종 이상의 본 출원의 화합물 또는 이의 약용염과 약학적으로 허용 가능한 보조료로 구성된 혼합물을 의미한다. 약물 조성물의 목적은 유기체에게 본 출원의 화합물을 투여하는데 유리하는 것이다.

[0113] 본 발명에서, "하나", "1개", "해당", "적어도 하나" 및 "하나 이상"는 상호 교환하여 사용될 수 있다. 따라서, 예를 들면, "1종"의 약학적으로 허용 가능한 보조료로 구성된 혼합물을 포함하는 것은, 해당 약물 조성물이 "1종 이상"의 약학적으로 허용 가능한 보조료를 포함하는 것을 나타내는 것으로 해석될 수 있다.

[0114] 용어 "약학적으로 허용 가능한 보조료"는 유기체에 대해 명백한 자극 효과가 없으며, 해당 활성 화합물의 생물학적 활성과 성능에 손해를 끼치지 않는 그런 보조료를 의미한다. 적절한 보조료는 본 출원이 속하는 분야의 통상적인 지식을 가진 자들이 잘 알고 있는, 예를 들면, 탄수화물, 왁스, 수용성 및/또는 수팽윤성 중합체, 친수성 또는 소수성 물질, 젤라틴, 오일, 용매, 물 등이다.

[0115] 본 발명의 약물 조성물은 본 출원의 화합물과 적절한 약학적으로 허용 가능한 보조료의 조합을 통해 제조될 수 있고, 예를 들면, 정제, 환제, 캡슐제, 분말제, 과립제, 연고제, 에멀젼, 현탁제, 좌제, 주사제, 흡입제, 젤, 마이크로스피어 및 에어로졸 등과 같은 고체, 반고체, 액체 또는 기체로 제제화될 수 있다.

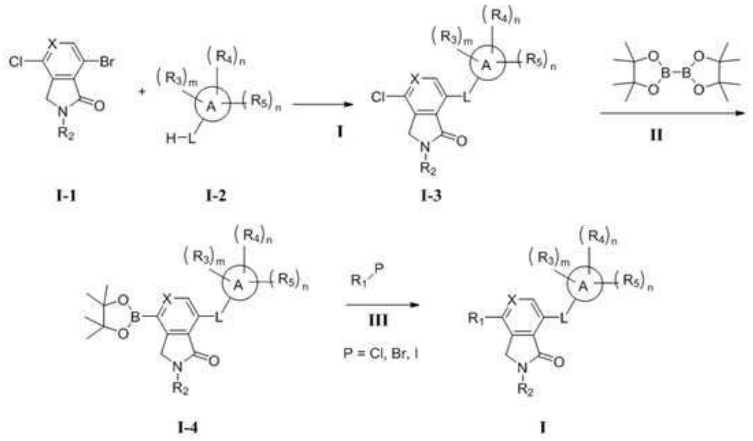
[0116] 본 발명의 화합물 또는 이의 약용염 또는 이의 약물 조성물을 투여하는 대표적인 경로는 경구, 직장, 국소, 흡입, 위장외, 설하, 질내, 비강내, 안구내, 복막내, 근육내, 피하, 정맥내 투여를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0117] 용어 "치료"는 일반적으로 필요되는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻는 것을 의미한다. 해당 효과는 질병 및/또는 질병으로 인한 부작용의 부분적 또는 완전한 안정화 또는 치유 면에서 치료적인 것일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "치료"는 (a) 질병의 증상을 억제하는 것, 즉, 질병의 진행을 막는 것; 또는 (b) 질병의 증상을 완화시키는 것, 즉, 질병 또는 증상의 퇴행을 유도하는 것을 포함한, 환자 질병에 대한 모든 치료를 포괄한다.

[0118] 용어 "유효량"은, (i) 특정 질병, 상태 또는 장애의 치료 또는 예방, (ii) 특정 질병, 상태 또는 장애의 1종 이

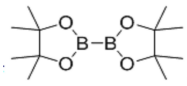
상의 증상의 경감, 개선 또는 해소, 또는(iii) 본 명세서에 기재된 특정 질병, 상태 또는 장애의 1종 이상의 증상 발작의 예방 또는 지연을 위한 본 출원에 따른 화합물의 용량을 의미한다. "치료 유효량"을 구성하는 본 출원에 따른 화합물의 양은 해당 화합물, 질병 상태 및 이의 중증도, 약물 투여 방식 및 치료 대기 중인 포유동물의 연령에 따라 변하지만, 의예적으로 본 출원이 속하는 분야의 통상적인 지식을 가진 자가 자신이 구비된 지식과 본 발명의 내용에 의해 결정될 수 있다.

[0119] **합성 방안 1:**



[0120]

[0121] 단계 I에서, 화합물 I-1과 I-2는 $Pd_2(dba)_3$과 같은 Pd촉매제의 작용 하에, Buchwald 커플링 반응을 경유하여 화합물 I-3을 얻고;

[0122] 단계 II에서, 화합물 I-3과  는 $Pd_2(dba)_3$과 같은 Pd촉매제의 작용 하에, 보리레이션화되어 I-4를 얻으며;

[0123] 단계 III에서, 화합물 I-4와  는 $PdCl_2(dppf)$. CH_2Cl_2 또는 $PdCl_2(dppf)$와 같은 금속 촉매제의 작용 하에, Suzuki 커플링 반응을 경유하여 R_1을 도입함에 따라 화합물 I을 얻을 수 있고, 여기서, P는 Cl, Br 또는 I이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0124] 상기 내용을 보다 분명하고 명확하도록 하기 위하여, 본 발명은 하기 실시예를 사용하여 본 발명의 기술적 해결방안을 더 상세하게 설명할 것이다. 하지만, 하기 실시예는 단지 본 출원이 속하는 기술분야의 통상적인 지식을 가진 자들이 본 발명을 이해할 수 있도록 본 발명의 구체적인 실시예를 예시하기 위한 것일 뿐이고, 본 발명의 보호 범위를 제한하기 위해 사용된 것은 아니다. 본 발명의 구체적인 실시예에 있어서, 구체적으로 기재하지 않은 기술적 수단 또는 방법 등은 본 출원이 속하는 기술분야의 통상적인 기술적 수단 또는 방법 등이다.

[0125] 달리 명시되지 않는 한, 본 발명 중의 모든 온도는 섭씨온도를 나타낸다.

[0126] 실시예에서 하기 약어가 사용된다.

[0127] DMF: *N*,*N*-디메틸포름아미드;

[0128] NBS: *N*-브로모숙신이미드;

[0129] THF: 테트라히드로푸란;

[0130] $[PdCl_2(dppf)]$: [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로파라듐;

[0131] $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$: [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로파라듐 디클로로메탄 복합물;

[0132] EA: 에틸 아세테이트;

[0133] PE: 석유 에테르;

[0134] DCM: 디클로로메탄;

[0135] MeOH: 메탄올;

[0136] $Pd_2(dba)_3$: 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐;

[0137] Sphos: 2-비사이클릭 헥실포스포늄-2',6'-디메톡시비페닐;

[0138] BPO:(디)벤조일 퍼옥사이드;

[0139] DMAP: 4-디메틸아미노피리딘;

[0140] MsCl: 메탄설포닐 클로라이드;

[0141] AIBN: 아조비스이소부티로니트릴;

[0142] TMSCN: 트리스메틸실릴 시아나이드;

[0143] TBAF: 테트라부틸암모늄 플루오라이드;

[0144] LDA: 리튬 디이소프로필아미드;

[0145] TBAF: 테트라부틸암모늄 플루오라이드;

[0146] LiHMDS: 리튬 비스(트리스메틸실릴)아미드;

[0147] TMSCl: 트리스메틸실릴 클로라이드;

[0148] XantPhos: 4,5-비스디페닐포스핀-9,9-디메틸잔텐;

[0149] Dioxane: 디옥산;

[0150] RT: 실온;

[0151] $(Boc)_2O$: 디-tert-부틸디카르보네이트;

[0152] DIBAL-H: 디이소부틸알루미늄 하이드라이드;

[0153] RuPhos Pd G3: 메탄술폰산(2-비사이클릭헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)(2-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II);

[0154] i-PrOH: 이소프로판올;

[0155] PPA: 폴리포스포릭산;

[0156] B_2Pin_2: 비스(피나콜라토)디보론;

[0157] Noyori catalyst(ss): (S,S)-N-(p-톨루엔술포닐)-1,2-디페닐에탄디아민(클로로)(4-이소프로필벤젠)루테늄(II);

[0158] $BocNH_2$: tert-부틸 카바메이트;

[0159] TFA: 트리플루오로아세트산;

[0160] TFAA: 트리플루오로아세트산 무수물;

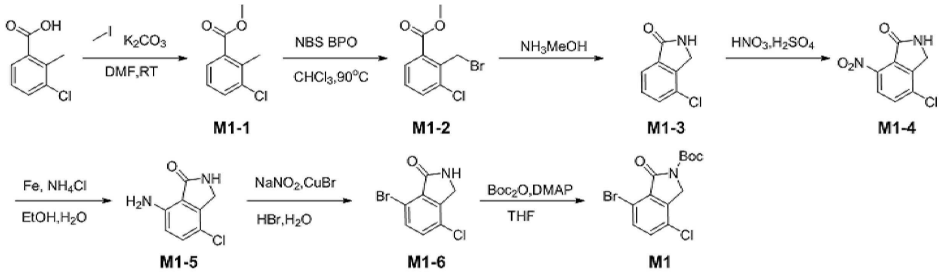
[0161] MTBE: 메틸 tert-부틸 에테르;

[0162] $Ti(OEt)_4$: 에틸 티타네이트;

[0163] DMSO: 디메틸 설폭사이드;

[0164] Solutol/HS15/ Solutol HS15: 폴리에틸렌 글리콜-15 하이드록시스테아레이트.

[0165] **중간체 M1의 합성:**



[0166]

[0167] 단계 1: 화합물 M1-1의 합성

[0168] 실온에서, 3-클로로-2-메틸벤조산(200.00 g), 탄산칼륨(405.09 g)을 DMF(1300.00 mL)에 첨가하고, 빙수욕에서 요오드화 메틸(80.28 mL)을 적하하여 첨가하며, 실온에서 16 h 반응시킨다. 반응액에 2000 mL물을 첨가하며, 1000 mL의 EA로 추출하고, 3회 반복하여, 유기상을 합병하고, 유기상을 포화 염화나트륨 수용액으로 6회 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 농축시켜, 목표 화합물 M1-1(213.00 g, 수율 98.41%)을 얻는다.

[0169] 단계 2: 화합물 M1-2의 합성

[0170] 실온에서, 화합물 M1-1(103.00 g), NBS(109.22 g), BPO(2.70 g)을 클로로포름(700.00 mL)에 첨가하고, 90℃에서 16 h 반응시킨다. 반응액에 1000 mL의 물을 첨가하고, 1000 mL의 DCM으로 추출하며, 3회 반복하여, 유기상을 합병하고, 유기상을 포화 염화나트륨 수용액으로 3회 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 농축시켜, 목표 화합물 M1-2(145.00 g, 수율 98.63%)를 얻는다.

[0171] 단계 3: 화합물 M1-3의 합성

[0172] 빙수욕에서, 화합물 M1-2(350.00 g)를 암모니아의 메탄올(7M, 1000.00 mL) 용액에 첨가하고, 빙수욕에서, 1 h 반응시킨다. 반응액을 농축시켜 고체를 얻고, 고체를 물로 3회 세척하며, 가열 건조하여 목표 화합물 M1-3(213.80 g, 수율 96.05%)을 얻는다.

[0173] ESI-MS m/z: 167.9 $[M+H]^+$.

[0174] 단계 4: 화합물 M1-4의 합성

[0175] 실온에서, 화합물 M1-3(100.00 g)을 진한 황산(600.00 mL)에 첨가하고, 빙수욕 조건 하에, 진한 질산(50.00 mL)을 적하하여 첨가하며, 빙수욕에서 1 h 교반한 다음, 실온에서 1 h 교반한다. 반응액을 빙수에 천천히 부어 넣고, 여과하며, 여과 케이크를 물로 3회 세척하고, 여과 케이크를 가열 건조하여 목표 화합물 M1-4(116.08 g, 수율 91.51%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 213.0 $[M+H]^+$.

[0176] 단계 5: 화합물 M1-5의 합성

[0177] 화합물 M1-4(244.00 g), 염화암모늄(368.68 g)을 에탄올(2500.00 mL)와 물(500.00 mL)에 첨가하고, 65℃에서 철분말(320.51 g)을 몇번 나눠서 첨가하며, 65℃에서 2 h 반응시킨다. 반응액을 뜨거울 때 여과하며, 여과 케이크를 EA로 6회 세척하고, 여과액을 농축시키며, 물을 첨가하고, 고체가 석출되면, 여과하고, 여과 케이크를 물로 3회 세척하며, 가열 건조한 다음, PE/EA=3/1로 슬러리화하고, 여과하며, 가열 건조하여 목표 화합물 M1-5(162.00 g, 수율 77.29%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 183.0 $[M+H]^+$.

[0178] 단계 6: 화합물 M1-6의 합성

[0179] 화합물 M1-5(129.00 g)를 브롬화수소(48%의 수용액, 900.00 mL)에 첨가하고, -10℃에서 아질산나트륨(73.11 g)의 수용액(600.00 mL)을 적하하여 첨가하며, -10℃에서 1 h 반응시키고, CuBr(111.47 g)를 첨가하며, 80℃까지 승온시키고, 1 h 교반한다. 반응액을 빙수에 부어 넣고, 생성물이 석출되면, 여과하고, 물로 3회 세척하며, 여과 케이크를 가열 건조하여 목표 화합물 M1-6(143.00 g, 수율 82.12%)을 얻는다.

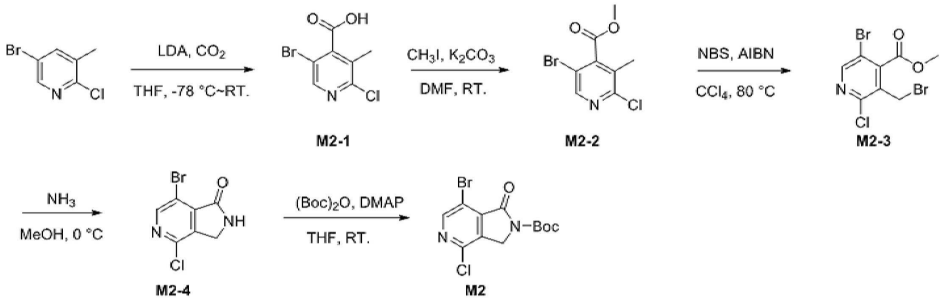
[0180] ESI-MS m/z: 247.9 $[M+H]^+$.

[0181] 단계 7: 화합물 M1의 합성

[0182] 화합물 M1-6(143.00 g), DMAP(7.09 g)을 THF(1300.00 mL)에 첨가하고, 빙수욕에서 $(Boc)_2O$(159.94 mL)을 적하하여 첨가하며, 실온에서 1 h 반응시킨다. 반응액을 물(1000.00 mL)에 첨가하여 퀀칭하고, 8000 mL의 EA로 추출하며, 3회 반복하여, 유기상을 합병하고, 포화 염화나트륨 수용액으로 3회 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 농축시킨 다음, PE로 슬러리화하고, 여과하며, 여과 케이크를 가열 건조하여 목표 화합물 M1(185.00 g, 수율 92.00%)을 얻는다.

[0183] ESI-MS m/z: 289.9 $[M+H]^+$.

[0184] **중간체 M2의 합성:**



[0185]

[0186] 단계 1: 화합물 M2-1의 합성

[0187] 실온에서, 2-클로로-3-메틸-5-브로모피리딘(5.00 g)을 THF(50 mL)에 용해시키고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, -78 ℃조건 하에, LDA(14.53 mL, 2 M)를 천천히 적하하여 첨가하며, 온도를 유지하면서 40 min 반응한 후, CO_2를 천천히 도입하고, 그런 후, 실온까지 천천히 승온시켜 40 min 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 포화 탄산수소나트륨 용액으로 퀀칭하고 반응시키며, EA를 첨가하며, 액분리하고, 수상을 남기며, 유기상을 물로 2회 역추출하고, 수상을 합병하며, HCl으로 PH를 4로 조정한 다음, DCM/i-PrOH=3:1로 5회 추출하여, 유기상을 합병하고, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 농축시켜 목표 화합물 M2-1(2.83 g, 수율 46.66%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 250.5 $[M+H]^+$.

[0188] 단계 2: 화합물 M2-2의 합성

[0189] 실온에서, 화합물 M2-1(2.83 g)을 DMF(30 mL)에 용해시키고, 탄산칼륨(3.12 g)을 첨가하며, 질소 가스 보호 조건 하에, CH_3I(2.41 g)를 천천히 적하하여 첨가한 후, 실온에서 16 h 반응시키고 반응을 멈춘다. 물을 첨가하여 퀀칭하고 반응시키며, EA로 3회 추출하고, 유기상을 합병하며, 유기상을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축시키고, 농축물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=20:1)로 분리시켜 목표 화합물 M2-2(1.80 g, 수율 60.23%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 265.5 $[M+H]^+$.

[0190] 단계 3: 화합물 M2-3의 합성

[0191] 실온에서, 화합물 M2-2(1.50 g)를 CCl_4(20 mL)에 용해시키고, NBS(2.02 g), AIBN(90.00 mg)을 첨가하며, 질소 가스 보호 조건 하에, 80℃ 에서 16 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 물을 첨가하여 퀀칭하고 반응시키며, DCM으로 3회 추출하고, 유기상을 합병하며, 유기상을 포화 염화나트륨으로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축시키며, 농축물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=20:1)로 분리시켜 목표 화합물 M2-3(1.80 g, 수율 92.30%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 344.4 $[M+H]^+$.

[0192] 단계 4: 화합물 M2-4의 합성

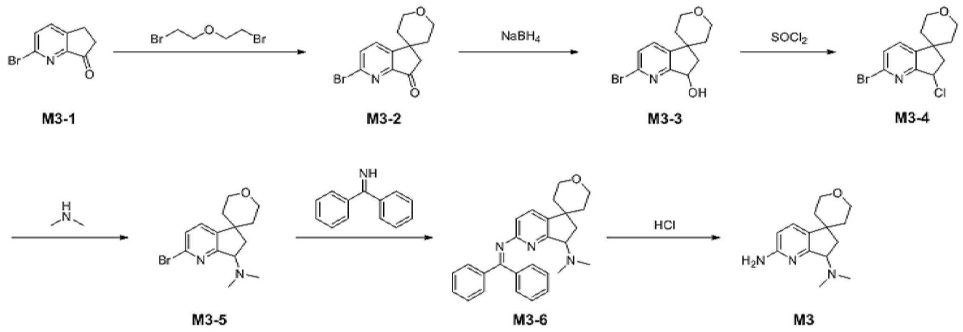
[0193] 실온에서, 화합물 M2-3(1.80 g)을 암모니아의 메탄올(20 mL)에 용해시키고, 실온에서 2 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 여과하고, 여과 케이크를 메탄올로 세척하며, 건조시켜 목표 화합물 M2-4(1.28 g, 수율 98.52%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 397.2 $[M+H]^+$.

[0194] 단계 5: 화합물 M2의 합성

[0195] 실온에서, 화합물 M2-4(1.28 g)를 1,4-Dioxane(60 mL)에 용해시키고, DMAP(70 mg)를 첨가한 후, 디-tert-부틸

디카르보네이트(1.40 g)를 천천히 적하하여 첨가하고, 실온에서 2 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 물을 첨가하여 퀀칭하고 반응시키며, EA로 3회 추출하고, 유기상을 합병하며, 유기상을 포화 염화나트륨으로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축시키며, 농축물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=20:1)로 분리시켜 목표 화합물 M2(1.57 g, 수율 87.75%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 347.3 $[M+H]^+$.

[0196] **중간체 M3의 합성**



[0197]

[0198] 단계 1: 화합물 M3-2의 합성

[0199] 질소 가스 보호와 -78℃ 조건 하에, 30분 이내로 M3-1(1g)의 THF(10 mL)용액에 LiHMDS(4.95mL, 1M/THF)을 적하하여 첨가하고, 30분간 교반 한 후 TMSCl(0.66mL)을 첨가하며, 5분간 교반하고, 30분 이내로 LiHMDS(9.67mL, 1M/THF)을 첨가하며, -30℃내지 -20℃까지 승온시키고, 30분간 교반하며, 비스(2-브로모에틸)에테르(1.09g)를 첨가하고, 실온까지 천천히 승온시켜, 밤새 교반한다. 반응액을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 감압 농축시켜 부분 용매를 제거하며, EA로 추출하고, 유기층을 합병하여, 1M HCl, 물 및 포화 식염수로 차례로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 70:30-65:35), 화합물 M3-2(246 mg, 18% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 281.99 $[M+H]^+$.

[0200] 단계 2: 화합물 M3-3의 합성

[0201] 빙수욕에서, M3-2의 MeOH(6 mL)과 THF(2 mL) 용액에 수소화붕소나트륨(99 mg)을 몇번 나눠서 첨가하고, 빙수욕을 제거하며, 상온에서 1시간 반응시킨다. 물을 첨가하여 퀀칭하고, 감압 농축시켜 부분 용매를 제거하며, EA로 추출하고, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 화합물 M3-3(217 mg, 88% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 283.98 $[M+H]^+$.

[0202] 단계 3: 화합물 M3-4의 합성

[0203] 빙수욕에서, M3-3의 DCM(5 mL)용액에 티오닐 클로라이드(0.28 mL)를 적하하여 첨가하고, 빙수욕을 제거하며, 40℃까지 승온시키고, 1시간 반응시킨다. 감압 농축시키고, 소량의 메탄올을 첨가하여 용해시키며, 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 PH를 염기성으로 조정하여, EA로 추출하고, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 85:15), 화합물 M3-4(148 mg, 64% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 301.96 $[M+H]^+$.

[0204] 단계 4: 화합물 M3-5의 합성

[0205] 상온에서, M3-4(148 mg), 탄산칼륨(203 mg) 및 요오드화칼륨(16 mg)을 아세토니트릴(5 mL)에 용해시키고, 디메틸아민(2.45 mL, 2M/ THF)을 첨가하며, 80℃까지 승온시키고, 3시간 반응시킨다. 냉각하고, 흡입 여과하며, 여과액을 감압 농축시킨 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 95:5), 화합물 M3-5(85mg, 56% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 311.02 $[M+H]^+$.

[0206] 단계 5: 화합물 M3-6의 합성

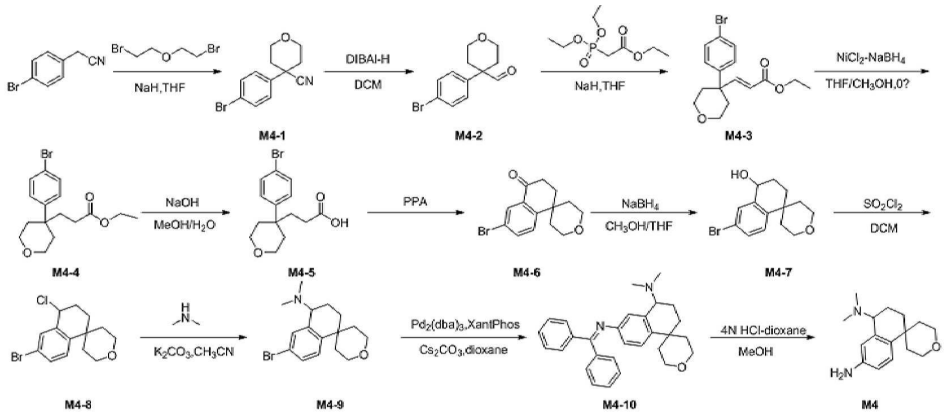
[0207] 상온에서, M3-5(85 mg), 벤조페논이민(59 mg), $Pd_2(dba)_3$(25 mg), XantPhos(32 mg) 및 탄산세슘(267 mg)을 1,4-Dioxane(5 mL)에 용해시키고, 질소 가스 대체를 행하며, 100℃까지 승온시키고, 6시간 반응시킨다. 냉각하고, 흡입 여과하며, 여과액을 감압 농축시킨 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 92:8), 화합물 M3-

6(86 mg, 77% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 412.25 $[M+H]^+$.

[0208] 단계 6: 화합물 M3의 합성

[0209] 상온에서, M3-6(86 mg)을 MeOH(2 mL)에 용해시키고, 염산(0.52mL, 4M/1,4-Dioxane)을 첨가하며, 50℃까지 승온시키고, 1시간 반응시킨다. 냉각하고, 감압 농축시키며, 소량의 메탄올을 첨가하여 용해시키고, 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 PH를 염기성으로 조정하여, EA로 추출하고, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 92:8, 1쩝암모니아수), 화합물 M3(45mg, 87% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 248.15$[M+H]^+$.

[0210] **중간체 M4의 합성:**



[0211]

[0212] 단계 1: 화합물 M4-1의 합성

[0213] NaH(4.62 g, 60%함량)을 DMSO(200 ml)에 몇번 나눠서 첨가하고, N_2 보호 하에, 온도를 15-20 ℃까지 조정하며 원료 p-브로모페닐아세토니트릴(10.3 g)과 2,2'-디브로모디에틸 에테르(12.79 g)의 디에틸 에테르(50 ml) 용액을 적하하여 첨가하되, 첨가 시간은 2시간 지속된다. 적하하여 첨가가 완료된 후, 상온으로 승온시켜 12시간 반응시킨다. 반응이 완전히 처리되었음을 검출한다. 반응액을 빙수에 천천히 적하하여 첨가하고, 고체가 석출되면, 여과하며, 고체를 물로 세척하고, 여과하며, 가열 건조하여. 목표 생성물 M4-1(14.0 g, 수율 100%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 266.1 $[M+H]^+$.

[0214] 단계 2: 화합물 M4-2의 합성

[0215] 원료 M4-1(6.0 g)을 DCM(100.00 mL)에 용해시키고, N_2 보호 하에, -78℃까지 냉각시키며, DIBAL-H(27.05 mL)를 적하하여 첨가하고, 적하가 완료되면 -65℃에서 2시간 온도를 계속 유지한다. 그런 후, 0℃까지 천천히 승온시키고, 5분간 교반한다. 온도를 0℃로 조정하고, 15%의 HCl(9.6 ml) 수용액을 적하하여 첨가하며, 그런 후, 2시간 RT 반응을 진행한다. 반응액에 물과 DCM를 첨가하여 희석하고, DCM으로 3회 추출(100 ml)하며, 유기상을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=5:1) 분리를 통해 목표 생성물 M4-2(3.26 g, 수율 53.7%)를 얻는다.

[0216] 단계 3: 화합물 M4-3의 합성

[0217] N_2 보호 하에, 원료 트리에틸 포스포노아세테이트(3.30 g)를 THF(25 mL)에 용해시키고, NaH(0.61g, 60%)을 몇번 나눠서 첨가하며, 그런 후, 1시간 RT 반응을 진행한다. 0℃까지 냉각시키고, M4-2(3.30 g)의 THF(8 ml) 용액을 적하하여 첨가하며, 적하가 완료된 후, 2시간 RT 반응을 진행한다. 반응액에 물(30 ml)과 EA(25 ml)를 첨가하여 희석하고, 교반하며, 층분리하여, 유기상을 분리해내고, 포화 염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=5:1) 분리를 통해 목표 생성물 M4-3(3.73 g, 수율 89.7%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 340.2 $[M+H]^+$.

[0218] 단계 4: 화합물 M4-4의 합성

[0219] 원료 M4-3(4.0 g)과 니켈 클로라이드 헥사하이드레이트(2.80 g)을 THF(40.00 mL)와 MeOH(10.00 mL)에 첨가하고, 빙수욕에서, 수소화붕소나트륨(1.78 g)을 몇번 나눠서 첨가하고, 첨가한 후 색깔이 검정색으로 변하

면, 0℃에서 30분간 온도를 유지하며, 자연적으로 승온시켜 30분간 RT반응을 진행한다. 처리하고, 반응액에 물을 첨가하여 퀀칭하고, EA를 첨가하여 2회 추출(50 ml)하며, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=5:1) 분리를 통해 목표 생성물 M4-4(705 mg, 수율 17.5%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 342.2 $[M+H]^+$.

[0220] 단계 5: 화합물 M4-5의 합성

[0221] 원료 M4-4(705 mg)를 THF(6.00 mL)과 MeOH(2.00 mL)에 용해시키고, 수산화나트륨(0.25 g)의 수용액(5.00 mL)을 첨가하며, 2시간 RT 반응을 진행한다. 반응액을 회전 증발하여 유기 용매를 제거하고, 묽은 HCl을 첨가하여 PH=4로 조정하며, 백색 고체가 석출되면, 여과하고, 물세척하며, 가열 건조하여 목표 생성물 M4-5(545 mg, 수율 84.2%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 314.2 $[M+H]^+$.

[0222] 단계 6: 화합물 M4-6의 합성

[0223] 원료 M4-5(520mg)를 폴리포스포릭산(5.00 mL)에 첨가하고, 90℃까지 가열하여 0.5시간 반응시키며, 빙수와 EA를 첨가하고, 그런 후, 포화 탄산수소나트륨을 사용하여 PH=8-9로 조정하며, 유기상을 분리해내고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=3:1) 분리를 통해 목표 생성물 M4-6(485 mg, 수율 98.9%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 296.2 $[M+H]^+$.

[0224] 단계 7: 화합물 M4-7의 합성

[0225] 원료 M4-6(435.00 mg)을 메탄올(10.00 mL)과 테트라히드로푸란(3.00 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고, 수소화붕소나트륨(223.00 mg)을 몇번 나눠서 첨가하며, 그런 후, 0.5시간 RT반응을 진행한다. 반응액을 회전 증발하여 부분 용매를 제거하고, 물과 EA(15ml)를 첨가하여 3회 추출하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 회전 건조하며, DCM으로 물을 3회 제거하고, 목표 생성물 조제품 M4-7을 얻어, 다음 단계의 반응에 직접 사용한다(404 mg, 수율 92.2%). ESI-MS m/z: 298.2 $[M+H]^+$.

[0226] 단계 8: 화합물 M4-8의 합성

[0227] 원료 M4-7(405.00 mg)을 디클로로메탄(12.00 mL)에 용해시키고, 빙수욕에서, 티오닐디클로라이드(0.49 mL)를 적하하여 첨가하며, 그런 후, 40℃까지 가열하여 30분간 반응시킨다. 반응액에 DCM를 첨가하여 희석하고, 물(5 ml)을 첨가하며, 포화 탄산수소나트륨을 사용하여 PH=8-9로 조정하고, DCM(15 mL)로 3회 추출하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=20:1) 분리를 통해 목표 생성물 M4-8(301 mg, 수율 70.0%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 315.1 $[M+H]^+$.

[0228] 단계 9: 화합물 M4-9의 합성

[0229] 원료 M4-8(300.00 mg)을 아세토니트릴(7.00 mL)에 용해시키고, 요오드화칼륨(31.56 mg), 탄산칼륨(394.11 mg), 디메틸아민(2 M)(2571.12 mg)을 첨가하며, 그런 후, 튜브를 밀봉하고 80℃까지 가열하여 8시간 반응한다. 반응액을 실온까지 냉각시키고, 여과하며, EA로 세척하고, 여과액을 회전 건조하며, 농축물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1) 분리를 통해 목표 생성물 M4-9(263 mg, 수율 85.3%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 324.2 $[M+H]^+$.

[0230] 단계 10: 화합물 M4-10의 합성

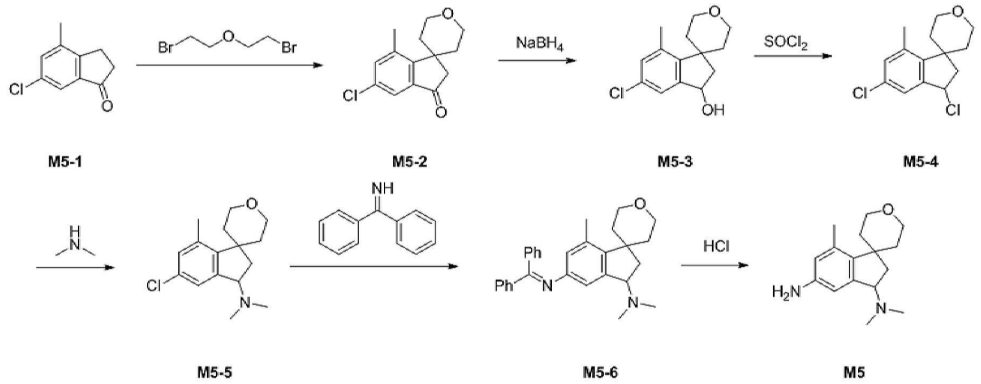
[0231] N_2 보호 하에, 원료 M4-9(300.00 mg), 벤조페논이민(184.44 mg), 탄산세슘(602.90 mg), 4,5-비스디페닐포스핀-9,9-디메틸잔텐(26.79 mg)을 1,4-디옥산(8.00 mL)에 첨가하고, N_2로 버블링하며, 100℃까지 가열하여 12시간 반응시킨다. 반응액을 직접 여과하고, 여과 케이크를 EA로 세척하며, 여과액을 회전 건조하고, 농축물을 컬럼 크로마토그래피(DCM:CH_3OH =20:1) 분리를 통해 목표 생성물 M4-10(253 mg, 수율 64.4%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 425.6 $[M+H]^+$.

[0232] 단계 11: 화합물 M4의 합성

[0233] 원료 M4-10(304.00 mg, 95%)을 메탄올(5.00 mL)에 용해시키고, 염산(4M의 디옥산 용액)(0.51 mL, 4.00 mol/L)을 첨가하며, 1시간 RT 반응을 진행한다. 반응액을 회전 건조하고, 그런 후, 소량의 메탄올(0.5 ml)을 첨가하고, EA(10 ml)를 첨가하며, 고체가 석출되면, 여과하고, 여과 케이크를 EA로 세척하며, 고체를 물로 용해

시키고, 포화 탄산수소나트륨을 사용하여 PH=8로 조정하고, DCM:CH_3OH=10:1로 4회 추출(15 ml)하며, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 회전 건조하여 목표 생성물 M4(118 mg, 수율 66.6%)를 얻는다. ESI-MS m/z:261.4 $[M+H]^+$.

[0234] **중간체 M5의 합성:**



[0235]

[0236] **단계 1: 화합물 M5-2의 합성**

[0237] 질소 가스 보호와 -78℃ 조건 하에, 30분 이내로 M5-1(4 g)의 THF(80 mL)용액에 LiHMDS(23.25mL, 1M/THF)을 적하하여 첨가하고, 30분 동안 교반 한 후 TMSCl(3.09 mL)를 첨가하며, 5분간 교반하고, 30분 이내로 LiHMDS(55.36 mL, 1M/THF)을 적하하여 첨가하고, -30℃내지 -20℃까지 승온시키고, 30분간 교반하며, 비스(2-브로모에틸)에테르(5.39g)를 첨가하고, 실온까지 천천히 승온시켜, 밤새 교반한다. 반응액을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 감압 농축시켜 부분 용매를 제거하며, EA로 추출하고, 유기층을 합병하여, 1M HCl, 물 및 포화 식염수로 차례로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 75:25-65:35), 화합물 M5-2(1.63g, 29% 수율)를 얻는다.

[0238] **단계 2: 화합물 M5-3의 합성**

[0239] 빙수욕에서, M5-2(1.63 g)의 MeOH(10 mL)과 THF(6 mL) 용액에 수소화붕소나트륨(0.74 g)을 몇번 나눠서 첨가하고, 빙수욕을 제거하며, 상온에서 1시간 반응시킨다. 물을 첨가하여 퀀칭하고, 감압 농축시켜 부분 용매를 제거하며, EA로 추출하고, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 화합물 M5-3(1.60 g, 97% 수율)을 얻는다. ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22(s, 1H), 7.07(s, 1H), 5.15(t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.03 - 3.92(m, 2H), 3.67-3.61(m, 2H), 2.6-2.61(m, 1H), 2.57-2.51(m, 1H), 2.38-2.31(m, 1H), 2.05-2.01(m, 1H), 1.54-1.51(m, 1H), 1.26-1.22(m, 1H).

[0240] **단계 3: 화합물 M5-4의 합성**

[0241] 빙수욕에서, M5-3(1.76 g)의 DCM(20 mL) 용액에 티오닐 클로라이드(2.53 mL)를 적하하여 첨가하고, 빙수욕을 제거하며, 40℃까지 승온시키고, 1시간 반응시킨다. 감압 농축시키고, 소량의 메탄올을 첨가하여 용해시키고, 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 PH를 염기성으로 조정하여, EA로 추출하고, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 85:15), 화합물 M5-4(1.72 g, 91% 수율)를 얻는다.

[0242] **단계 4: 화합물 M5-5의 합성**

[0243] 상온에서, M5-4(1.72 g), 탄산칼륨(1.75 g) 및 요오드화칼륨(0.11 g)을 아세토니트릴(20 mL)에 용해시키고, 디메틸아민(4.77 mL, 2M/THF)을 첨가하며, 80℃까지 승온시키고, 3시간 반응시킨다. 냉각하고, 흡입 여과하며, 여과액을 감압 농축시킨 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 96:4), 화합물 M5-5(1.18 g, 66% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 280.2 $[M+H]^+$.

[0244] **단계 5: 화합물 M5-6의 합성**

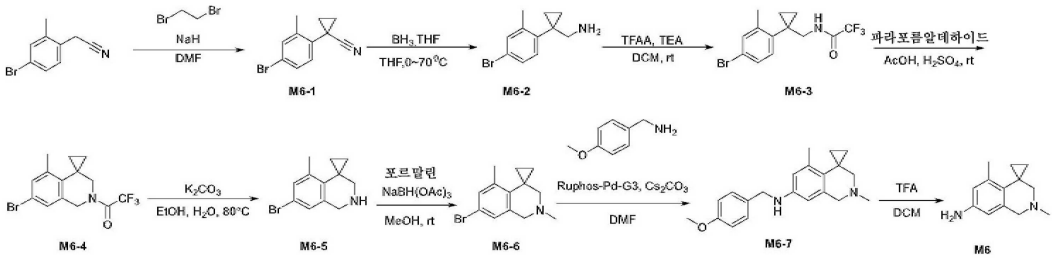
[0245] 상온에서, M5-5(300 mg), 벤조페논이민(251 mg), RuPhos Pd G3(77 mg) 및 탄산세슘(904 mg)을 자일렌(10 mL)에 용해시키고, 질소 가스 대체를 행하며, 120℃까지 승온시키고, 6시간 반응시킨다. 냉각하고, 흡입 여과하며, 여

과액을 감압 농축시킨 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 93:7), 화합물 M5-6(303 mg, 77% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 425.3 $[M+H]^+$.

[0246] **단계 6: 화합물 M5의 합성**

[0247] 상온에서, M5-6(363 mg)을 MeOH(5 mL)에 용해시키고, 염산(5mL, 4M/1,4- Dioxane)을 첨가하며, 50℃까지 승온시키고, 2시간 반응시킨다. 냉각하고, 감압 농축시키며, 소량의 메탄올을 첨가하여 용해시키고, 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 PH를 염기성으로 조정하여, EA로 추출하고, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 92:8, 1‰암모니아수), 화합물 M5(186 mg, 83% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 261.3 $[M+H]^+$.

[0248] **중간체 M6의 합성:**

[0249] 

[0250] 단계 1: 화합물 M6-1의 합성

[0251] 실온에서, NaH(2.86 g)을 DMF(100.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 대체를 행하며, 빙수욕 조건 하에, 2-(4-브로모-2-메틸페닐)아세토니트릴(5.00 g)을 적하하여 10 mL의 DMF용액에 용해시키며, 온도를 계속 유지하면서 15 min 반응시키고, 1,2-디브로모에탄 (6.71 g)을 적하하여 10 mL의 DMF용액에 용해시키며, 빙수욕을 제거하고, 실온에서 2 h 반응시킨다. 반응액을 300 mL 빙수에 첨가하고, 그런 후, 150 mL로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 염화나트륨으로 세척하며, 유기상을 농축시키고, 농축물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=95:5~90:10)로 분리하며 정제하여 목표 생성물 M6-1(4.25 g, 75.63%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 236.0 $[M+H]^+$.

[0252] 단계 2: 화합물 M6-2의 합성

[0253] 실온에서, 화합물 M6-1(26.84 g)을 THF/테트라히드로푸란(270.00 mL)에 용해시키고, 질소 가스 대체를 행하며, 질소 가스 보호와 빙수욕 조건 하에, BH_3.THF(568.38 mL)을 천천히 첨가하고, 온도를 계속 유지하면서 15 min 반응시키며, 빙수욕을 제거하고, 환류하면서 5 h 반응시킨다. 반응액을 냉각하고, 1M의 HCl를 사용하여 PH를 2~3으로 조정하며, 그런 후, 반응액을 계속 환류하면서 1 h 반응시키고, 그런 후, 포화 탄산수소나트륨을 사용하여 PH를 8~9로 조정하며, 이어서, EA로 3회 추출하고, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 유기상을 농축시켜 목표 생성물 M6-2(28.80 g)를 얻는다. ESI-MS m/z: 240.0 $[M+H]^+$.

[0254] 단계 3: 화합물 M6-3의 합성

[0255] 실온에서, 화합물 M6-2(25.50 g)를 디클로로메탄(300.00 mL)에 용해시키고, 질소 가스 보호 조건 하에, 빙수욕 조건 하에, 트리에틸아민(44.28 mL)을 첨가하며, 이어서, TFAA(22.14 mL)를 천천히 적하하여 첨가하고, 실온에서 3 h 반응시킨다. 반응액을 일정한 양의 빙수에 첨가하고, DCM으로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 유기상을 농축시켜 조제품을 얻어, 샘플을 교반하고, 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=95:5~91:9)를 통해 목표 생성물 (20.60 g, 수율 57.71%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 336.1$[M+H]^+$.

[0256] 단계 4: 화합물 M6-4의 합성

[0257] 실온에서, 화합물 M6-3(15.60 g)을 HOAc(206.00 mL)에 용해시키고, 질소 가스 보호 조건 하에, 빙수욕조건 하에, 진한 황산(138.00 mL)을 천천히 적하하여 첨가하며, 온도를 유지하면서 0.5 h 반응시키고, 이어서, 파라포름알데하이드(2.09 g)를 몇번 나눠서 첨가하며, 온도를 실온으로 되돌리고, 16 h 반응시킨다. 반응액을 일정한 양의 빙수에 천천히 부어 넣고, EA로 3회 추출하며, 유기상을 합병하고, 유기상을 포화 탄산수소나트륨 용액

으로 세척하며, 포화 식염수로 세척하고, 유기상을 농축시켜 조제품을 얻어, 샘플을 교반하고, 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=100:0~91:9)를 통해 목표 생성물 M6-4(6.00 g, 수율 37.13%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 348.0 $[M+H]^+$.

[0258] 단계 5: 화합물 M6-5의 합성

[0259] 실온에서, 화합물 M6-4(8.20 g)를 EtOH(147.00 mL)과 H_2O(49.00 mL)에 용해시키고, 탄산칼륨(16.28 g)을 첨가하며, 80℃에서 1 h 반응시킨다. 반응액을 실온까지 냉각시키고, 회전 증발하여 에탄올을 제거하며, 이어서, EA로 3회 추출하고, 포화 식염수로 3회 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 유기상을 농축시켜 목표 생성물 M6-5(5.70 g, 수율 95.98%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 252.0 $[M+H]^+$.

[0260] 단계 6: 화합물 M6-6의 합성

[0261] 실온에서, 화합물 M6-5(5.70 g)를 메탄올(57.00 mL)과 HOAc(38.00 mL)에 용해시키고, 질소 가스 보호 조건 하에, 빙수욕조건 하에, 포르말린 수용액 37%(2.75 g)를 천천히 적하하여 첨가하며, 온도를 유지하면서 1 h 반응시키고, 이어서 트리아세톡시 수소화붕소나트륨(14.37 g)을 몇번 나눠서 첨가하며, 그런 후, 온도를 실온으로 되돌리여 2 h 반응시킨다. 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 반응액의 PH를 8~9로 조정하고, 그런 후, EA로 2~3회 추출하며, 유기상을 합병하고, 포화 탄산수소나트륨으로 세척하고, 포화 식염수로 세척하며, 유기상을 농축시켜 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=100:0~95:5)로 정제하여 목표 생성물 M6-6(4.80 g, 79.77%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 266.1 $[M+H]^+$.

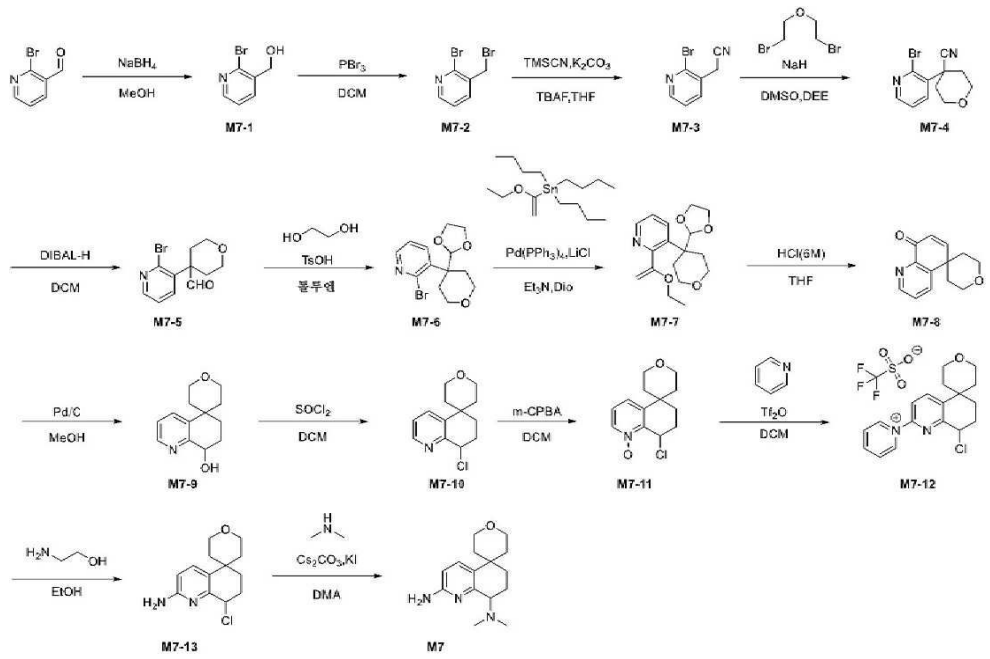
[0262] 단계 7: 화합물 M6-7의 합성

[0263] 실온에서, 화합물 M6-6(1.00 g), p-메톡시벤질아민(1.03 g), Ruphos-Pd-G3(0.31 g), 탄산세슘(2.45 g)을 DMF(15.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 90℃에서 24 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 직접 농축시켜, 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=96:4~90:10) 분리를 통해 목표 생성물 M6-7(0.72 g, 수율 59.43%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 323.26 $[M+H]^+$.

[0264] 단계 8: 화합물 M6의 합성

[0265] 실온에서, 화합물 M6-7(720.00 mg)을 디클로로메탄(20.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 빙수욕에 트리플루오로아세트산(5.0 mL)을 첨가하며, 환류하면서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 회전 증발하여 반응 용매를 제거하고, 반응액에 10 mL H_2O과 10 mL DCM를 첨가하며, 그런 후, NaOH을 첨가하여 PH>12로 조정하고, 그런 후, DCM 25 mL로 3회 추출하여, 유기상을 합병하여, 포화 염화나트륨으로 세척하며, 유기상을 농축시켜 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=96:4~90:10) 분리를 통해 목표 생성물 M6(350.00 mg, 수율 77.49%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 203.22 $[M+H]^+$.

[0266] **중간체 M7의 합성:**



[0267]

[0268] 단계 1: 중간체 M7-1의 합성

[0269] 실온에서, 화합물 2-브로모-3-피리딘포름알데하이드(15.00 g)를 MeOH(200.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 온도를 0~5℃로 제어하며, 수소화붕소나트륨(3.66 g)를 천천히 몇번 나눠서 첨가하고, 첨가가 완료되면, 빙수욕을 제거하고, 실온 25℃에서 1 h 반응시킨다. 반응액에 150 mL의 물을 첨가하여 퀀칭하고, 메탄올을 제거하며, 그런 후, EA 100 mL로 5회 추출하여, 포화 염화나트륨 100 mL로 2회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 유기상을 여과하고 직접 농축시키며 흡입 건조하여 목표 생성물 M7-1(14.20 g, 수율 93.67%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 188.0 $[M+H]^+$.

[0270] 단계 2: 중간체 M7-2의 합성

[0271] 실온에서, 화합물 M7-1(14.20 g)을 DCM(350.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 온도를 0~5℃로 제어하며, PBr_3(6.40 mL)로 천천히 몇번 나눠서 첨가하고, 첨가가 완료되면, 빙수욕을 제거하고, 실온 25℃에서 18 h 반응시킨다. 반응액을 500 mL의 빙수에 첨가하여 퀀칭하고, 30% NaOH을 첨가하여 PH를 12~13으로 조정하며, 그런 후, DCM 250 mL로 3회 추출하고, 포화 염화나트륨 100 mL로 2회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 유기상을 직접 농축시키며, 흡입 건조하여 목표 생성물 M7-2(18.00 g, 수율 94.99%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 250.9 $[M+H]^+$.

[0272] 단계 3: 중간체 M7-3의 합성

[0273] 실온에서, 화합물 M7-2(18.00 g), TMSCN(12.81 g), 탄산칼륨(19.83 g)을 THF(200.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 온도를 0~5℃로 제어하며, TBAF(7.17 mL, 1M-THF)를 천천히 몇번 나눠서 첨가하고, 첨가가 완료되면, 빙수욕을 제거하고, 실온 25℃에서 14 h 반응시킨다. 반응액을 500 mL의 빙수에 첨가하여 퀀칭하고, 그런 후, EA 150 mL로 4회 추출하며, 포화 염화나트륨 100 mL로 2회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 유기상을 직접 농축시키고, 농축물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1~60:40) 분리를 통해 목표 생성물 M7-3(12.10 g, 수율 85.61%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 197.0 $[M+H]^+$.

[0274] 단계 4: 중간체 M7-4의 합성

[0275] 실온에서, 화합물 NaH(60%)을 DMSO(240.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 온도를 18~25℃로 제어하며, M7-3(12.10 g)과 2,2'-디브로모디에틸 에테르를 디에틸 에테르(60.00 mL)와 DMSO(15.00 mL)에 용해시킨 용액을 반응 체계에 천천히 몇번 나눠서 적하하여 첨가하고, 실온 25℃에서 3 h 반응시킨다. 반응액을 500

mL의 빙수에 첨가하여 퀀칭하고, 그런 후, EA 150 mL로 4회 추출하며, 포화 염화나트륨 150 mL로 5회 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 유기상을 직접 농축시키고, 농축물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1~60:40) 분리를 통해 목표 생성물 M7-4(13.20 g, 수율 77.89%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 267.2 $[M+H]^+$.

[0276] 단계 5: 중간체 M7-5의 합성

[0277] 실온에서, 화합물 M7-4(6.00 g)를 무수 DCM(100.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 온도를 -78℃로 제어하며, DIBAL-H(24.33 mL, 1M/ 헥산)를 천천히 몇번 나눠서 적하하여 첨가하고, 온도를 -70~-60℃로 제어하여 3 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 실온까지 승온시키고, 반응액에 10 mL의 15% HCl를 첨가하여 퀀칭하며, 포화 탄산수소나트륨을 첨가하여 PH를 8~9로 조정하고, 그런 후, DCM 60 mL로 4회 추출하며, 포화 염화나트륨 100 mL로 2회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 유기상을 직접 농축시키며, 흡입 건조하여 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1~40:60) 분리를 통해 목표 생성물 M7-5(4.00 g, 수율 65.93%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 270.2 $[M+H]^+$.

[0278] 단계 6: 중간체 M7-6의 합성

[0279] 실온에서, 화합물 M7-5(4.00 g), 톨루엔술폰산(0.26 g), 에틸렌 글리콜(1.84 g)을 톨루엔(50.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, 환류 조건 하에, 수분분리기를 사용하여 3h 반응시켜 톨루엔에서 수분을 분리하고, 반응을 멈춘다. 실온까지 냉각시키고, 반응액을 직접 농축시키며, 흡입 건조하여 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1~40:60) 분리를 통해 목표 생성물 M7-6(4.50 g, 수율 52.58%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 314.2 [$M+H]^+$.

[0280] 단계 7: 중간체 M7-7의 합성

[0281] 실온에서, 화합물 M7-6(4.50 g), 트리부틸(1-에톡시에틸렌)주석(6.72 g), LiCl(1.82 g), 트리에틸아민(4.35 g), $Pd(PPh_3)_4$(1.66 g)을 1,4-디옥산(80.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, 질소 가스 보호 조건 하에, 110℃온도를 유지하면서 14 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 실온까지 냉각시키고, 반응액에 200 mL의 5% KF수용액을 첨가하여 0.5 h 퀀칭하며, 그런 후, DCM 60mL로 5회 추출하여, 포화 염화나트륨 100 mL로 2회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 여과하고, 유기상을 직접 농축시키며, 흡입 건조하여 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1~40:60) 분리를 통해 목표 생성물 M7-7(2.30 g, 수율 52.58%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 306.4 $[M+H]^+$.

[0282] 단계 8: 중간체 M7-8의 합성

[0283] 실온에서, 화합물 M7-7(2.30 g)을 6M HCl(10.00 mL)과 DCM(10.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 온도를 유지하면서 50℃에서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 100 mL의 빙수에 첨가하여 퀀칭하고, 30% NaOH을 첨가하여 PH를 12~13으로 조정하며, 그런 후, DCM 50 mL로 3회 추출하고, 포화 염화나트륨 100 mL로 2회 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 유기상을 직접 농축시키며, 흡입 건조하여 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=96:4~90:10) 분리를 통해 목표 생성물 M7-8(0.9 g, 수율 55.51%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 216.3 $[M+H]^+$.

[0284] 단계 9: 중간체 M7-9의 합성

[0285] 실온에서, 화합물 M7-8(1.80 g), 10% 팔라듐 카본(0.18 g)을 메탄올(40.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, H_2조건 하에, 온도를 유지하면서 25℃에서 34h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 규조토를 첨가하여 팔라듐 카본을 여과하고, 그런 후, 메탄올 20mL로 5회 세척하며, 반응액을 합병하고 직접 농축시키며, 흡입 건조하여 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: EA=10:1~50:50) 분리를 통해 목표 생성물 M7-9(1.70 g, 수율 52.58%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 220.3[$M+H]^+$.

[0286] 단계 10: 중간체 M7-10의 합성

[0287] 실온에서, 화합물 M7-9(1.70 g)를 DCM(40.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 온도를 0~5℃로 제어하며, $SOCl_2$(2.48 mL)를 천천히 몇번 나눠서 첨가하고, 첨가가 완료되면, 빙수욕을 제거하고, 실온 25℃에서

2 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 50 mL의 빙수에 첨가하여 퀀칭하고, 포화 탄산수소나트륨을 첨가하여 PH를 8~9로 조정하고, 그런 후, DCM 50 mL로 3회 추출하고, 포화 염화나트륨 100 mL로 2회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 유기상을 직접 농축시키며, 흡입 건조하여 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~93:7) 분리를 통해 목표 생성물 M7-10(1.40 g, 수율 86.09%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 238.7 $[M+H]^+$.

[0288] 단계 11: 중간체 M7-11의 합성

[0289] 실온에서, 화합물 M7-10(1.43 g)을 DCM(50.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, m-클로로퍼벤조산(2.44 g, 85%)을 천천히 몇번 나눠서 첨가하며, 실온 25℃에서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 100 mL의 포화 탄산수소나트륨에 첨가하여 퀀칭하고, 그런 후, DCM 30 mL로 4회 추출하며, 포화 염화나트륨 100 mL로 2회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 유기상을 직접 농축시키며, 흡입 건조하여 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~93:7) 분리를 통해 목표 생성물 M7-11(1.50 g, 수율 98.28%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 254.7 $[M+H]^+$.

[0290] 단계 12: 중간체 M7-12의 합성

[0291] 실온에서, 화합물 M7-11(1.30 g), 피리딘(2.06 mL)을 DCM(40.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 트리플루오로메탄술폰산 무수물(1.72 mL)을 천천히 몇번 나눠서 첨가하며, 실온 25℃에서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시켜 조제품을 얻고, 그런 후, 조제품을 디에틸 에테르 10 mL로 슬러리화하며, 여과하고, 고체를 직접 흡입 건조하여 목표 생성물 M7-12(2.0 g, 수율 123.59%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 254.7 $[M+H]^+$.

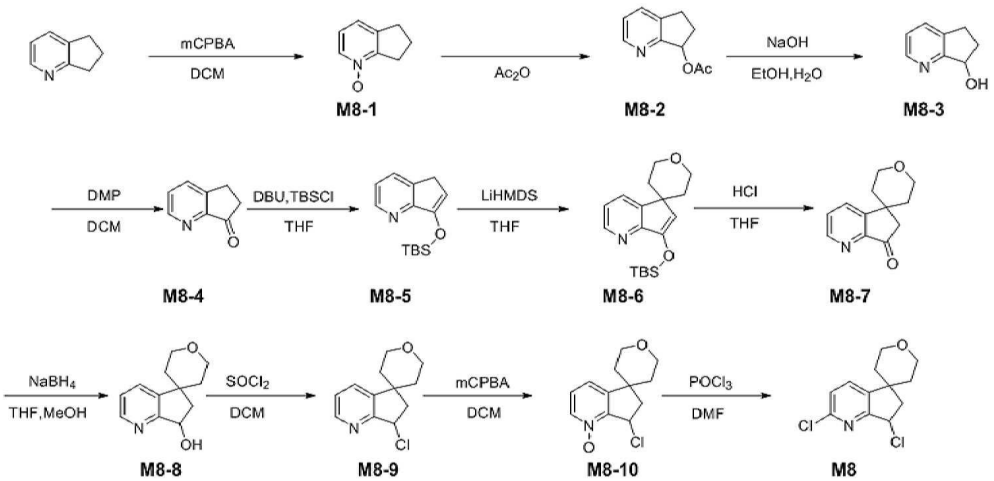
[0292] 단계 13: 중간체 M7-13의 합성

[0293] 실온에서, 화합물 M7-12(2.00 g), 에탄올아민(11.91 mL)을 에탄올(15.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 실온 25℃에서 3 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 20 mL의 포화 탄산수소나트륨에 첨가하여 퀀칭하고, 다량의 담황색 고체가 석출되면, 여과하며, 고체를 직접 가열 건조하여 목표 생성물 M7-13(1.10 g, 수율 68.72%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 253.8 $[M+H]^+$.

[0294] 단계 14: 중간체 M7의 합성

[0295] 실온에서, 화합물 M7-13(1.05 g), KI(137.97 mg), 탄산세슘(4.06 g)디메틸아민(16.62 mL, 2M THF)을 DMA(15.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 온도를 유지하면서 100℃에서 4 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 직접 농축시켜, 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~90:10) 분리를 통해 목표 생성물 M7(1.05 g, 수율 96.70%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 262.1 $[M+H]^+$.

[0296] **중간체 M8의 합성:**



[0297]

[0298] 단계 1: 화합물 M8-1의 합성

[0299] 빙수욕의 온도를 15~30℃로 제어하고, 화합물 6,7-디히드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(240.0 g)의 DCM용액(1500 mL)에 mCPBA(490.7 g, 85%)를 몇번 나눠서 첨가하며, 첨가가 완료되면, 실온에서 교반하면서 1.5시간 반응시킨다. 반응액을 컬럼 크로마토그래피로 직접 정제하여, 화합물 M8-1(143.60 g, 52% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 136.05 $[M+H]^+$.

[0300] 단계 2: 화합물 M8-2의 합성

[0301] 질소 가스 보호하에서, M8-1(41.0 g)의 아세트산 무수물(200 mL) 용액을, 온도를 유지하면서 110~120℃에서 1.5시간 반응시킨다. 감압 농축시켜 부분 용매를 제거하며, 물을 첨가하고, EA로 추출하며, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여(PE/EA=100~3/1), 화합물 M8-2(37.7 g, 71% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 178.12 $[M+H]^+$.

[0302] 단계 3: 화합물 M8-3의 합성

[0303] 빙수욕에서, M8-2(89.2)의 EtOH(400 mL)용액에 NaOH(40.3 g)의 수용액(400 mL)을 적하하여 첨가하고, 빙수욕을 제거하며, 실온까지 승온시키고, 1시간 반응시킨다. 감압 농축시키고, 물을 첨가하여, DCM으로 추출하며, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 감압 농축시키며, 화합물 M8-3(59.8 g, 88% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 136.08 $[M+H]^+$.

[0304] 단계 4: 화합물 M8-4의 합성

[0305] 빙수욕에서 온도를 15~30℃로 제어하고, M8-3(59.8 g)의 DCM(400 mL)에 데스-마틴 산화제(206.4 g)를 몇번 나눠서 첨가하고, 첨가가 완료되면, 실온에서 교반하면서 2시간 반응시킨다. 반응액을 10%의 탄산나트륨 수용액에 첨가하여 퀀칭하고, 여과하며, 여과액을 DCM으로 추출하고, 유기층을 5%의 아황산나트륨 수용액으로 세척하며, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 1:1~1:4), 화합물 M8-4(47.8 g, 81% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 134.11 $[M+H]^+$.

[0306] 단계 5: 화합물 M8-5의 합성

[0307] 상온에서, M8-4(59.0 g)의 THF(700 mL)에 DBU(132.4 mL)를 첨가하고, 빙수욕에서 온도를 25℃ 이하로 제어하며, tert-부틸디메틸실릴 클로라이드(80.1 g)를 적하하여 첨가하고, 첨가가 완료되면, 실온에서 교반하면서 2시간 반응시킨다. 반응액을 포화 염화암모늄 수용액에 첨가하여 퀀칭하고, EA로 추출하며, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 95:5), 화합물 M8-5(103.5 g, 94% 수율)를 얻는다.

[0308] 단계 6: 화합물 M8-6의 합성

[0309] 질소 가스 보호하에서, M8-5(56.0 g)를 THF(700 mL)에 용해시키고, 드라이아이스 에탄올욕으로 -70 ℃까지 냉각시키며, LiHMDS(679 mL, 1.0 mol/L)를 적하하여 첨가하고, 첨가가 완료되면, -30~-20℃까지 천천히 승온시키고, 온도를 유지하면서 2시간 반응시키며, 그런 후, 2,2'-디브로모디에틸 에테르(57.7)를 적하하여 첨가하고, 적하가 완료되면, 자연적으로 실온까지 승온시키고, 교반하면서 3시간 반응시킨다. 반응액을 포화 염화암모늄 수용액에 첨가하여 퀀칭하고, EA로 추출하며, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 감압 농축시켜, 화합물 M8-6 조제품(88.2 g)을 얻어, 다음 단계의 반응에 직접 사용한다. ESI-MS m/z: 318.33 $[M+H]^+$.

[0310] 단계 7: 화합물 M8-7의 합성

[0311] M8-6(88.0 g, 조제품)을 THF(400 mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 냉각하며, 그런 후, 염산(92 mL)의 수용액(90 mL)을 적하하여 첨가하고, 적하가 완료되면, 실온에서 교반하면서 4시간 반응시킨다. 농축하여 THF를 제거하고, 물을 첨가하여 용해시키며, EA로 추출하여 이물질을 제거하고, 그런 후, 산성 수층을 탄산나트륨으로 중화시켜 pH를 약 9로 조정하며, DCM으로 추출하고, 유기상을 합병하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시켜, 화합물 M8-7(40.5 g, 72% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 204.16 $[M+H]^+$.

[0312] 단계 8: 화합물 M8-8의 합성

[0313] 화합물 M8-7(24.3 g)을 THF(100 mL)과 MeOH(300 mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 냉각하며, 수소화붕소나트륨(6.8 g)을 몇번 나눠서 첨가하고, 첨가가 완료되면, 실온에서 교반하면서 1.5시간 반응시킨다. 반응액을 농축시

키고, 농축물을 포화 염화암모늄에 첨가하며, DCM으로 추출하고, 유기상을 합병하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여(DCM/MeOH=100~100/5), 화합물 M8-8(17.0 g, 69% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 206.25 $[M+H]^+$.

[0314] 단계 9: 화합물 M8-9의 합성

[0315] 화합물 M8-8(17.0 g)을 DCM(350 mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 냉각하며, 티오닐디클로라이드(29.6 g.)를 적하하여 첨가하며, 첨가가 완료되면, 실온에서 교반하면서 3시간 반응시킨다. 반응액을 차가운 탄산수소나트륨 수용액에 첨가하여 퀀칭하고, 탄산나트륨을 추가하여 pH를 약 7~8로 조정하며, DCM으로 추출하고, 유기상을 합병하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시켜, 화합물 M8-9(18.5 g, 99% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 224.20 $[M+H]^+$.

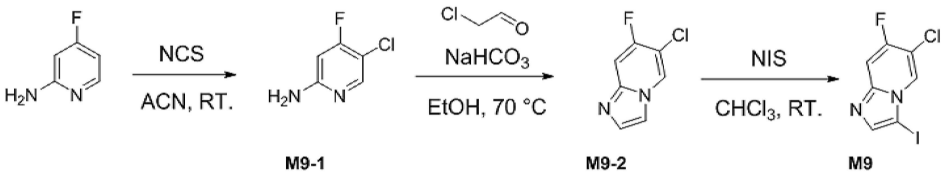
[0316] 단계 10: 화합물 M8-10의 합성

[0317] 화합물 M8-9(18.1 g)를 DCM(250 mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 냉각하며, 온도를 15~30℃로 제어하고, mCPBA(36 g)를 몇번 나눠서 첨가하며, 첨가가 완료되면, 실온에서 교반하면서 4시간 반응시킨다. 반응액을 5℃ 이하로 냉각시키고, 온도를 10℃이하로 제어하며, 탄산나트륨 수용액을 적하하여 pH를 약 8~9로 조정하고 퀀칭하며, DCM으로 추출하고, 유기상을 합병하며, 5% 아황산나트륨 수용액을 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 감압 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여, 화합물 M8-10(12.6 g, 65% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 240.08 $[M+H]^+$.

[0318] 단계 11: 화합물 M8의 합성

[0319] 화합물 M8-10(6.8 g)을 DMF(100 mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 냉각하며, 온도를 0~10℃로 제어하고, 포스포러스 옥시클로라이드(21.8 g)를 적하하여 첨가하며, 적하가 완료되면, 실온에서 교반하고 9시간 반응시킨다. 반응액을 빙수 혼합물에 첨가하고, 여과하며, 여과 케이크를 수집하고, DCM으로 용해시키며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시켜, 화합물 M8(5.4 g, 71% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 258.14 $[M+H]^+$.

[0320] **중간체 M9의 합성:**



[0321]

[0322] 단계 1: 화합물 M9-1의 합성

[0323] 실온에서, 2-아미노-4-플루오로피리딘(3.00 g)을 아세토니트릴(30.00 mL)에 용해시키고, 그런 후, NCS(3.93 g)를 몇번 나눠서 첨가하며, 실온에서 3 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 포화 티오황산나트륨 용액으로 퀀칭하고 반응시키며, EA로 3회 추출하고, 유기상을 합병하며, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=3:1) 분리를 통해 목표 생성물 M9-1(1.00 g, 수율 25.50%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 113.0 $[M+H]^+$.

[0324] 단계 2: 화합물 M9-2의 합성

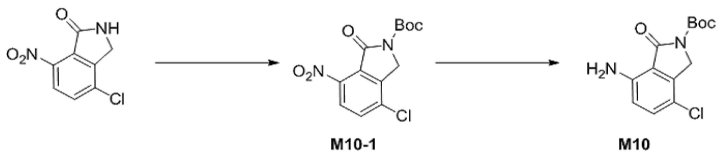
[0325] 실온에서, 화합물 M9-1(986.00 mg), 클로로아세트알데하이드(4.00 g, 40% 수용액), $NaHCO_3$(1.13 g)을 에탄올(20.00 mL)에 용해시키고, 80℃에서 13 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 직접 농축시키고, 샘플을 교반하며, 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=3:1) 분리를 통해 목표 생성물 M9-2(259 mg, 수율 22.57%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 171.0 $[M+H]^+$.

[0326] 단계 3: 화합물 M9의 합성

[0327] 실온에서, 화합물 M9-2(259.00 mg)를 클로로포름(5.00 mL)에 용해시키고, 그런 후, NCS(3.93 g)를 몇번 나눠서 첨가하며, 실온에서 7 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 직접 농축시키고, 샘플을 교반하며, 컬럼 크로

마토그래피(PE:EA=4:1)를 분리하여 목표 생성물 M9(218 mg, 수율 48.43%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 29.0 $[M+H]^+$.

[0328] **중간체 M10의 합성:**

[0329] 

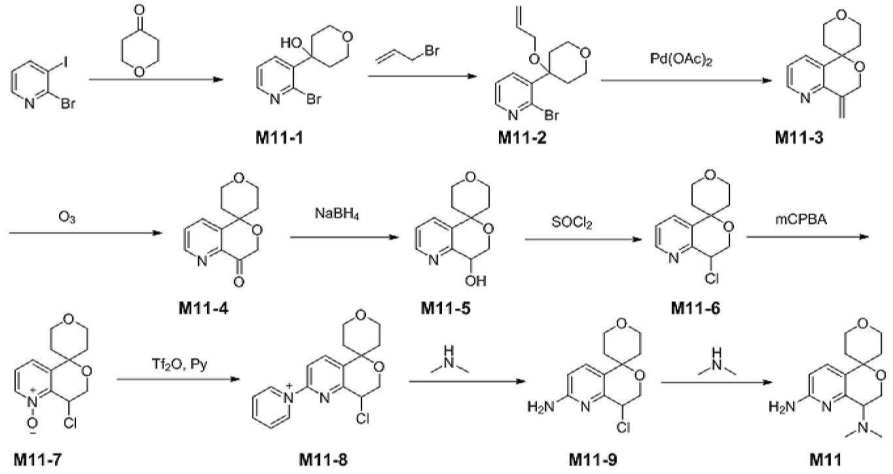
[0330] 단계 1: 화합물 M10-1의 합성

[0331] 실온에서, 4-클로로-7-니트로이소인돌린-1-온(3.00 g), DMAP(3.00 g)를 THF(30.00 mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 Boc_2O(3.89 mL)을 적하하여 첨가하며, 그런 후, 실온에서 1 h 반응시킨다. 반응액을 물(200.00 mL)에 적하하여 첨가하고, 여과하며, 여과 케이크를 물로 3회 세척하고, 가열 건조하여 목표 생성물 M10-1(3.50 g, 수율 79.31%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 313.1 $[M+H]^+$.

[0332] 단계 2: 화합물 M10의 합성

[0333] 실온에서, 화합물 M10-1(4.20 g), 염화암모늄(1.44 g), 물(8.00 mL)을 에탄올(40.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, 70℃에서 철분말(3.00 g)을 몇번 나눠서 첨가하며, 70℃에서 1 h 반응시킨다. 반응액을 여과하며, 여과 케이크를 DCM으로 2회 세척하고, 여과액을 농축시키며, 물을 첨가하여 희석하고, 여과하며, 여과 케이크를 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=65:35) 분리를 통해 목표 생성물 M10(3.10 g, 순수도 81.64%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 283.1 $[M+H]^+$.

[0334] **중간체 M11의 합성:**

[0335] 

[0336] 단계 1: 화합물 M11-1의 합성

[0337] 2-브로모-3-요오도피리딘(10 g)을 THF(150 mL)에 용해시키고, 그런 후, 반응 체계를 -20℃에 두고, 질소 가스 보호하에서 이소프로필마그네슘 클로라이드(4.4 g)를 천천히 적하하여 첨가하고, 적하가 완료되면, 해당 온도에서 2 h 반응시킨 후, 테트라히드로피론(5.3 g)을 첨가하며, 그런 후, 실온에서 밤새 교반한다. 반응액을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 감압 농축시켜 부분 용매를 제거하며, EA로 추출하고, 유기층을 합병하여, 1M HCl, 물 및 포화 식염수로 차례로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 70:30-65:35), 화합물 M11-1(3.2 g, 35 % 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 258.0 $[M+H]^+$.

[0338] 단계 2: 화합물 M11-2의 합성

[0339] 화합물 M11-1(3.0 g)을 DMF(25 mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 NaH(0.74 g)을 첨가하며, 첨가가 완료되면, 상온에서 교반하면서 30 min 반응시킨다. 이어서, 3-브로모프로필렌(1.6 g)과 TBAI(0.34 g)의 DMF용액을 적하하여 첨가하고, 그런 후, 실온에서 교반하면서 밤새 반응시킨다. 물을 첨가하여 퀀칭하고, 감압 농축시켜 부분 용매

를 제거하며, EA로 추출하고, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 70:30-65:35), 화합물 M11-2(2.8 g, 80% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 298.1 $[M+H]^+$.

[0340] 단계 3: 화합물 M11-3의 합성

[0341] 화합물 M11-2(1.5 g), $Pd(OAc)_2$(0.17 g), XantPhox(0.44 g), TEA(2.1 ml)를 ACN(15 mL)에 용해시키고, 질소 가스 보호하에서, 90℃에서 6 h 반응시킨다. 반응이 완료되면, 감압 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 70:30-65:35), 화합물 M11-3(0.84 g, 77% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 218.1 $[M+H]^+$.

[0342] 단계 4: 화합물 M11-4의 합성

[0343] 화합물 M11-3(0.34 g)을 MeOH(5 mL)과 DCM(10 mL)에 용해시키고, -50 ℃에서 오존을 도입하며, 30 min 반응시킨 후, 디메틸 설파이드(0.34 g)를 첨가한다. 반응이 완료되면, 감압 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 70:40-50:50), 화합물 M11-4(0.24 g, 83% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 220.1 $[M+H]^+$.

[0344] 단계 5: 화합물 M11-5의 합성

[0345] 빙수욕에서, M11-4(0.15 g)의 MeOH(2.5 mL)과 THF(2.5 mL) 용액에 수소화붕소나트륨(38.8 mg)을 몇번 나눠서 첨가하고, 빙수욕을 제거하며, 상온에서 1시간 반응시킨다. 물을 첨가하여 퀀칭하고, 감압 농축시켜 부분 용매를 제거하며, EA로 추출하고, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시켜 화합물 M11-5(112 mg, 74% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 222.1 $[M+H]^+$.

[0346] 단계 6: 화합물 M11-6의 합성

[0347] 빙수욕에서, M11-5(0.11 g)의 DCM(5 mL) 용액에 티오닐 클로라이드(0.18 mL)를 적하하여 첨가하고, 빙수욕을 제거하며, 40℃까지 승온시키고, 1시간 반응시킨다. 감압 농축시키고, 소량의 메탄올을 첨가하여 용해시키며, 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 PH를 염기성으로 조정하여, EA로 추출하고, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 20:80), 화합물 M11-6(115 mg, 96% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 239.0 $[M+H]^+$.

[0348] 단계 7: 화합물 M11-7의 합성

[0349] 상온에서, M11-6(410 mg)을 DCM(20 mL)에 용해시키고, 상온에서 mCPBA(590 mg)을 첨가하며, 그런 후, 상온에서 3 h 반응시킨 후, LC-MS로 원료 반응이 완료된 것을 검출한다. 포화 탄산수소나트륨 용액(10 mL)을 첨가하고, 상온에서 30 min 교반한 후, DCM으로 추출하며, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 감압 농축시켜, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 20:1), 화합물 M11-7(428 mg, 98% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 256.1 $[M+H]^+$.

[0350] 단계 8: 화합물 M11-8의 합성

[0351] M11-7(400 mg), 피리딘(1.2 g)을 DCM(10 mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 Tf_2O(1.3 g)을 첨가하고, 그런 후, 상온에서 0.5 h 반응시킨 후, LC-MS로 원료 반응이 완료된 것을 검출한다. 감압 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 20:1), 화합물 M11-8(472 mg, 96% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 317.1 $[M+H]^+$.

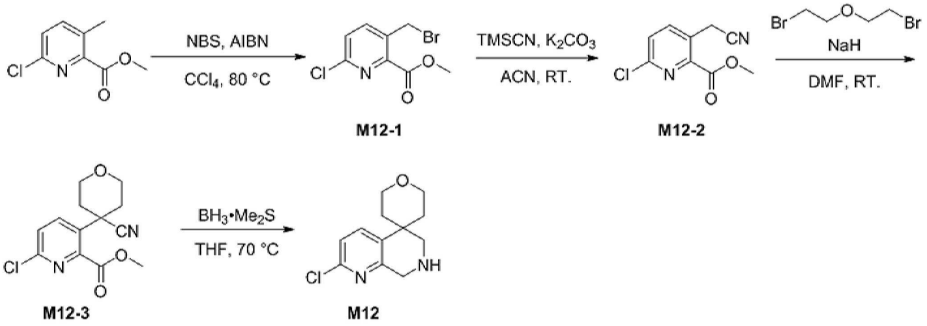
[0352] 단계 9: 화합물 M11-9의 합성

[0353] M11-8(250 mg)을 상온에서 디메틸아민테트라히드로푸란 용액(15 mL)에 용해시키고 상온에서 0.5 h 교반한 후, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 20:1), 화합물 M11-9(175 mg, 87% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 255.1 $[M+H]^+$.

[0354] 단계 10: 화합물 M11의 합성

[0355] M11-9(150 mg), KI(12 mg), Cs_2CO_3(575 mg), 메틸아민 테트라히드로푸란 용액(2.4 mL)을 DMA(5.0 mL)에 용해시키고, 100 ℃에서 밤새 교반한 후, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 20:1), 화합물 M11(150 mg, 97% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 264.2 $[M+H]^+$.

[0356] **중간체 M12의 합성**



[0357]

[0358] 단계 1: 화합물 M12-1의 합성

[0359] 실온에서, 메틸 6-클로로-3-메틸-2-피리딘카르복실레이트(33.00 g)를 사염화탄소(400.00 mL)에 용해시키고, 그런 후, NBS(33.12 g), AIBN(2.91 g)을 첨가하며, 질소 가스 보호 조건 하에, 80℃에서 3 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액에 일정한 양의 물을 첨가하고, DCM으로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=2:1) 분리를 통해 목표 생성물 M12-1(22.00 g, 수율 46.81%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 186.0 $[M+H]^+$.

[0360] 단계 2: 화합물 M12-2의 합성

[0361] 실온에서, 화합물 M12-1(22.00 g), K_2CO_3(19.50 g)을 ACN(300.00 mL)에 용해시키고, 그런 후, 빙수욕 조건 하에, TMSCN(12.38 g)을 천천히 적하하여 첨가하며, 실온에서 13 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액에 일정한 양의 물을 첨가하고, EA로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=2:1) 분리를 통해 목표 생성물 M12-2(10.00 g, 수율 57.00%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 211.3 $[M+H]^+$.

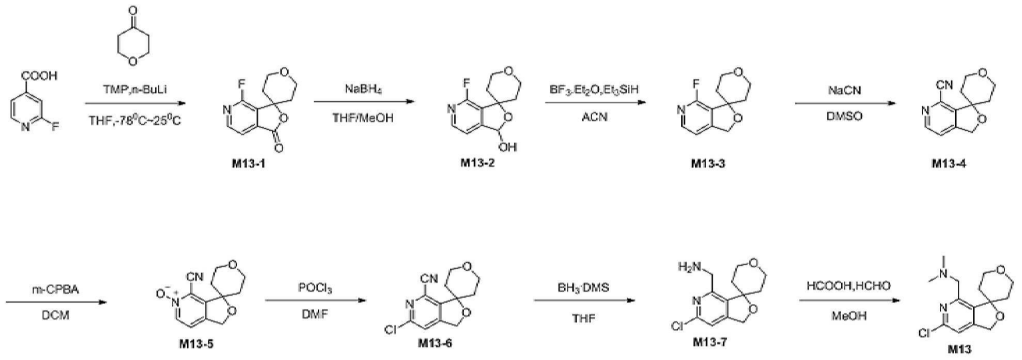
[0362] 단계 3: 화합물 M12-3의 합성

[0363] 실온에서, 화합물NaH(2.29 g)을 DMF(65.00 mL)에 용해시키고, 그런 후, 빙수욕 조건 하에, 질소 가스 보호 조건 하에, M12-2(5.23 g)를 천천히 첨가하며, 온도를 유지하면서 0.5 h 반응시킨 후, 2,2'-디브로모디에틸 에테르(9.20 g)를 천천히 적하하여 첨가하고, 실온에서 3 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 빙수욕 조건 하에, 포화 염화암모늄 용액을 퀀칭하고 반응시키며, EA로 3회 추출하고, 유기상을 합병하며, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=3:1) 분리를 통해 목표 생성물 M12-3(4.00 g, 수율 57.38%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 281.2 $[M+H]^+$.

[0364] 단계 4: 화합물 M12의 합성

[0365] 실온에서, 화합물 M12-3(3.00 g)을 THF(45.00 mL)에 용해시키고, 그런 후, 빙수욕 조건 하에, 보란 디메틸 설파이드 용액(4.3 mL, 10M)을 천천히 적하하여 첨가하며, 질소 가스 보호 조건 하에, 70℃에서 16 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 1M HCl용액을 사용하여 PH를 1~2로 조정하고, 그런 후, 70℃까지 가열하며 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 2M NaOH 용액을 사용하여 PH를 8~9로 조정하고, EA로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=19:1) 분리를 통해 목표 생성물 M12(750.00 mg, 수율 29.41%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 239.4 $[M+H]^+$.

[0366] **중간체 M13의 합성**



[0367]

[0368] 단계 1: 중간체 M13-1의 합성

[0369] 실온에서, 화합물 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(10.01 g)을 THF(120.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 온도를 -78℃로 제어하며, n-부틸 리튬(9.33 mL, 2.5M/헥산)을 천천히 몇번 나눠서 적하하여 첨가하고, 첨가가 완료되면, 온도를 -78℃로 제어하면서 40 min 반응시키며, 그런 후, 2-플루오로-4-피리딘카르복실산(5.00 g)의 THF(30.00 mL) 용액을 반응 체계에 천천히 적하하여 첨가하고, 온도를 -78℃로 제어하면서 2 h 반응시키며, -78℃에서 테트라히드로피론(7.10 g)을 천천히 첨가하고, 온도를 실온으로 되돌리여 밤새 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 250 mL의 빙수에 첨가하여 퀀칭하고, 그런 후, EA 100mL로 3회 추출하며, 유기상을 포화 염화나트륨 100 mL로 2회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 유기상을 여과하고 직접 농축시켜 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=96:4~85:15) 분리를 통해 백색 고체인 목표 생성물 M13-1(5.20 g, 수율 65.75%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 224.23 $[M+H]^+$.

[0370] 단계 2: 중간체 M13-2의 합성

[0371] 실온에서, 화합물 M13-1(4.50 g)을 THF(15.00 mL)과 MeOH(45.00 mL)에 용해시키고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 온도를 0~5℃로 제어하며, $NaBH_4$(2.29 g)을 천천히 몇번 나눠서 첨가하고, 첨가가 완료되면, 빙수욕을 제거하며, 실온 25℃에서 2 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 50 mL 메탄올에 첨가하여 퀀칭하고, 직접 농축시켜 조제품을 얻으며, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=96:4~90:10) 분리를 통해 백색 고체인 목표 생성물 M13-2(3.50 g, 수율 77.08%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 226.23 $[M+H]^+$.

[0372] 단계 3: 중간체 M13-3의 합성

[0373] 실온에서, 화합물 M13-2(3.50 g)를 ACN(60.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 트리에틸실란(9.90 mL)을 천천히 첨가하며, 계속하여 3불화 붕소 디에틸 에테르(3.92 mL)를 천천히 첨가하고, 실온 25℃에서 2 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 100 mL의 포화 탄산수소나트륨에 첨가하여 퀀칭하고, 그런 후, EA 60mL로 3회 추출하며, 유기상을 포화 염화나트륨 50 mL로 2회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 여과하고, 유기상을 직접 농축시키며, 흡입 건조하여 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1~1:1) 분리를 통해 백색 고체인 목표 생성물 M13-3(3.10 g, 수율 95.34%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 210.21, $[M+H]^+$.

[0374] 단계 4: 중간체 M13-4의 합성

[0375] 실온에서, 화합물 M13-3(1.50 g), NaCN(0.88 g)을 DMSO(6.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 온도를 150℃로 제어하여 2.5 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 100 mL의 포화 탄산수소나트륨에 첨가하여 퀀칭하고, 그런 후, EA 50mL로 3회 추출하며, 유기상을 포화 염화나트륨 50 mL로 2회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 여과하고, 유기상을 직접 농축시키며, 흡입 건조하여 조제품을 얻고, 수상을 합병하며, 차아염소산나트륨 용액을 첨가하여 시안화나트륨 폐액을 퀀칭하고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1~1:1) 분리를 통해 백색 분말 상태 고체인 목표 생성물 M13-4(1.41 g, 수율 87.72%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 217.21, $[M+H]^+$.

[0376] 단계 5: 중간체 M13-5의 합성

[0377] 실온에서, 화합물 M13-4(1.40 g)를 DCM(20.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, m-클로로퍼벤조산(2.23 g, 85%)을 천천히 몇번 나눠서 첨가하며, 실온 25℃에서 24 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 100 mL의 포화 탄산수소나트륨에 첨가하여 퀀칭하고, 그런 후, DCM 40mL로 3회 추출하며, 유기상을 포화 염화나트륨 100 mL로 2회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 여과하고, 유기상을 직접 농축시키며, 흡입 건조하여 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~93:7) 분리를 통해 백색 고체인 목표 생성물 M13-5(1.17 g, 수율 77.81%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 233.32 $[M+H]^+$.

[0378] 단계 6: 중간체 M13-6의 합성

[0379] 실온에서, 화합물 M13-5(1.10 g)를 DMF(5.00 mL)에 첨가하고, N_2 보호와 빙수욕 조건 하에, 포스포러스 옥시클로라이드(5.00 mL)를 천천히 첨가하며, 실온에서 1h 반응시키고, 그런 후, 50℃온도를 유지하면서 2.5 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 50 mL의 빙수에 첨가하여 퀀칭하고, 포화 탄산수소나트륨을 첨가하여 PH를 8~9로 조정하며, 그런 후, EA 50mL로 4회 추출하고, 포화 염화나트륨 100 mL로 2회 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 유기상을 직접 농축시키며, 흡입 건조하여 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=95:5~50:50) 분리를 통해 백색 고체인 목표 생성물 M13-6(0.38 g, 수율 32.00%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 233.32 $[M+H]^+$.

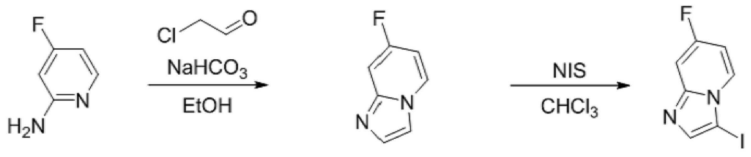
[0380] 단계 7: 중간체 M13-7의 합성

[0381] 실온에서, 화합물 M13-6(0.36 g)을 THF(15.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, 질소 가스 보호 조건 하에, 빙수욕조건 하에, 보란 디메틸 설파이드(0.43 mL, 10M)를 천천히 첨가하며, 80℃에서 온도를 유지하면서 1.5 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 실온까지 냉각시키고, 반응액에 빙수 2 mL를 첨가하며, 계속하여 반응액에 염산 10 mL(6M-HCl)를 첨가하고, 80℃에서 온도를 유지하면서 1 h 반응시키며, 포화 탄산수소나트륨을 첨가하여 PH를 8~9로 조정하고, 그런 후, EA 50mL로 4회 추출하며, 포화 염화나트륨 100 mL로 2회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 여과하고, 유기상을 직접 농축시키며, 흡입 건조하여 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~90:10) 분리를 통해 무색의 오일상 물질인 목표 생성물 M13-7(0.27 g, 수율 73.81%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 251.73 $[M+H]^+$.

[0382] 단계 8: 중간체 M13의 합성

[0383] 실온에서, 화합물 M13-7(0.24 g), 포름산(0.22 g), 포르말린 수용액(0.23 g, 37%)을 메탄올(3.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 온도를 유지하면서 85℃에서 5 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 50 mL의 빙수에 첨가하여 퀀칭하고, 포화 탄산수소나트륨을 첨가하여 PH를 8~9로 조정하며, 그런 후, EA 25mL로 5회 추출하고, 포화 염화나트륨 30 mL로 2회 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 유기상을 직접 농축시키고, 흡입 건조하여 조제품을 얻어, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~90:10) 분리를 통해 무색의 오일상 물질인 목표 생성물 M13(0.20 g, 수율 75.07%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 283.72 $[M+H]^+$.

[0384] **중간체 M14의 합성:**



M14-1 M14

[0385]

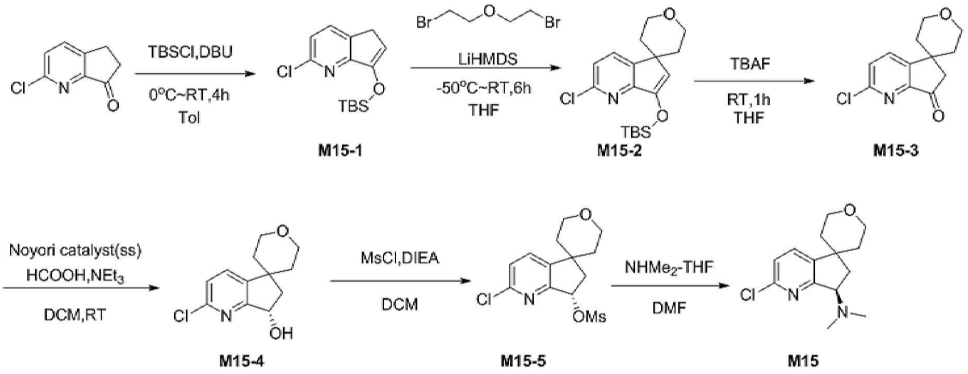
[0386] 단계 1: 화합물 M14-1의 합성

[0387] 실온에서, 화합물 2-아미노-4-플루오로피리딘(20.00 g), 2-클로로아세트알데하이드(50ml, 40%/H_2O), $NaHCO_3$(37.47 g)을 에탄올(200.00 mL)에 용해시키고, 60℃에서 4 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 직접 농축시키고, 샘플을 교반하며, 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=19:1) 분리를 통해 목표 생성물 M14-1(22.00g, 수율 72.47%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 136.95$[M+H]^+$.

[0388] 단계 2: 화합물 M14의 합성

[0389] 실온에서, 화합물 M14-1(22.00 g)을 클로로포름(200.00 mL)에 용해시키고, N_2 대체를 행하며, 빙수욕에서 NIS(40.00 g)을 첨가하고, 실온에서 3 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 샘플을 교반하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=40:1) 분리를 통해 목표 생성물 M14(35.88 g, 수율 84.73%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 263.02 $[M+H]^+$.

[0390] **중간체 M15의 합성:**



[0391]

[0392] 단계 1: 화합물 M15-1의 합성

[0393] 원료인 2-클로로-5,6-디히드로사이클로펜타[B]피리딘-7-온(27.4g), TBSCl(36.96g)를 톨루엔(200ml)에 첨가하고, 빙수욕 조건 하에, 온도를 0-5℃로 제어하며, DBU(48.85ml)의 톨루엔 용액을 적하하여 첨가한다. 그런 후, 실온까지 승온시켜 1시간 반응시킨다. 반응이 완료되면, 반응액을 포화 염화암모늄으로 퀀칭하고, 그런 후, EA로 3회 추출하며(1회당 300ml), 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 회전 건조하고, 샘플을 교반하며, 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE) 분리를 통해 목표 생성물 **M15-1**(41.0g, 수율 88.97%)을 얻는다.

[0394] ESI-MS m/z: 282.10$[M+H]^+$.

[0395] 단계 2: 화합물 **M15-2**의 합성

[0396] 원료 **M15-1**(41.0g)을 THF(200ml)에 첨가하고, N_2가스로 대체하며, -50℃에서 LiHMDS(363.67ml)을 적하하여 첨가하고, -20℃까지 승온시켜 1시간 반응시키며, 2,2'-디브로모디에틸 에테르(18.47ml)를 적하하여 첨가하고, 그런 후, 실온까지 승온시켜 16시간 반응시킨다. 반응액을 포화 염화암모늄으로 퀀칭하고, 그런 후, EA로 2회 추출(1회당 200ml)하며, 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 회전 건조하여 화합물 **M15-2**의 조제품을 얻어, 다음 단계의 반응을 직접 진행한다.

[0397] 단계 3: 화합물 **M15-3**의 합성

[0398] 실온에서, 화합물 **M15-2**(51.0g)를 THF(300 mL)에 용해시키고, 빙수욕 조건 하에, TBAF(144.91ml)을 적하하여 첨가하며, 그런 후, 실온에서 0.5시간 반응시킨다. 반응액을 물에 첨가하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 고체가 석출되면, 여과 케이크를 EA로 세척하며, 백색 고체인 목표 생성물 **M15-3**(9.62g, 수율 27.93%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 238.06$[M+H]^+$.

[0399] 단계 4: 화합물 **M15-4**의 합성

[0400] 화합물 **M15-3**(4.3g)을 DCM(60 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민(12.57ml), 촉매 Noyori catalyst (ss)(0.46g, 0.72mmol)를 첨가하며, N_2 대체를 행한 후, 빙수욕 조건 하에, 포름산(3.41ml)을 천천히 적하하여 첨가하고, 온도를 5-10℃로 제어하며, 적하가 완료된 후, 실온에서 4시간 반응시킨다. 반응액에 물을 첨가하고, 그런 후, DCM(80ml, 30ml)로 추출하며, 유기상을 합병하고, 유기상을 포화 염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 회전 건조하며, 샘플을 교반하고, 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=2:1-1:1) 분리를 통해 백색 고체인 목표 생성물 **M15-4**(3.67g, 수율 84.63%)를 얻는다.

[0401] ESI-MS m/z: 240.07$[M+H]^+$.

[0402] 단계 4: 화합물 **M15-5**의 합성

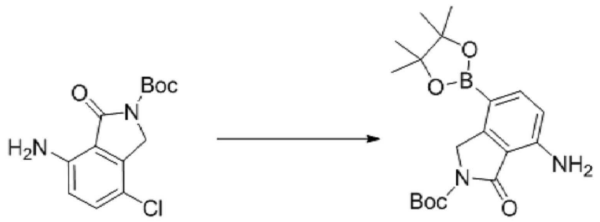
[0403] 화합물 **M15-4**(1.0g)를 DCM(25 mL)에 용해시키고, DIEA(2.07ml)를 첨가하며, 빙수욕 조건 하에, MsCl(0.48 ml)를 적하하여 첨가하고, 적하가 완료된 후, 10℃에서 2시간 반응시킨다. 반응액을 빙수로 퀀칭하고, 그런 후, DCM으로 3회 추출(1회당 25ml)하며, 유기상을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 실리카 컬럼 크로마토그래피에 통과시키고, 그런 후, DCM으로 세척하며, 회전하여 용매를 제거하고 농축물을 얻은 후, PE:MTBE=2: 1로 슬러리화하고, 여과하여 백색 고체인 목표 생성물 **M15-5**(1.16g, 수율 87.49%)를 얻는다.

[0404] ESI-MS m/z:318.05$[M+H]^+$.

[0405] 단계 4: 화합물 **M15**의 합성

[0406] 화합물 **M15-5**(1.16g)를 DMF(10 mL)에 용해시키고, 디메틸아민의 THF(9.13ml, 2M) 용액에 첨가하며, 그런 후, 실온에서 밤새 교반하여 반응시킨다. 반응액을 빙수로 퀀칭하고, 그런 후, EA로 4회 추출(1회당 15ml)하며, 포화 염수로 4회 세척(1회당 10ml)하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 회전 건조하고, 샘플을 교반하며, 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:CH_3OH=97:3-95:5) 분리를 통해 백색 고체인 목표 생성물 **M15**(810mg, 수율 82.9%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 267.12$[M+H]^+$.

[0407] **중간체 M16의 합성:**

[0408] 

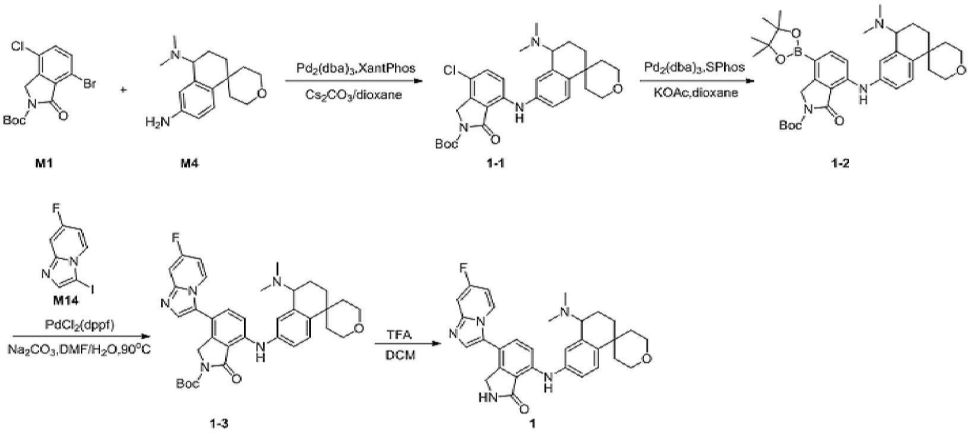
M10 **M16**

[0409] 단계 1: 화합물 **M16**의 합성

[0410] 화합물 M10(40.00 g), 비스(피나콜라토)디보론(71.86 g), 아세트산칼륨(41.65 g), $Pd_2(dba)_3$(6.48 g) 및 Sphos(5.81 g)을 1,4- Dioxane (500 mL)에 용해시키고, 질소 가스 대체를 행하며, 100℃까지 승온시키고, 17시간 반응시킨다. 냉각하고, 흡입 여과하며, DCM으로 세척하고, 여과액을 감압 농축시킨 후, 그런 후, 농축액에 EA(40ml)를 첨가하여 초음파로 용해시키며, 그런 후, RT에서 PE(200ml)를 천천히 적하하여 첨가하고, 고체가 석출되면, 고체를 여과하며, 고체를 PE:MTBE=1:1로 계속 슬러리화하고, 고체를 여과하며, PE로 세척하여 화합물 M16(42.42 g, 80% 수율)을 얻는다.

[0411] ESI-MS m/z: 375.2 $[M+H]^+$.

[0412] **실시예 1: 화합물 7-(4-(디메틸아미노)-2',3,3',4,5',6'-헥사히드로-2H-스피로[나프탈렌-1,4'-피란]-6-일)아미노)-4-(7-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)이소인돌-1-온의 합성**

[0413] 

[0414] 단계 1: 화합물 1-1의 합성

[0415] N_2 보호 하에, 원료 M4(118 mg), M1(191.71 mg), $Pd_2(dba)_3$(21.06 mg), XantPhos(26.67 mg), Cs_2CO_3(300.34 mg)을 1,4-디옥산(5.00mL)에 첨가하고, 90℃까지 가열하여 2시간 반응시킨다. 반응액을 여과하고, 여과 케이크를 EA로 세척하며, 여과액을 회전 건조하고, 농축물을 컬럼 크로마토그래피(DCM:CH_3OH=30:1) 분리를 통해 목표 생성물 1-1(197 mg, 수율 81.3%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 526.1 $[M+H]^+$.

[0416] 단계 2: 화합물 1-2의 합성

[0417] 실온에서, 화합물 1-1(165 mg), 비스(피나콜라토)디보론(159 mg), $Pd_2(dba)_3$(29 mg), Sphos(26 mg), 아세트산칼륨(93 mg)을 1,4-디옥산(7.5 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 90℃에서 18 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 뜨거울 때 여과하고, 여과액을 회전 건조하며, 농축물을 컬럼 크로마토그래피(DCM:CH_3OH=20:1) 분리를 통해 목표 생성물 1-2(175 mg, 수율 90.0%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 618.6 $[M+H]^+$.

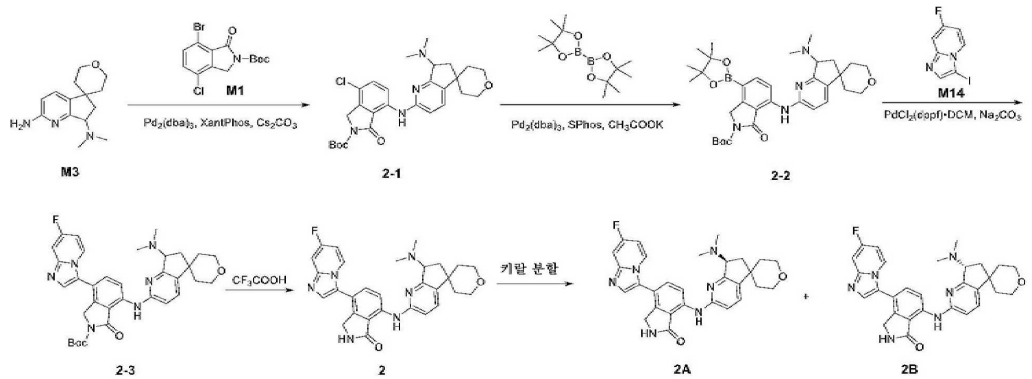
[0418] 단계 3: 화합물 1-3의 합성

[0419] 화합물 1-2(194 mg), M14, $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(26 mg), Na_2CO_3(100 mg)을 DMF(5 mL)와 물(1 ml)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 90 ℃에서 2 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액에 물을 첨가하고, EA로 3회 추출하며, 1회에 5 ml씩, 유기상을 합병하여, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 회전 건조하고, 농축물을 컬럼 크로마토그래피(DCM:CH_3OH=20:1) 분리를 통해 목표 생성물 1-3(102 mg, 수율 51.9%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 626.7 $[M+H]^+$.

[0420] 단계 4: 화합물 1의 합성

[0421] 실온에서, 화합물 1-3(102 mg)을 디클로로메탄(5.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 빙수욕에서 트리플루오로아세트산(0.3 mL)을 첨가하며, 실온에서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 농축반응 용매를 제거하고, 반응액에 10 mL H_2O과 10 mL DCM를 첨가하며, 그런 후, NaOH을 첨가하여 PH=9로 조정하고, 그런 후, DCM으로 3회 추출하며, 1회에 15 mL씩, 유기상을 합병하여, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 유기상을 농축시키며, 농축물을 컬럼 크로마토그래피(DCM:CH_3OH=10:1) 분리를 통해 목표 생성물 1(67.2 mg, 수율 78.4%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 526.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.37(t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.59(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.5507.37(m, 3H), 7.27(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97-6.93(m, 1H), 4.36-4.28(m, 2H), 3.78-3.59(m, 5H), 2.47(s, 1H), 2.23(s, 6H), 1.83-1.76(m, 2H), 1.60-1.54(m, 2H), 1.48-1.42(m, 2H), 1.31-1.26(m, 2H).

[0422] **실시예 2: 화합물 7-(7-(디메틸아미노)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[사이클로펜틸]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)-4-(7-플루오로이미다졸[1,2-a]피리딘-3-일)이소인돌-1-온의 합성과 키랄 분할**



[0423]

[0424] **단계** 1: 화합물 2-1의 합성

[0425] M3(45 mg), M1(76 mg), $Pd_2(dba)_3$(17 mg), XantPhos(21 mg) 및 탄산세슘(178 mg)을 1,4-Dioxane(5 mL)에 용해

시키고, 질소 가스 대체를 행하며, 90℃까지 승온시키고, 3시간 반응시킨다. 냉각하고, 흡입 여과하며, EA로 세척하고, 여과액을 감압 농축시킨 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 92:8), 화합물 2-1(73 mg, 78% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 513.2 $[M+H]^+$.

[0426] 단계 2: 화합물 2-2의 합성

[0427] 화합물 2-1(73 mg), 비스(피나콜라토)디보론(72 mg), $Pd_2(dba)_3$(13 mg), SPhos(12 mg) 및 아세트산칼륨(42 mg)을 1,4-Dioxane(5 mL)에 용해시키고, 질소 가스 대체를 행하며, 90℃까지 승온시키고, 8시간 반응시킨다. 냉각하고, 흡입 여과하며, EA로 세척하고, 여과액을 감압 농축시킨 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 93:7), 화합물 2-2(82 mg, 95% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 605.3 $[M+H]^+$.

[0428] 단계 3: 화합물 2-3의 합성

[0429] 화합물 2-2(82 mg), M14(53 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(11 mg) 및 탄산나트륨(43 mg)을 DMF(4 mL)와 물(0.5 mL)에 용해시키고, 질소 가스 대체를 행하며, 90℃까지 승온시키고, 2시간 반응시킨다. 냉각하고, 물을 첨가하여 희석하며, EA로 추출하고, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 92:8), 화합물 2-3(60 mg, 72% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 613.2 $[M+H]^+$.

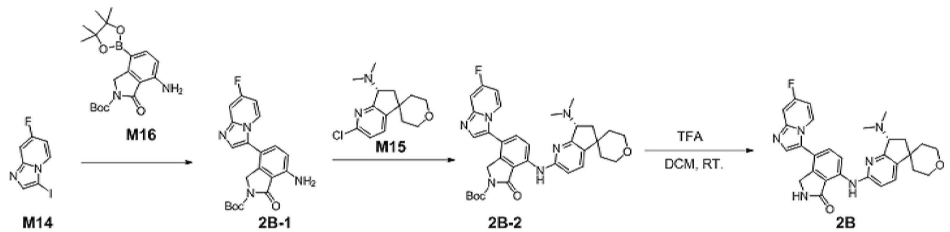
[0430] 단계 4: 화합물 2의 합성

[0431] 2-3(60 mg)을 DCM(1 mL)과 MeOH(1 mL)에 용해시키고, 염산(2 mL, 4M/1,4- Dioxane)을 첨가하며, 50℃까지 승온시키고, 1시간 반응시킨다. 냉각하고, 감압 농축시키며, Pre-HPLC로 정제하여, 화합물 2(10 mg, 19.9% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 513.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.73(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.44(dd, J = 7.6, 5.7 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.72(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.64(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52(dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 6.97(td, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.87(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.39(s, 2H), 4.26(s, 1H), 3.90 - 3.78(m, 2H), 3.62 - 3.50(m, 2H), 2.39(m, 7H), 2.02(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.68(m, 1H), 1.45(m, 1H), 1.34(m, 1H).

[0432] 단계 5: 화합물 2의 키랄 분할

[0433] DCM(8 ml), 메탄올(2 ml) 및 에탄올(45 ml)의 혼합 용액에 화합물 2(120 mg)의 라세미 혼합물을 용해시키고, 분취용 키랄 컬럼[CHIRALPAK IE(DAICEL)20*250mm 5um, 모델: GX-271(GILSON); 이동상 A: n-헥산(AR, Shuanglin화학, 0.1% 디에틸아민이 첨가됨), 이동상 B: 에탄올(AR, Shuanglin화학, 0.1% 디에틸아민이 첨가됨); 등용매(95% 이동상 B); 유속: 10 ml/min, 실온]으로 분리한다. 화합물 2A(피크 1): 머무름 시간=38.58 min, 회수량 37.4 mg; 화합물 2B(피크 2): 머무름 시간=46.88 min, 회수량 38.6 mg이다.

[0434] **실시예 2B: 화합물(R) -7-((7-(디메틸아미노)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[사이클로펜타디에닐[b]피리딘-54'-피란]-2-일)아미노)-4-(7-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)이소인돌린-1-온의 합성**

[0435] 

[0436] **단계** 1: 화합물 2B-1의 합성

[0437] 화합물 M14(125.00 g), M16(178.53 g), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(17.45 g), 인산칼륨(303.79 g), 1,4-디옥산(3000mL) 및 물(500mL)을 5000ml 4구 (four-port) 플라스크에 첨가하고, 질소 가스 대체를 행하며, 내부온도 90℃에서 2h 교반한다. 실온까지 냉각시키고 규조토를 깔아서 여과하며, 디옥산으로 헹구고, 물을 첨가하여 고체가 석출되면, 여과하고, 여과 케이크를 에탄올(300ml)로 슬러리화하여, 고체를 얻은 다음, THF(200ml)/PE(200ml)로 슬러리화하여, 회색 고체인 화합물 2B-1(130.0 g, 70.8% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z:

383.2 $[M+H]^+$.

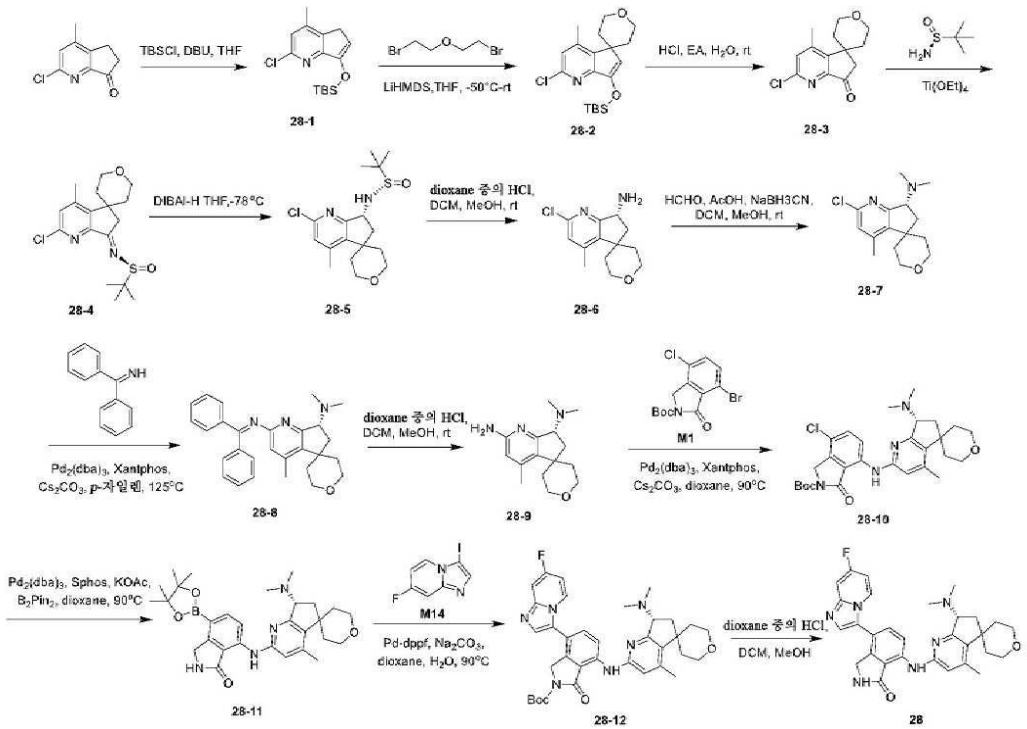
[0438] 단계 2: 화합물 2B-2의 합성

[0439] 화합물 2B-1(121.84 g), M15(85.00 g), 아세트산팔라듐(3.58 g), Xphos/2-비사이클릭헥실포스포늄-2,4,6-트리이소프로필비페닐(15.19 g)과 탄산세슘(259.54 g), 1,4-디옥산(2500mL)을 5000 mL의 4구 플라스크에 첨가하고, 질소 가스로 3회 대체하며, 실온에서 5분간 예비 교반하고, 내부온도 90℃까지 승온시켜 16h 교반한다. LCMS로 완전히 반응된 것을 검출하고, 반응액을 실온까지 냉각시키며, 그런 후, 규조토로 여과하며, 디옥산(300mL)으로 헹구고, 물(5000mL)을 첨가하며, 고체가 석출되면, 균일하게 교반하고, 흡입 여과하며, 고체를 차례로 에탄올(500ml)로 슬러리화하고, EA(500ml)로 슬러리화하며, 화합물 2B-2(141.00 g, 71.4% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 613.3 $[M+H]^+$.

[0440] 단계 3: 화합물 2B의 합성

[0441] 화합물 2B-2(54.00 g)를 DCM(500 mL)에 용해시키고, N_2 보호 하에, 실온에서 트리플루오로아세트산(100.00 ml)을 적하하여 첨가하며, 실온에서 계속하여 1시간 반응시킨다. 반응액을 농축시키고 건조하며, 조제품을 DCM(80ml)에 용해시키고, 그런 후, 포화 탄산수소나트륨을 천천히 첨가하여 PH를 8-9로 조정하며, 담황색 고체가 석출되면, 암모니아수를 첨가하여 PH=11-12로 조정하고, 균일하게 교반하며, 흡입 여과하고, 물세척하며, 여과 케이크에 메탄올(600ml)을 첨가하고, 균일하게 교반하며, 30분간 환류하고, 자연 냉각시키며, 밤새 교반하고, 흡입 여과하며, 고체를 메탄올로 헹구고, 흡입 건조하여 목표 생성물 2B(43.20 g, 순수도 99.20%, 수율 94.5%, 머무름 시간은 실시예 2 중의 2B와 동일함)를 얻는다. ESI-MS m/z: 513.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.74(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.45-8.42(m, 1H), 7.82(s, 1H), 7.72(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52(dd, J = 10.1,2.7 Hz, 1H), 6.98-6.94(m, 1H), 6.85(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.39(s, 2H), 4.22(t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.88 - 3.78(m, 2H), 3.61-3.50(m, 2H), 2.35(s, 6H), 2.33-2.29(m, 1H), 2.04-1.97(m, 1H), 1.89-1.84(m, 1H), 1.71-1.65 m, 1H), 1.46-1.42(m, 1H), 1.35-1.32(m, 1H).

[0442] **실시예 28: 화합물(R) -7-((7-(디메틸아미노)-4-메틸-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)-4-(7-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)이소인돌린-1-온의 합성**



[0443]

[0444] 단계 1: 화합물 28-1의 합성

[0445] 빙수욕 조건 하에, 2-클로로-4-메틸-5,6-디히드로-7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-온(6.45 g), TBSCl(8.03 g)을

테트라히드로푸란(65 mL)에 용해시키고, DBU(10.61 mL)를 천천히 적하하여 첨가하며, 실온까지 천천히 승온시켜 12h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. EA를 첨가하여 추출하고, 포화 식염수로 유기상을 세척하며, 샘플을 교반하고, 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=100:1) 분리를 통해 목표 생성물 28-1(8.30 g, 수율 78.99%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 296.12 $[M+H]^+$.

[0446] 단계 2: 화합물 28-2의 합성

[0447] 28-1(5.0 g)을 칭량하고, 테트라히드로푸란(50 mL)에 용해시키며, -50℃에서, 질소 가스 보호하에서, 체계에 LiHMDS(50.7 mL, 1M THF용액)을 천천히 첨가하고, -30℃까지 천천히 승온시키며, 0.5h 교반하고, 체계에 2,2'-디브로모디에틸 에테르(4.31 g)를 천천히 첨가하며, 실온까지 천천히 승온시켜 3h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고 반응시키며, 용액을 회전 건조하고, EA로 추출하며, 포화 식염수로 유기상을 세척하고, 유기상을 수집하여 회전 건조하고, 28-2조제품(7.58 g)을 얻는다. ESI-MS m/z: 366.17 $[M+H]^+$.

[0448] 단계 3: 화합물 28-3의 합성

[0449] 실온에서, 28-2 조제품(8.34 g)을 칭량하고, EA(15 mL)를 용해시키며, 염산 용액(60 mL, 1M)을 첨가하여, 3h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 탄산나트륨을 첨가하여 체계를 중성으로 조정하며, EA로 추출하고, 포화 식염수로 유기상을 세척하며, 샘플을 교반하고, 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1) 분리를 통해 목표 생성물 28-3(1.94 g, 수율 33.79%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 252.08 $[M+H]^+$.

[0450] 단계 4: 화합물 28-4의 합성

[0451] 28-3(1.88 g),(R)-(+)-tert-부틸설핀아미드(2.71 g), 테트라에틸 티타네이트(30 mL)를 칭량하고, 50℃ 조건 하에, 반응5h, 반응을 멈춘다. 반응액을 빙수에 천천히 적하하여 첨가하고, EA를 첨가하며, 격렬하게 교반하고, 규조토를 첨가하여 흡입 여과하며, EA로 추출하고, 포화 식염수로 유기상을 세척하며, 유기상을 수집하고, 회전 건조하며, 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=3:1) 분리를 통해 목표 생성물 28-4(2.12 g, 수율 80.19%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 355.12 $[M+H]^+$.

[0452] 단계 5: 화합물 28-5의 합성

[0453] 28-4(2.58 g)를 칭량하고, 테트라히드로푸란(30 mL)에 용해시키며, 질소 가스 보호와 -78℃조건 하에, 체계에 DIBAL-H(25 mL, 1M THF용액)를 천천히 첨가하고, 6h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 질소 가스 보호와 -78℃조건 하에, 체계에 포화 주석산칼륨나트륨 용액을 첨가하고, 실온까지 천천히 승온시켜, 격렬하게 교반하고, 규조토로 흡입 여과하며, EA로 추출하고, 포화 식염수로 유기상을 세척하며, 유기상을 수집하고, 회전 건조하며, 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=2:1) 분리를 통해 목표 생성물 28-5(2.16 g, 수율 83.25%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 357.14 $[M+H]^+$.

[0454] 단계 6: 화합물 28-6의 합성

[0455] 28-5(2.16 g)를 칭량하여, DCM(10 mL) MeOH(5 mL)의 혼합 용액에 용해시키고, 빙수욕 조건 하에, HCl용액(15.13 mL, 4M/ dioxane)에 천천히 첨가하며, 실온까지 천천히 승온시켜 1h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 용매를 회전 건조하고, PE, EA를 첨가하며, 고체가 석출되면, 흡입 여과하여, 목표 생성물 28-6의 염산염(1.23 g, 수율 80.41%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 253.11 $[M+H]^+$.

[0456] 단계 7: 화합물 28-7의 합성

[0457] 28-6(1.33 g)을 칭량하여 DCE(20 mL) MeOH(10 mL)의 혼합 용액에 용해시키고, 포르말린 수용액(1.40 mL, 농도 37%), AcOH(15방울)을 첨가하며, 실온 조건 하에, 0.5h 반응시키고, 체계에 시아노수소화붕소나트륨(1.32 g)을 천천히 첨가하며, 12h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 규조토로 흡입 여과하여 불용해물을 제거하고, 유기상을 회전 건조하며, 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=50:1) 분리를 통해 목표 생성물 28-7(1.18 g, 수율 80.13%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 281.14 $[M+H]^+$.

[0458] 단계 8: 화합물 28-8의 합성

[0459] 28-7(893 mg), 벤조페논이민(865 mg), $Pd_2(dba)_3$(291 mg), Xantphos(368 mg), 탄산세슘(3.12 g)을 칭량하고, o-자일렌(10 mL)을 첨가하며, 질소 가스 보호와 130℃ 조건 하에, 12h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 규조토로

흡입 여과하고, 에틸 아세테이트로 여과 케이크를 세척하며, 유기상을 수집하고, 회전 건조하며, 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=25:1) 분리를 통해 목표 생성물 28-8(1.30 g, 수율 96.05%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 426.25 $[M+H]^+$.

[0460] 단계 9: 화합물 28-9의 합성

[0461] 28-8(1.30 g)을 칭량하여 DCM(20 mL)과 MeOH(10 mL)의 혼합 용액에 용해시키고, 빙수욕 조건 하에, HCl용액(15.27 mL, 4M/dioxnae)을 천천히 적하하여 첨가하며, 실온까지 천천히 승온시켜 3h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 용액을 회전 건조하고, 소량의 메탄올을 첨가하여 용해시키며, 포화 탄산수소나트륨을 첨가하여 용액을 약염기성으로 조정하고, EA로 추출하며, 포화 식염수로 유기상을 세척하고, 유기상을 수집하여, 회전 건조하며, 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=20:1) 분리를 통해 목표 생성물 28-9(530 mg, 수율 66.38%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 262.19 $[M+H]^+$.

[0462] 단계 10: 화합물 28-10의 합성

[0463] 28-9(500 mg), M1(452 mg), $Pd_2(dba)_3$(132 mg), XantPhos(167 mg), 탄산세슘(1.41 g)을 칭량하고, dioxane (10 mL)을 첨가하며, 질소 가스 보호와 90℃ 조건 하에, 2.5h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 규조토로 흡입 여과하고, 유기상을 수집하며, 회전 건조하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=33:1) 분리를 통해 목표 생성물 28-10(721 mg, 수율 94.83%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 527.24 $[M+H]^+$.

[0464] 단계 11: 화합물 28-11의 합성

[0465] 28-10(700 mg), 비스(피나콜라토)디보론(675 mg), $Pd_2(dba)_3$(243 mg), SPhos(218 mg), KOAC(391 mg)을 칭량하고, dioxane(10 mL)을 첨가하고, 질소 가스 보호와 90℃ 조건 하에, 12h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 규조토로 흡입 여과하고, 유기상을 수집하며, 회전 건조하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=20:1) 분리를 통해 목표 생성물 28-11(422 mg, 수율 51.37%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 519.31 $[M+H]^+$.

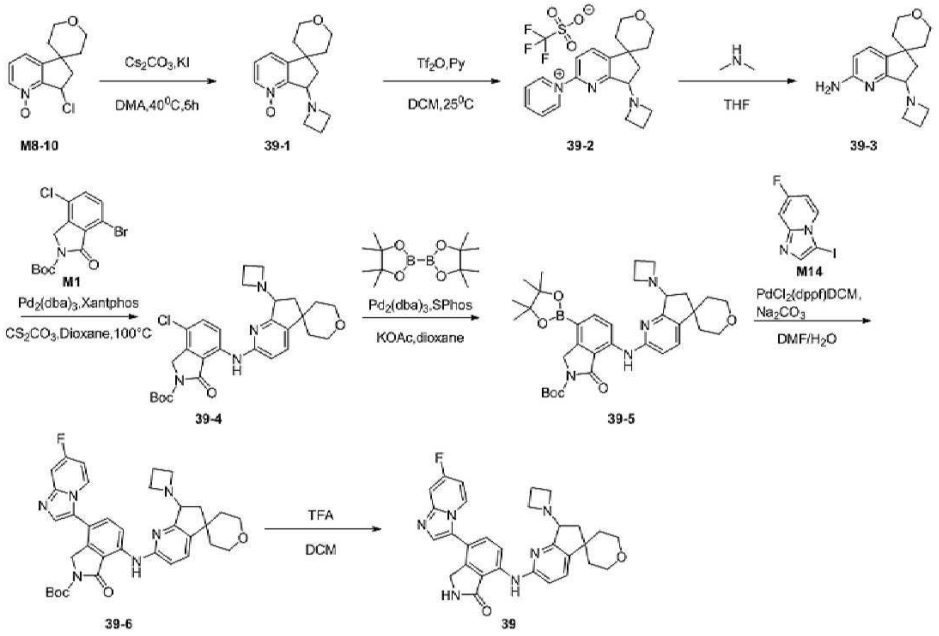
[0466] 단계 12: 화합물 28-12의 합성

[0467] 28-11(100 mg), M14(52 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(13 mg), 탄산나트륨(51 mg)을 칭량하여 DMF(4 mL)와 물(0.50 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 90℃에서 1h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시키고, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=12:1) 분리를 통해 목표 생성물 28-12(100 mg, 수율 99%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 627.31$[M+H]^+$.

[0468] 단계 13: 화합물 28의 합성

[0469] 화합물 28-12(100 mg)를 칭량하여 디클로로메탄(1.5 mL)과 MeOH(1.5 mL)에 용해시키고, 빙수욕 조건 하에, HCl 용액(3 mL, 4M dioxane 용액)을 천천히 적하하여 첨가하며, 실온까지 천천히 승온시켜 30min 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 농축시키고, 분취용 액체 분리 정제를 통해 목표 생성물 28(22.8 mg, 순수도 97.26%, 수율 27.13%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 527.41 $[M+H]^+$.

[0470] **실시예39: 화합물 7-(7-(아제티딘-1-일)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)-4-(7-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)이소인돌-1-온의 합성**



[0471]

[0472] 단계 1: 중간체 39-1의 합성

[0473] 실온에서, 화합물 M8-10(1.00 g), KI(0.14 g), 탄산칼륨(1.73 g), 아제티딘아민(2.38 g)을 DMF(12.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 40℃에서 온도를 유지하면서 5 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 직접 농축시켜, 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~90:10) 분리를 통해 목표 생성물 39-1(0.70 g, 수율 64.45%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 261.32 $[M+H]^+$.

[0474] 단계 2: 중간체 39-2의 합성

[0475] 실온에서, 화합물 39-1(0.60 g), 피리딘(0.93 mL)을 DCM(15.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 온도를 -50~-40℃로 제어하고 트리플루오로메탄술폰산 무수물(0.78 mL)을 천천히 몇번 나눠서 첨가하며, -50~-40℃에서 온도를 유지하면서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축 건조시켜 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~75:25) 분리를 통해 목표 생성물 39-2(1.0 g, 수율 92.02%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 322.43 $[M+H]^+$.

[0476] 단계 3: 중간체 39-3의 합성

[0477] 실온에서, 화합물 39-2(1.00 g)를 디메틸아민(15 mL, 2M THF용액)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 실온 25℃에서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축 건조시켜 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~85:15) 분리를 통해 목표 생성물의 조제품 합계 0.72g을 얻고, 그런 후, 크로마토그래피 플레이트 DCM: MeOH(7M-NH_3)=12:1) 분리를 통해 목표 생성물 39-3(0.20 g, 수율 24.86%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 260.36 $[M+H]^+$.

[0478] 단계 4: 중간체 39-4의 합성

[0479] 실온에서, 화합물 39-3(200.00 mg), 중간체 M1(320.75 mg), $Pd_2(dba)_3$(70.60 mg), XantPhos(89.22 mg), 탄산세슘(753.82 mg)을 1,4-디옥산(6.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 100℃에서 5 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시켜 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~85:15) 분리를 통해 목표 생성물 39-4(240.00 mg, 수율 59.27%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 526.05 $[M+H]^+$.

[0480] 단계 5: 중간체 39-5의 합성

[0481] 실온에서, 화합물 39-4(240.00 mg), 비스(피나콜라토)디보론(232.15 mg), $Pd_2(dba)_3$(83.70 mg), SPhos(75.09 mg), 아세트산칼륨(134.58 mg)을 1,4-디옥산(8.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 100℃에서 12

h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시켜 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~85:15) 분리를 통해 목표 생성물 39-5(220.00 mg, 수율 78.06%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 617.58 $[M+H]^+$.

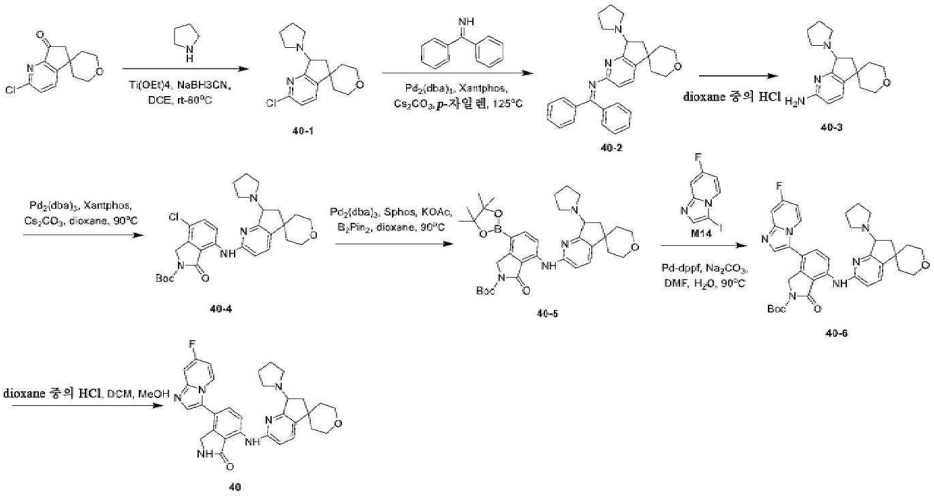
[0482] 단계 6: 중간체 39-6의 합성

[0483] 실온에서, 화합물 39-5(100.00 mg), M14(51.02 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(13.23 mg), 탄산나트륨(51.57 mg)을 DMF(4.00 mL)와 물(0.80 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 90℃에서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시켜 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~85:15) 분리를 통해 빨간색 고체 상태의 목표 생성물 39-6(80.00 mg, 수율 78.95%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 625.73 $[M+H]^+$.

[0484] 단계 7: 화합물 39의 합성

[0485] 실온에서, 화합물 39-6(80.00 mg)을 디클로로메탄(4.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 빙수욕에서 트리플루오로아세트산(0.80 mL)을 첨가하며, 실온에서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 회전 증발하여 반응 용매를 제거하고, 반응액에 5 mL H_2O과 5 mL DCM을 첨가하며, 그런 후, NaOH을 첨가하여 PH>12로 조정하고, 그런 후, 다시 DCM으로 3회 추출하며, 1회에 15 mL씩, 유기상을 합병하여, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 유기상을 농축시켜 조제품을 얻어, 조제품을 10.00 mL의 메탄올에 첨가하여 슬러리화하며, 여과하고 가열 건조하여 목표 생성물 39(34.60 mg, 수율 51.49%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 525.53 $[M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.76(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.43(t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.71(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53-7.50(m, 1H), 6.99-6.95(m, 1H), 6.84(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.38(d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.83-3.79(m, 2H), 3.73(s, 1H), 3.57 - 3.49(m, 2H), 3.44-3.35(m, 4H), 2.49(s, 6H), 2.18-2.13(m, 1H), 2.02-1.97(m, 2H), 1.90 - 1.75(m, 3H), 1.56-1.53(m, 1H), 1.33-1.29(m, 1H).

[0486] **실시예 40: 화합물 4-(7-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-7-((7-(피롤리딘-1-일)-2',3',5',6',7-헥사히드로스피로[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)이소인돌린-1-온의 합성**



[0487]

[0488] 단계 1: 화합물 40-1의 합성

[0489] 2-클로로-2',3',5',6'-테트라히드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-5,4'-피란]-7(6H)-온(450 mg), 피롤리딘(404 mg), 테트라에틸 티타네이트(216 mg)을 칭량하고, DCE(10 mL)를 첨가하며, 실온 조건 하에, 1h 반응시킨 후, 시아노수소화붕소나트륨(357 mg)을 천천히 첨가하며, 80℃까지 승온시켜 2h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. DCM으로 추출하고, 포화 식염수로 유기상을 세척하며, 유기상을 수집하고, 회전 건조하며, 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=33:1) 분리를 통해 목표 생성물 40-1(540 mg, 수율 97.41%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 293.14 $[M+H]^+$.

[0490] 단계 2: 화합물 40-2의 합성

[0491] 40-1(600 mg), 벤조페논이민(557 mg), $Pd_2(dba)_3$(375 mg), Xantphos(474 mg), 탄산세슘(2.00 g)을 칭량하고, o-자일렌(10 mL)을 첨가하며, 질소 가스 보호와 130℃ 조건 하에, 12h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 규조토로

흡입 여과하고, 에틸 아세테이트로 여과 케이크를 세척하며, 유기상을 수집하여 회전 건조하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=20:1) 분리를 통해 목표 생성물 40-2(850 mg, 수율 94.85%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 438.25 $[M+H]^+$.

[0492] 단계 3: 화합물 40-3의 합성

[0493] 40-2(1.20 g)를 칭량하여 DCM(20 mL)과 MeOH(10 mL)의 혼합 용액에 용해시키고, 빙수욕 조건 하에, HCl용액(13.71 mL, 4M 디옥산 용액)을 천천히 적하하여 첨가하며, 실온까지 천천히 승온시켜 3h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 용액을 회전 건조하고, 소량의 메탄올을 첨가하여 용해시키며, 포화 탄산수소나트륨을 첨가하여 용액을 약염기성으로 조정하고, EA로 추출하고, 포화 식염수로 유기상을 세척하며, 유기상을 수집하여 회전 건조하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=15:1) 분리를 통해 목표 생성물 40-3(750 mg, 수율 99.10%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 274.19 $[M+H]^+$.

[0494] 단계 4: 화합물 40-4의 합성

[0495] 40-3(1.0 g), 중간체 M1(660 mg), $Pd_2(dba)_3$(221 mg), XantPhos(279 mg), 탄산세슘(2.36 g)을 칭량하고, dioxane(10 mL)을 첨가하며, 질소 가스 보호와 90℃ 조건 하에, 2.5h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 규조토로 흡입 여과하고, 유기상을 수집하여 회전 건조하며, 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=33:1) 분리를 통해 목표 생성물 40-4(893 mg, 수율 68.61%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 539.24 $[M+H]^+$.

[0496] 단계 5: 화합물 40-5의 합성

[0497] 40-4(883 mg), 비스(피나콜라토)디보론(832 mg), $Pd_2(dba)_3$(300 mg), SPhos(269 mg), KOAc(482 mg)을 칭량하고, dioxane(10 mL)을 첨가하며, 질소 가스 보호와 90℃ 조건 하에, 12h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 규조토로 흡입 여과하고, 유기상을 수집하여 회전 건조하며, 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=20:1) 분리를 통해 목표 생성물 40-5(905 mg, 수율 87.62%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 631.37 $[M+H]^+$.

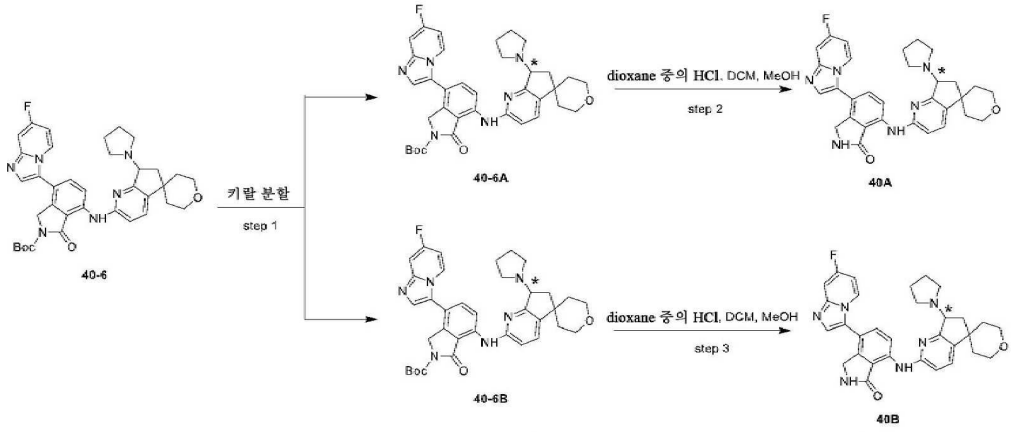
[0498] 단계 6: 화합물 40-6의 합성

[0499] 40-5(100 mg), M14(62 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(13 mg), 탄산나트륨(51 mg)을 칭량하여 dioxane(4 mL)과 물(0.50 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 90℃에서 1h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시키고, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=12:1) 분리를 통해 목표 생성물 40-6(70 mg, 수율 69.10%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 639.31$[M+H]^+$.

[0500] 단계 7: 화합물 40의 합성

[0501] 화합물 40-6(100 mg)을 칭량하여 디클로로메탄(1.5 mL)에 용해시키고, 빙수욕 조건 하에, TFA(1.5 mL)를 천천히 적하하여 첨가하며, 실온까지 천천히 승온시켜 30min 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 농축시키고, 분취용 액체 분리로 정제하여 목표 생성물 40(16.7 mg, 순수도 99.60%, 수율 28.29%)을 얻는다. ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.39(s, 1H), 10.24(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.52(t, J = 7.5 Hz, 2H), 8.07(s, 1H), 7.83(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77(t, J = 9.5 Hz, 2H), 7.23(s, 1H), 7.13(d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.11(dd, J = 14.6,7.7 Hz, 1H), 4.41(q, J = 18.3 Hz, 2H), 3.98(s, 1H), 3.92 - 3.81(m, 2H), 3.69 - 3.57(m, 1H), 3.56 - 3.50(m, 1H), 3.49 - 3.33(m, 2H), 2.91(dd, J = 13.4, 8.2 Hz, 1H), 2.21 - 1.92(m, 6H), 1.86(d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.68(dd, J = 12.1, 8.6 Hz, 1H), 1.51(d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.41(d, J = 12.5 Hz, 1H). ESI-MS m/z: 539.42 $[M+H]^+$.

[0502] **화합물 40A와 40B의 합성:**



[0503] *는R배열 또는S배열을 나타내고, 40-6A, 40-6B는 각각R배열 또는S배열 중의 1종이다

[0504] **단계 1:** 화합물 **40-6A**와 **40-6B**의 합성

[0505] **40-6**샘플 조제: 70 mg샘플 **40-6을** 6ml의 에탄올: n-헥산(2:1) 용액에 용해시킨다. 크로마토그래피 조건: 1, 키랄 컬럼은 YMC CHIRAL ART Celluose-SB 250*20.0mm S-5um임; 2, 기기 모델은 GILSON GX-271임; 3, 이동상은, 이동상 A가 n-헥산이고, 이동상 B가 0.1% 디헥실아민의 에탄올 용액이며, 이동상 A : 이동상 B가 7:3인 등용매로 용리시키고, 유속 20ml/min, 파장 254nm로, 실온에서 분리한다. 화합물 **40-6A**(피크 1): 머무름 시간=13.035min, 회수량 35 mg; 화합물 **40-6B**(피크 2): 머무름 시간=17.645 min, 회수량 36 mg이다.

[0506] **단계 2:** 화합물 **40A**의 합성

[0507] 화합물 **40-6A**(36 mg)를 칭량하여 디클로로메탄(1.5 mL)과 메탄올(1.5 mL)에 용해시키고, 빙수욕 조건 하에, HCl 용액(3 mL, dioxane에서 4M임)을 천천히 적하하여 첨가하고, 실온까지 천천히 승온시켜 30 min 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 농축시켜 유기 용매를 제거하고, 목표 생성물 **40A**(21.1 mg, 순수도 99.74%, 수율 69.46%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 539.40 $[M+H]^+$.

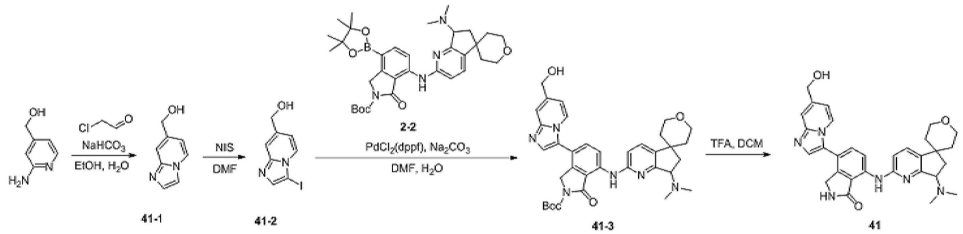
[0508] ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.64(d, J = 5.4 Hz, 1H), 10.25(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.73 - 8.65(m, 2H), 8.44(s, 1H), 8.03(dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.82(dd, J = 8.5, 3.8 Hz, 2H), 7.54(td, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 7.11(d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.09(dd, J = 14.4, 8.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.35(m, 2H), 3.95 - 3.81(m, 3H), 3.63 - 3.52(m, 2H), 3.42 - 3.33(m, 2H), 2.89(dd, J = 13.4, 8.2 Hz, 1H), 2.21 - 1.84(m, 7H), 1.74 - 1.62(m, 1H), 1.59(d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.45 - 1.37(m, 1H).

[0509] **단계 3:** 화합물 **40B**의 합성

[0510] 화합물 **40-6B**(35 mg)를 칭량하여 디클로로메탄(1.5 mL)과 메탄올(1.5 mL)에 용해시키고, 빙수욕 조건 하에, HCl 용액(3 mL, dioxane에서 4M임)을 천천히 적하하여 첨가하며, 실온까지 천천히 승온시켜 30 min 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 농축시켜 유기 용매를 제거하고, 목표 생성물 **40B**(22.2 mg, 순수도 99.10%, 수율 75.21%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 539.40 $[M+H]^+$.

[0511] ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.65(s, 1H), 10.26(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.75 - 8.62(m, 2H), 8.45(s, 1H), 8.04(dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.82(dd, J = 8.5,5.0 Hz, 2H), 7.55(td, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 7.11(d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.09(dd, J = 14.4, 7.9 Hz, 1H), 4.45 - 4.36(m, 2H), 3.96 - 3.80(m, 3H), 3.57 - 3.47(m, 2H), 3.37(dd, J = 13.0, 6.5 Hz, 2H), 2.93 - 2.84(m, 1H), 2.03(tdd, J = 23.7, 15.1, 9.6 Hz, 7H), 1.70 - 1.63(m, 1H), 1.59(d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.40(d, J = 12.5 Hz, 1H).

[0512] **실시예 41: 화합물 7-((7-(디메틸아미노)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)-4-(7-(하이드록시메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)이소인돌-1-온의 합성**



[0513]

[0514] 단계 1: 화합물 41-1의 합성

[0515] 실온에서, 화합물 2-아미노피리딘-4-메탄올(2.00 g), 2-클로로아세트알데하이드(6.32 g, 40%/H_2O), $NaHCO_3$(2.71 g)를 에탄올(20.00 mL)과 물(4.00mL)에 용해시키고, 70℃에서 2 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 직접 농축시키고, 샘플을 교반하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=10:1) 분리를 통해 목표 생성물 41-1(2.34g, 수율 98.03%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 149.12 $[M+H]^+$.

[0516] 단계 2: 화합물 41-2의 합성

[0517] 실온에서, 화합물 41-1(2.34g)을 DMF(20.00 mL)에 용해시키고, N_2 대체를 행하며, 빙수욕에서 NIS(3.91 g)를 첨가하고, 실온에서 2 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. EA/THF과 물을 첨가하여 3회 추출하고, 포화 식염수로 유기상을 세척하며, 샘플을 교반하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=13:1) 분리를 통해 목표 생성물 41-2(3.26g, 수율 75.32%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 275.10 $[M+H]^+$.

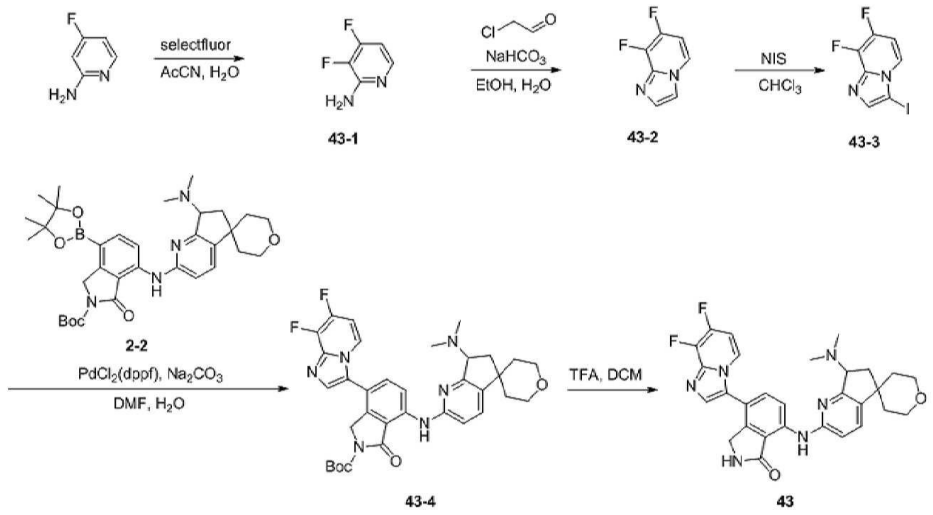
[0518] 단계 3: 화합물 41-3의 합성

[0519] 실온에서, 화합물 2-2(80.00 mg), 41-2(44.00 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(11.00 mg), 탄산나트륨(42.00 mg)을 DMF(2.00 mL)와 물(0.50 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 90℃에서 1h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시키고, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=7:1) 분리를 통해 목표 생성물 41-3(44.00 mg, 수율 53.06%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 625.50$[M+H]^+$.

[0520] 단계 4: 화합물 41의 합성

[0521] 실온에서, 화합물 41-3(44.00 mg)을 디클로로메탄(1.50 mL)에 용해시키고, TFA(0.40mL)를 첨가하며, 실온에서 10min 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 농축시키고, 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 PH를 염기성으로 조정하며, DCM으로 3회 추출하고, 유기상을 합병하며, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축시키고, 분취용 플레이트로 정제하여 목표 생성물 41(15.70 mg, 순수도 97.16%, 수율 41.26%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 525.51 $[M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.73(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.34(d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.70(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 6.91-6.83(m, 2H), 5.42(t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.57(d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.39(s, 2H), 4.24(s, 1H), 3.86-3.79(m, 2H), 3.63-3.50(m, 2H), 2.37(s, 6H), 2.34-2.29(m, 1H), 2.03-1.97(m, 2H), 1.89-1.84 m, 1H), 1.71-1.64(m, 1H), 1.48-1.41(m, 1H), 1.34-1.31(m, 1H).

[0522] **실시예 43: 화합물 4-(7,8-디플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-7-((7-(디메틸아미노)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)이소인돌-1-온의 합성**



[0523]

[0524] 단계 1: 화합물 43-1의 합성

[0525] 2-아미노-4-플루오로피리딘(2.00 g), 셀렉트플루오로(selectfluor, 7.58 g)를 아세토니트릴(20.00 mL)과 물(10.00 mL)에 용해시키고, N_2 대체를 행하며, 60℃에서 12 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 농축시키고, DCM으로 용해시키며, 샘플을 교반하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=16:1) 분리를 통해 목표 생성물 43-1(56.00 mg, 수율 2.41%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 131.06 $[M+H]^+$.

[0526] 단계 2: 화합물 43-2의 합성

[0527] 실온에서, 화합물 43-1(56.00 mg), 2-클로로아세트알데하이드(169.00mg, 40%/H_2O), $NaHCO_3$(72.00 mg)을 에탄올(3.00 mL)과 물(0.60mL)에 용해시키고, 70℃에서 12 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 직접 농축시키고, 샘플을 교반하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=19:1) 분리를 통해 목표 생성물 43-2(53.00mg, 수율 78.85%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 155.03$[M+H]^+$.

[0528] 단계 3: 화합물 43-3의 합성

[0529] 실온에서, 화합물 43-2(53.00mg)를 클로로포름(2.00 mL)에 용해시키고, N_2 대체를 행하며, 빙수욕에서 NIS(84.03mg)를 첨가하고, 실온에서 2 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 샘플을 교반하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=40:1) 분리를 통해 목표 생성물 43-3(75.00mg, 수율 78.33%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 280.92 $[M+H]^+$.

[0530] 단계 4: 화합물 43-4의 합성

[0531] 실온에서, 화합물 2-2(70.00 mg), 43-3(65.00 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(9.00 mg), 탄산나트륨(37.00 mg)을 DMF(2.00 mL)와 물(0.50 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 90℃에서 1h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시키고, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=10:1) 분리를 통해 목표 생성물 43-4(17.00 mg, 수율 23.27%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 630.45$[M+H]^+$.

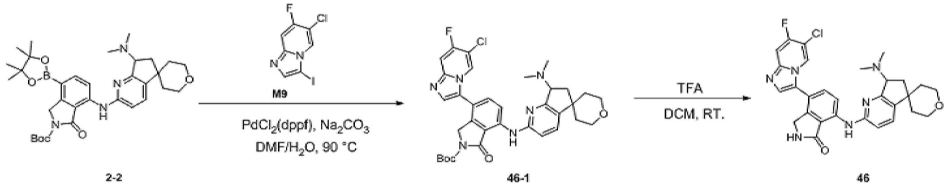
[0532] 단계 5: 화합물 43의 합성

[0533] 실온에서, 화합물 43-4(17.00 mg)를 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, TFA(0.50mL)를 첨가하며, 실온에서 10min 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 농축시키고, 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 PH를 염기성으로 조정하며, DCM으로 3회 추출하고, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축시키며, 분취용 플레이트로 정제하여 목표 생성물 43(6.84 mg, 순수도 97.40%, 수율 46.51%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 531.21 $[M+H]^+$.

[0534] ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96(s, 1H), 10.28(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.76(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.32-8.29(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.81(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33-7.28(m, 1H), 7.09(d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.11-5.07(m, 1H), 4.39(s, 2H), 3.62-3.50(m, 3H), 2.93(d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.82(d, J =

4.9 Hz, 3H), 2.77-2.72(m, 1H), 2.16-2.08(m, 2H), 2.02-1.95(m, 1H), 1.71-1.65(m, 1H), 1.55-1.51(m, 1H), 1.45-1.37(m, 1H).

[0535] **실시예 46: 화합물 4-(6-클로로-7-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-7-((7-(디메틸아미노)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)이소인돌린-1-온의 합성**



[0536]

[0537] 단계 1: 화합물 46-1의 합성

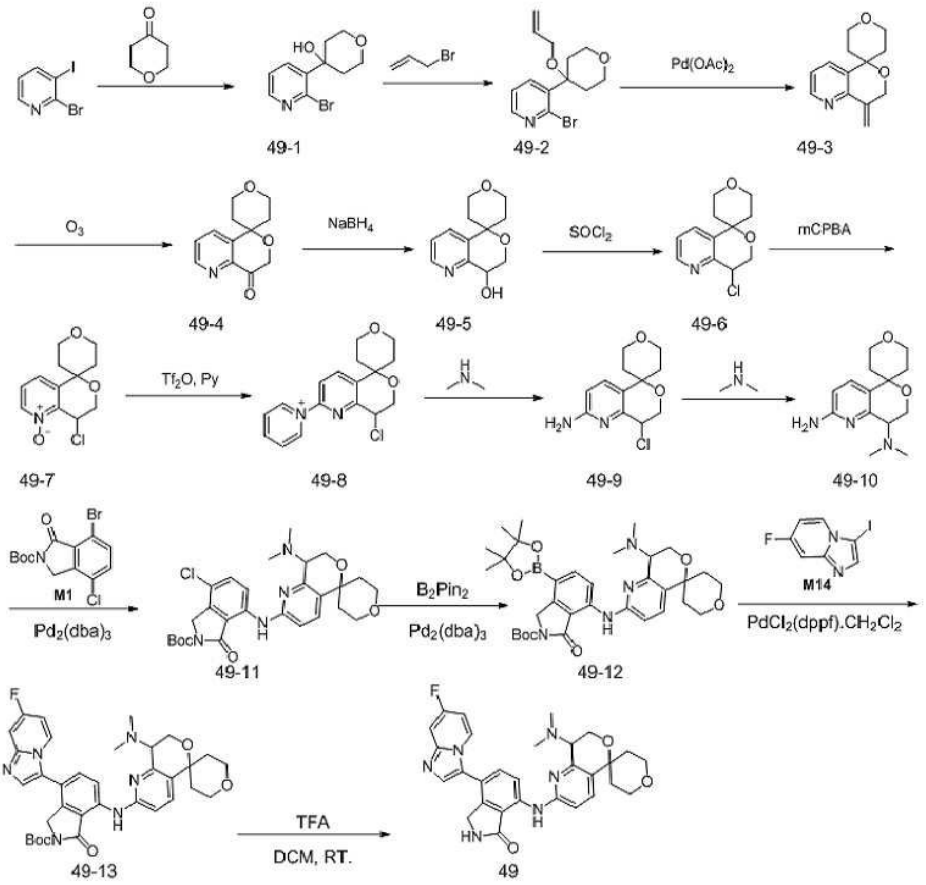
[0538] 실온에서, 화합물 2-2(70.00 mg), M9(40.00 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(11.00 mg), 탄산나트륨(37.00 mg)을 DMF(4.00 mL)와 물(0.40 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 85℃에서 40 min 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액에 일정한 양의 물을 첨가하고, EA로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=13:1) 분리를 통해 목표 생성물 46-1(30.00 mg, 수율 60.05%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 647.2$[M+H]^+$.

[0539] 단계 2: 화합물 46의 합성

[0540] 실온에서, 화합물 46-1(30.00 mg)을 디클로로메탄(5.00 mL)에 용해시키고, TFA(396.22 mg)를 첨가하며, 실온에서 0.5h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 PH를 염기성으로 조정하고, DCM으로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축시키며, 슬러리화하고, 목표 생성물 46(27.30 mg, 순수도 98.45%, 수율 70.69%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 547.1 $[M+H]^+$.

[0541] ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.73(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.66(d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.81(d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.37(s, 2H), 3.87-3.80(m, 2H), 3.63-3.51(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.06 - 1.97(m, 2H), 1.91-1.85(m, 1H), 1.69-1.64(m, 2H), 1.46-1.44(m, 1H), 1.35-1.32(m, 1H).

[0542] **실시예 49: 화합물 7-((8'-(디메틸아미노)-2,3,5,6,7',8'-헥사히드로스피로[피란-4,5'-피란[4,3-b]피리딘]-2'-일)아미노)-4-(7-플루오로이미다졸[1,2-a]피리딘-3-일)이소인돌-1-온**



[0543]

[0544] 단계 1: 화합물 49-1의 합성

[0545] 2-브로모-3-요오도피리딘(10 g, 35.2 mmol)을 THF(150 mL)에 용해시키고, 그런 후, 반응 체계를 -20 ℃에 두고, 질소 가스 보호하에서 이소프로필마그네슘 클로라이드(4.4 g, 42.3 mmol)를 천천히 적하하여 첨가하며, 적하가 완료되면, 해당 온도에서 2 h 반응시킨 후, 테트라히드로피론(5.3 g, 52.8 mmol)을 첨가하고, 그런 후, 실온에서 밤새 교반한다. 반응액을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 감압 농축시켜 부분 용매를 제거하며, EA로 추출하고, 유기층을 합병하여, 1M HCl, 물 및 포화 식염수로 차례로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 70:30-65:35), 화합물 49-1(3.2 g, 35 % 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 258.0 $[M+H]^+$.

[0546] 단계 2: 화합물 49-2의 합성

[0547] 화합물 49-1(3.0 g, 9.3 mmol)을 DMF(25 mL)에 용해시키고, 빙수욕에서, NaH(0.74 g, 18.6 mmol)을 첨가하며, 첨가가 완료되면, 상온에서 교반하면서 30 min 반응시킨다. 이어서, 알릴브로마이드(1.6 g, 13.0 mmol)와 TBAI(0.34 g, 0.93 mmol)의 DMF용액을 적하하여 첨가하고, 그런 후, 실온에서 교반하면서 밤새 반응시킨다. 물을 첨가하여 퀀칭하고, 감압 농축시켜 부분 용매를 제거하며, EA로 추출하고, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 70:30-65:35), 화합물 49-2(2.8 g, 80% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 298.1 $[M+H]^+$.

[0548] 단계 3: 화합물 49-3의 합성

[0549] 화합물 49-2(1.5 g, 5.0 mmol), $Pd(OAc)_2$(0.17 g, 0.75 mmol), XantPhox(0.44 g, 0.75 mmol), TEA(2.1 ml, 15 mmol)를 ACN(15 mL)에 용해시키고, 질소 가스 보호하에서, 90 ℃에서 6 h 반응시킨다. 반응이 완료되면, 감압 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 70:30-65:35), 화합물 49-3(0.84 g, 77% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 218.1 $[M+H]^+$.

[0550] 단계 4: 화합물 49-4의 합성

[0551] 화합물 49-3(0.34 g, 5.5 mmol)을 MeOH(5 mL)과 DCM(10 mL)에 용해시키고, -50 ℃에서 오존을 도입하며, 30 min 반응시킨 후, 디메틸 설파이드(0.34 g, 5.5 mmol)를 첨가한다. 반응이 완료되면, 감압 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 70:40-50:50), 화합물 49-4(0.24 g, 83% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 220.1 $[M+H]^+$.

[0552] 단계 5: 화합물 49-5의 합성

[0553] 빙수욕에서, 49-4(0.15 g, 0.68 mmol)의 MeOH(2.5 mL)과 THF(2.5 mL) 용액에 수소화붕소나트륨(38.8 mg, 1.0 mmol)을 몇번 나눠서 첨가하고, 빙수욕을 제거하며, 상온에서 1시간 반응시킨다. 물을 첨가하여 퀀칭하고, 감압 농축시켜 부분 용매를 제거하며, EA로 추출하고, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 화합물 49-5(112 mg, 74% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 222.1 $[M+H]^+$.

[0554] 단계 6: 화합물 49-6의 합성

[0555] 빙수욕에서, 49-5(0.11 g, 0.50 mmol)의 DCM(5 mL) 용액에 티오닐 클로라이드(0.18 mL)를 적하하여 첨가하고, 빙수욕을 제거하며, 40℃까지 승온시키고, 1시간 반응시킨다. 감압 농축시키고, 소량의 메탄올을 첨가하여 용해시키며, 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 PH를 염기성으로 조정하여, EA로 추출하고, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 20:80), 화합물 49-6(115 mg, 96% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 239.0 $[M+H]^+$.

[0556] 단계 7: 화합물 49-7의 합성

[0557] 상온에서, 49-6(410 mg, 1.71 mmol)을 DCM(20 mL)에 용해시키고, 상온에서 mCPBA(590 mg, 3.43 mmol)를 첨가하며, 그런 후, 상온에서 3 h 반응시킨 후, LC-MS로 원료 반응이 완료된 것을 검출한다. 포화 탄산수소나트륨 용액(10 mL)을 첨가하여, 상온에서 30 min 교반한 후, DCM으로 추출하며, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 20:1), 화합물 49-7(428 mg, 98% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 256.1 $[M+H]^+$.

[0558] 단계 8: 화합물 49-8의 합성

[0559] 49-7(400 mg, 1.56 mmol), 피리딘(1.2 g, 15.6 mmol)을 DCM(10 mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 Tf_2O(1.3 g, 4.68 mmol)를 첨가하며, 그런 후, 상온에서 0.5 h 반응시킨 후, LC-MS로 원료 반응이 완료된 것을 검출한다. 감압 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 20:1), 화합물 49-8(472 mg, 96% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 317.1 $[M]^+$.

[0560] 단계 9: 화합물 49-9의 합성

[0561] 49-8(250 mg, 0.79 mmol)을 상온에서 디메틸아민테트라히드로푸란 용액(15 mL)에 용해시키고, 상온에서 0.5h 교반한 후, 감압 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 20:1), 화합물 49-9(175 mg, 87% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 255.1 $[M+H]^+$.

[0562] 단계 10: 화합물 49-10의 합성

[0563] 49-9(150 mg, 0.59 mmol), KI(12 mg, 0.12 mmol), Cs_2CO_3(575 mg, 1.78 mmol), 디메틸아민테트라히드로푸란 용액(2.4 mL)을 DMA(5.0 mL)에 용해시키고, 100 ℃에서 밤새 교반한 후, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 20:1), 화합물 49-10(150 mg, 97% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 264.2 $[M+H]^+$.

[0564] 단계 11: 화합물 49-11의 합성

[0565] 49-10(300 mg, 1.14 mmol), 중간체 M1(434 mg, 1.25 mmol), $Pd_2(dba)_3$(104 mg, 0.11 mmol), XantPhos(132 mg, 0.23 mmol), Cs_2CO_3(1.11 g, 3.42 mmol)을 1,4-디옥산(8.0 mL)에 용해시키고, 그런 후, 질소 가스 보호하에서, 튜브를 밀봉하여, 90 ℃에서 교반하면서 4 h 반응시킨 후, 감압 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 20:1), 화합물 49-11(480 mg, 80% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 529.3 $[M+H]^+$.

[0566] 단계 12: 화합물 49-12의 합성

[0567] 49-11(250 mg, 0.47 mmol), $Pd_2(dba)_3$(86.5 mg, 0.09 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(240 mg, 0.95 mmol), SPhos(77.6 mg, 0.19 mmol), AcOK(139 mg, 1.42 mmol)을 1,4-디옥산(4.0 mL)에 용해시키고, 그런 후, 질소 가스 보호하에서, 튜브를 밀봉하여, 90 ℃에서 교반하면서 16 h 반응시킨 후, 감압 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 20:1), 화합물 49-12(293 mg, 72% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 621.5 $[M+H]^+$.

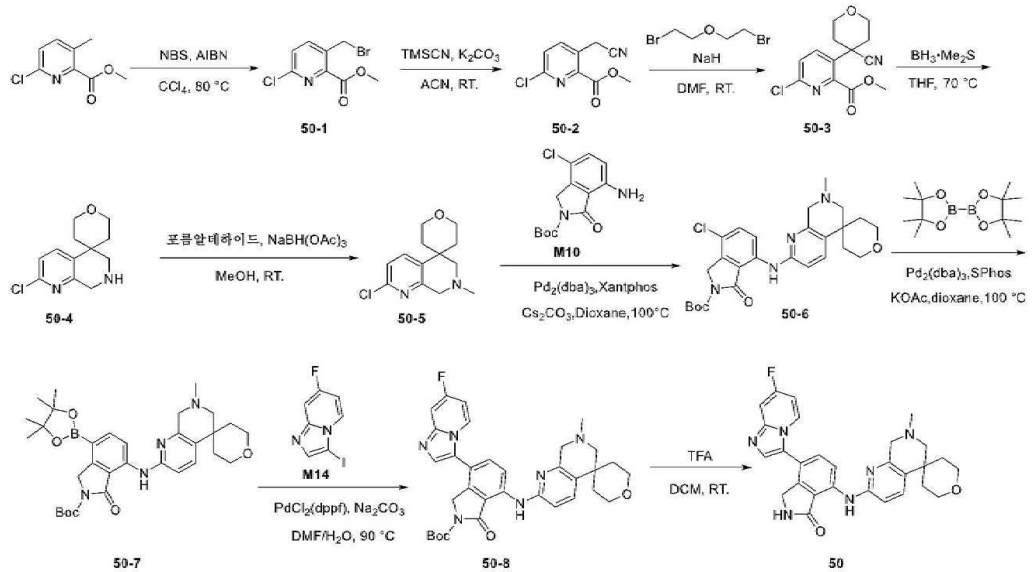
[0568] 단계 13: 화합물 49-13의 합성

[0569] 49-12(100 mg, 0.47 mmol), M14(54.9 mg, 0.21 mmol), $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$(86.5 mg, 0.09 mmol), Na_2CO_3(51.2 mg, 0.48 mmol)을 DMF(5.0 mL)와 H_2O(0.5 mL)에 용해시키고, 그런 후, 질소 가스 보호하에서, 튜브를 밀봉하여, 90 ℃에서 교반하면서 0.5h 반응시킨 후, 감압 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 10:1), 화합물 49-13(60 mg, 59% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 629.5 $[M+H]^+$.

[0570] 단계 14: 화합물 49의 합성

[0571] 49-13(50 mg, 0.47 mmol)을 CH_2Cl_2(5.0 mL)에 용해시키고, 그런 후, 상온에서 TFA(0.5 mL)를 첨가하여 교반하면서 15분간 반응시킨 후, 반응이 완전히 진행된다. 포화 탄산수소나트륨을 사용하여 세척하고, 그런 후, 디클로로메탄을 사용하여 추출하며, 에틸 아세테이트와 n-헥산을 사용하여 조제품을 슬러리화하여, 화합물 49(25 mg, 60% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 529.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.11(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.79(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.45 - 8.40(m, 1H), 7.71(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.47(m, 1H), 6.97(td, *J* = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.94(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.45 - 4.34(m, 2H), 4.09(dd, *J* = 12.3, 2.3 Hz, 1H), 3.95(dd, *J* = 12.3,3.8 Hz, 1H), 3.77 - 3.58(m, 4H), 3.54 - 3.42(m, 1H), 2.41(s, 6H), 2.37(d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.17 - 2.06(m, 1H), 2.04 - 1.95(m, 1H), 1.78(ddd, *J* = 19.4, 18.8, 8.8 Hz, 2H), 1.58(d, *J* = 12.6 Hz, 1H).

[0572] **실시예 50: 화합물 4-(7-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-7-((7′-메틸-2,3,5,6,7′,8′-헥사히드로-6′스피로[피란-4,5′-[1,7]나프티리딘]-2′-일)아미노)이소인돌-1-온의 합성**



[0573]

[0574] 단계 1: 화합물 50-1의 합성

[0575] 실온에서, 메틸 6-클로로-3-메틸-2-피리딘카르복실레이트(5.00 g)를 사염화탄소(60.00 mL)에 용해시키고, 그런 후, NBS(5.00 g), AIBN(440.00 mg)을 첨가하며, 질소 가스 보호 조건 하에, 80℃에서 3 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액에 일정한 양의 물을 첨가하고, DCM으로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=2:1) 분리를 통해 목표 생성물 50-1(5.43 g, 수율 80.00%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 186.0 $[M+H]^+$.

[0576] 단계 2: 화합물 50-2의 합성

[0577] 실온에서, 화합물 50-1(5.00 g), K_2CO_3(5.23 g)을 ACN(70.00 mL)에 용해시키고, 그런 후, 빙수욕 조건 하에, TMSCN(3.00 g)를 천천히 적하하여 첨가하고, 실온에서 13 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액에 일정한 양의 물을 첨가하고, EA로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=2:1) 분리를 통해 목표 생성물 50-2(2.15 g, 수율 54.00%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 211.3 $[M+H]^+$.

[0578] 단계 3: 화합물 50-3의 합성

[0579] 실온에서, 화합물NaH(520.00 mg)을 DMF(30.00 mL)에 용해시키고, 그런 후, 빙수욕 조건 하에, 질소 가스 보호 조건 하에, 50-2(2.00 g)를 천천히 첨가하며, 온도를 유지하면서 0.5 h 반응시키고, 2,2'-디브로모디에틸 에테르(3.52 g)를 천천히 적하하여 첨가하며, 실온에서 3 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 빙수욕 조건 하에, 포화 염화암모늄 용액을 퀜칭하고 반응시키며, EA로 3회 추출하고, 유기상을 합병하며, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=3:1) 분리를 통해 목표 생성물 50-3(1.20 g, 수율 45.02%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 281.2 $[M+H]^+$.

[0580] 단계 4: 화합물 50-4의 합성

[0581] 실온에서, 화합물 50-3(1.20 g)을 THF(30.00 mL)에 용해시키고, 그런 후, 빙수욕 조건 하에, 보란 디메틸 설파이드 용액(1.6 mL, 10M)을 천천히 적하하여 첨가하며, 질소 가스 보호 조건 하에, 70℃에서 16 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 1M HCl용액을 사용하여 PH를 1~2로 조정하고, 70℃에서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 2M NaOH 용액을 사용하여 PH를 8~9로 조정하고, EA로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=19:1) 분리를 통해 목표 생성물 50-4(250.00 mg, 수율 30.00%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 239.4 $[M+H]^+$.

[0582] 단계 5: 화합물 50-5의 합성

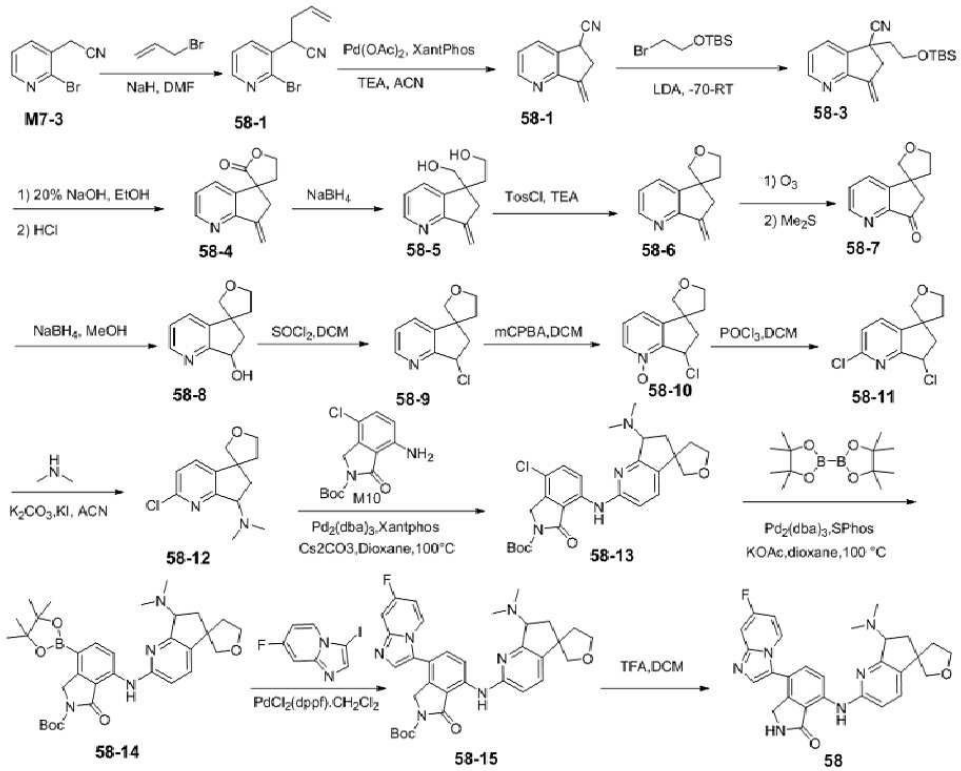
[0583] 실온에서, 화합물 50-4(250.00 mg)를 MeOH(10.00 mL)에 용해시키고, 빙초산(1.00 mL)을 첨가하며, 그런 후, 빙수욕 조건 하에, 질소 가스 보호 조건 하에, 포름알데하이드 수용액(127.00 mg, 37% 수용액)을 천천히 첨가하고, 온도를 유지하면서 1 h 반응시킨 후, $NaBH(OAc)_3$(665.00 mg)을 천천히 적하하여 첨가하고, 실온에서 1h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 PH를 8~9로 조정하고, EA로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=19:1) 분리를 통해 목표 생성물 50-5(208.00 mg, 수율 79.00%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 253.4 $[M+H]^+$.

[0584] 단계 6: 화합물 50-6의 합성

[0585] 실온에서, 화합물 50-5(208.00 mg), M10(267.00 mg), $Pd_2(dba)_3$(76.00 mg), XantPhos(94.00mg), 탄산세슘(800.00 mg)을 1,4-디옥산(6.00mL)에 첨가한다. 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 100℃에서 3h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시키고, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=13:1) 분리를 통해 목표 생성물 50-6(200.00 mg, 수율 49.00%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 499.3[M+H]+.

[0586] 후속의 합성 단계에서는 실시예 2의 합성을 참조한 제조를 통해 화합물 50을 얻는다. ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.72(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.45(dd, *J* = 7.6, 5.7 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.78(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.72(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.53(dd, *J* = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 6.99-6.95(m, 1H), 6.87(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.40(s, 2H), 3.76-3.71(m, 2H), 3.64-3.58(m, 2H), 3.53(s, 2H), 2.74(s, 2H), 2.43(s, 3H), 1.96-1.89(m, 2H), 1.59-1.54(m, 2H).

[0587] **실시예 58: 화합물 7-((7-(디메틸아미노)-4',5',6,7-테트라히드로-2'H-스피로[사이클로펜탄[b]피리딘-5,3'-푸란]-2-일)아미노)-4-(7-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)이소인돌-1-온의 합성**



[0588]

[0589] 단계 1: 화합물 58-1의 합성

[0590] NaH(2.03g, 60%, 50.75mmol)을 DMF(80 mL)에 용해시키고, 빙수욕에서, 화합물 2-(2-브로모피리딘-3-일)아세토니트릴(10.00g, 50.75mmol)의 DMF용액 10 Ml를 첨가하고, 첨가가 완료되면, 0 ℃에서 교반하면서 30 min 반응시킨다. 이어서, 알릴브로마이드(6.14g, 50.75mmol)의 DMF용액 20 mL를 적하하여 첨가하고, 그런 후, 실온에서 교반하면서 밤새 반응시킨다. 물을 첨가하여 퀀칭하고, 감압 농축시켜 부분 용매를 제거하며, EA로 추출하고, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 8:1-3:1), 화합물 58-1(9.6 g, 80 % 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 236.9 $[M+H]^+$.

[0591] 단계 2: 화합물 58-2의 합성

[0592] 화합물 58-1(9.46g, 39.90mmol), 아세트산팔라듐(0.18g, 0.80mmol), XantPhox(0.46g, 0.80mmol), TEA(16.64mL, 119.70mmol)를 ACN(150 mL)에 용해시키고, 질소 가스 보호하에서, 90 ℃에서 16 h 반응시킨다. 반응이 완료되면, 감압 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 70:30-65:35), 화합물 58-2(4.1 g, 66% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 157.1 $[M+H]^+$.

[0593] 단계 3: 화합물 58-3의 합성

[0594] 화합물 58-2(4.12g, 26.38mmol)를 THF(200 mL)에 용해시키고, -78 ℃에서, LDA(19.78 mL, 2.00mol/L, 39.57mmol)를 첨가하며, 첨가가 완료되면, 0 ℃에서 교반하면서 15 min 반응시킨다. 이어서, -78 ℃에서 (2-브로모에톡시)-tert-부틸디메틸실란(9.47g, 39.57mmol)의 THF용액 10 mL를 첨가하고, 그런 후, 실온에서 교반하면서 8시간 반응시킨다. 포화 염화암모늄을 첨가하여 퀀칭하고, EA로 추출하며, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 10:1-5:1), 화합물 58-3(9.6 g, 80 % 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 315.4 [M+H]+.

[0595] 단계 4: 화합물 58-4의 합성

[0596] 화합물 58-3(4.0g, 12.7mmol)을 EtOH(50 mL)에 용해시키고, 20%의 수산화나트륨 수용액 50 mL를 첨가하며, 그런 후, 100 ℃에서 가열하면서 1시간 반응시키고, 원료 반응이 완전히 진행된 후, 4N 염산을 첨가하여 pH=2-3으로 조정하며, 이어서, 반응을 실온에서 교반하여 밤을 샌다. 포화 탄산수소나트륨을 첨가하여 pH=7-8로 조정하고, EA로 추출하며, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 감압 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 10:1-3:1), 화합물 58-4(2.0 g, 78 % 수율)를 얻는다. ESI-MS

m/z: 202.2 [M+H]+.

[0597] 단계 5: 화합물 58-5의 합성

[0598] 빙수욕에서, 58-4(2.0 g, 9.94 mmol)의 MeOH(90 mL)과 THF(30 mL) 용액에 수소화붕소나트륨(1.13 g, 29.8 mmol)을 몇번 나눠서 첨가하고, 빙수욕을 제거하며, 상온에서 1시간 반응시킨다. 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하여 퀀칭하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM: MeOH= 10:1), 화합물 58-5(2.0 g, 98% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 206.1 $[M+H]^+$.

[0599] 단계 6: 화합물 58-6의 합성

[0600] 화합물 58-5(2.00g, 9.74mmol), TEA(1.63mL, 11.69mmol)를 50 mL의 DCM에 용해시키고, 0 ℃에서 p-톨루엔술포닐클로라이드(1.86g, 9.74mmol)를 첨가하며, 그런 후, 상온에서 밤새 반응시키고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 10:1-3:1), 화합물 58-6(0.70 g, 37 % 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 188.1 [M+H]+.

[0601] 단계 7: 화합물 58-7의 합성

[0602] 화합물 58-6(0.9 g, 4.81mmol)을 MeOH(20 mL)과 DCM(40 mL) 혼합 용매에 용해시키고, 그런 후, -40℃ 내지 -20 ℃에서, 오존을 도입하며, 반응이 완전히 진행되면, Me_2S(1.49g, 24.03mmol)을 첨가하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 4:1-1:1), 화합물 58-7(0.72g, 79 % 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 190.2 [M+H]+.

[0603] 단계 8: 화합물 58-8의 합성

[0604] 빙수욕에서, 58-7(0.71 g, 3.75 mmol)의 MeOH(15 mL)과 THF(15 mL) 용액에 수소화붕소나트륨(0.21 g, 5.63 mmol)을 몇번 나눠서 첨가하고, 빙수욕을 제거하며, 상온에서 1시간 반응시킨다. 물을 첨가하여 퀀칭하고, 감압 농축시켜 부분 용매를 제거하며, EA로 추출하고, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 화합물 58-8(0.69 g, 96% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 192.2 [M+H]+.

[0605] 단계 9: 화합물 58-9의 합성

[0606] 빙수욕에서, 58-8(0.69g, 3.61mmol)의 DCM(25 mL) 용액에 티오닐 클로라이드(1.3 mL)를 적하하여 첨가하고, 빙수욕을 제거하며, 40℃까지 승온시키고, 1시간 반응시킨다. 감압 농축시키고, 소량의 메탄올을 첨가하여 용해시키며, 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 PH를 염기성으로 조정하여, EA로 추출하고, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(PE:EA = 20:80), 화합물 58-9(0.69 g, 91% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 209.1 $[M+H]^+$.

[0607] 단계 10: 화합물 58-10의 합성

[0608] 상온에서, 58-9(0.60 g, 2.85 mmol)를 DCM(20 mL)에 용해시키고, 상온에서 mCPBA(0.98 g, 5.70 mmol)를 첨가하며, 그런 후, 상온에서 3 h 반응시킨 후, LC-MS로 원료 반응이 완료된 것을 검출한다. 포화 탄산수소나트륨 용액(30 mL)을 첨가하고, 상온에서 30 min 교반한 후, DCM으로 추출하며, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 감압 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 20:1), 화합물 58-10(450 mg, 69% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 225.1 $[M]^+$.

[0609] 단계 11: 화합물 58-11의 합성

[0610] 58-10(450 mg, 2.0 mmol)을 DCM(15 mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 $POCl_3$(1.5 g, 10.0 mmol)를 첨가하며, 그런 후, 상온에서 16 h 반응시킨 후, LC-MS로 원료 반응이 완료된 것을 검출한다. 포화 탄산수소나트륨을 첨가하여 pH=7-8로 조정하고, EA로 추출하며, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 감압 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 20:1), 화합물 58-11(300 mg, 61% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 244.1 $[M]^+$.

[0611] 단계 12: 화합물 58-12의 합성

[0612] 58-11(300 mg, 1.25 mmol), KI(20 mg, 0.10 mmol), K_2CO_3(509 mg, 3.70 mmol), 메틸아민 테트라히드로푸란 용액(5 mL)을 ACN(5.0 mL)에 용해시키고, 80 ℃에서 밤새 교반한 후, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정

제하여(DCM:MeOH = 20:1), 화합물 58-12(200 mg, 64% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 253.1 $[M+H]^+$.

[0613] 단계 13: 화합물 58-13의 합성

[0614] 58-12(200 mg, 0.80 mmol), 화합물 M10(257 mg, 0.90 mmol), $Pd_2(dba)_3$(72.4 mg, 0.10 mmol), XantPhos(94.5 mg, 0.15 mmol), Cs_2CO_3(0.70 g, 2.35 mmol)을 1,4-디옥산(8.0 mL)에 용해시키고, 그런 후, 질소 가스 보호하에서, 튜브를 밀봉하여, 90 ℃에서 교반하면서 4 h 반응시킨 후, 감압 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 20:1), 화합물 58-13(300 mg, 79% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 499.3 $[M+H]^+$.

[0615] 단계 14: 화합물 58-14의 합성

[0616] 58-13(300 mg, 0.60 mmol), $Pd_2(dba)_3$(110 mg, 0.10 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(305 mg, 1.2 mmol), SPhos(98.7 mg, 0.25 mmol), AcOK(177 mg, 1.8 mmol)를 1,4-디옥산(8.0 mL)을 용해시키고, 그런 후, 질소 가스 보호하에서, 튜브를 밀봉하여, 90 ℃에서 교반하면서 16 h 반응시킨 후, 감압 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 20:1), 화합물 58-14(300 mg, 84% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 591.5 $[M+H]^+$.

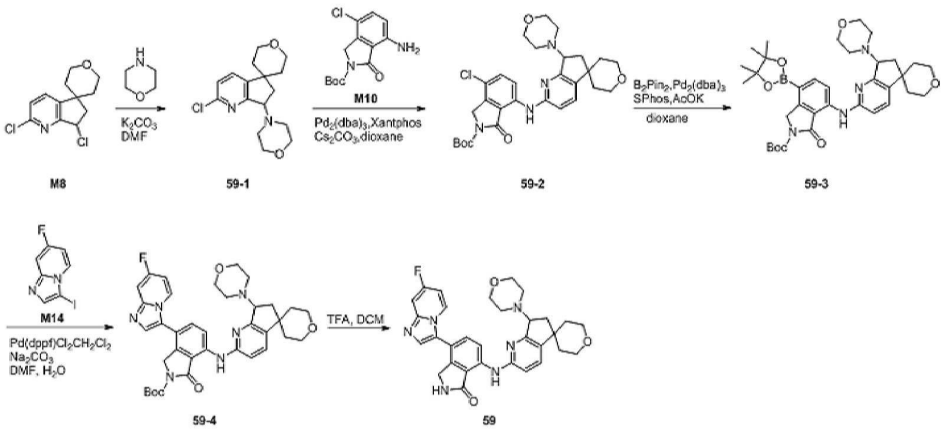
[0617] 단계 15: 화합물 58-15의 합성

[0618] 58-14(100 mg, 0.17 mmol), 7-플루오로-3-아이도이미다조[1,2-a]피리딘(48.6 mg, 0.18 mmol), $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$(13.8 mg, 0.02 mmol), Na_2CO_3(54 mg, 0.5mmol)을 DMF(4mL)와 H_2O(0.4 mL)에 용해시키고, 그런 후, 질소 가스 보호하에서, 튜브를 밀봉하여, 90 ℃에서 교반하면서 0.5h 반응시킨 후, 감압 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 10:1), 화합물 58-15(58 mg, 57% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 599.4 $[M+H]^+$.

[0619] 단계 16: 화합물 58의 합성

[0620] 58-15(35 mg, 0.47 mmol)를 CH_2Cl_2(5.0 mL)에 용해시키고, 그런 후, 상온에서 TFA(0.5 mL)를 첨가하며 교반하면서 15분간 반응시킨 후, 반응이 완전히 진행된다. 회전 건조하고, 역상 분취방식으로 화합물 58(16.2 mg, 55% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 499.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.32(s, 2H), 8.94(s, 1H), 8.64(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.89 - 7.65(m, 3H), 7.29(s, 1H), 7.14(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.20 - 5.01(m, 1H), 4.41(s, 2H), 3.97(dd, *J* = 30.7, 22.7 Hz, 4H), 2.96(s, 3H), 2.84(s, 3H), 2.35(d, *J* = 18.2 Hz, 2H), 2.14(s, 1H), 1.99(s, 1H).

[0621] **실시예 59: 화합물 4-(7-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-7-(7-모르폴린-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)이소인돌-1-온의 합성**



[0622]

[0623] 단계 1: 화합물 59-1의 합성

[0624] 중간체 M8(200.00 mg), 모르폴린(202.00 mg), 탄산칼륨(321.00 mg)을 DMF(3.00 mL)에 용해시키고, 80℃에서 4 h 반응시킨다. 반응이 종료되면, 에틸 아세테이트와 물을 첨가하여 추출하며, 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 분리하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 샘플을 교반하고, 실리카 컬럼 크로마토그래피

(PE:EA=1:4) 분리를 통해 목표 생성물 59-1(173.00 mg, 수율 72.31%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 309.18[M+H]$^+$.

[0625] 단계 2: 화합물 59-2의 합성

[0626] 59-1(173.00 mg), M10(190.00 mg), $Pd_2(dba)_3$(51.00 mg), Xantphos(65.00 mg), Cs_2CO_3(547 mg)을 1,4-디옥산(5.00 mL)에 용해시키고, 100℃에서 3h 반응시킨다. 반응이 종료되면, 여과하고, 디클로로메탄으로 여과 케이크를 세척하며, 농축시키고, 샘플을 교반하며, 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:4) 분리를 통해 목표 생성물 59-2(164.00 mg, 수율 52.74%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 555.35[M+H]$^+$.

[0627] 단계 3: 화합물 59-3의 합성

[0628] 59-2(164.00 mg), B_2Pin_2(150.00 mg), $Pd_2(dba)_3$(54.00 mg), Sphos(49.00 mg), AcOK(87.00 mg)를 1,4-디옥산(5.0 0mL)에 용해시키고, 100℃에서 14h 반응시킨다. 반응이 종료되면, 여과하고, 디클로로메탄으로 여과 케이크를 세척하며, 농축시키고, 샘플을 교반하고, 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:5) 분리를 통해 목표 생성물 59-3(147.00 mg, 수율 76.94%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 647.53[M+H]$^+$.

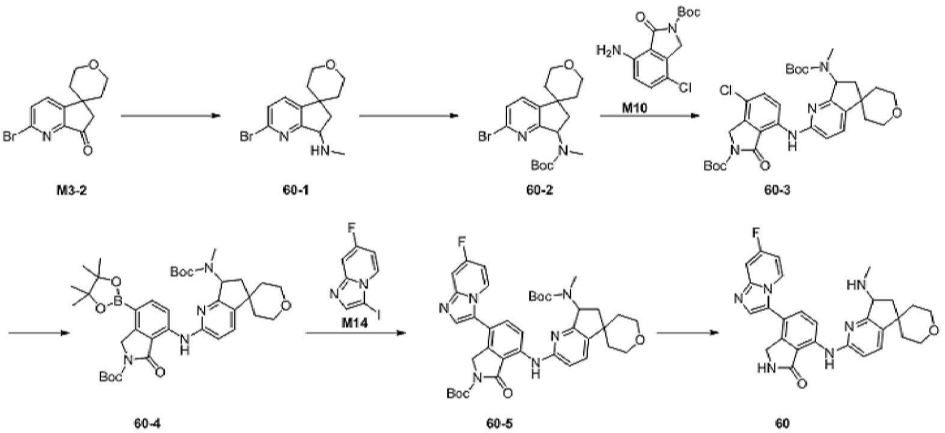
[0629] 단계 4: 화합물 59-4의 합성

[0630] 실온에서, 화합물 59-3(147.00 mg), M14(77.00 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(19.00 mg), 탄산나트륨(72.00 mg)을 DMF(5.00 mL)와 물(1.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 85℃에서 1h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액에 일정한 양의 물을 첨가하고, EA로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=13:1) 분리를 통해 목표 생성물 59-4(77.00 mg, 수율 51.74%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 655.31[M+H]$^+$.

[0631] 단계 5: 화합물 59의 합성

[0632] 실온에서, 화합물 59-4(77.00 mg)를 디클로로메탄(5.00 mL)에 용해시키고, TFA(1.00mL)를 첨가하며, 실온에서 0.5h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 PH를 염기성으로 조정하고, DCM으로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축시키며, 분취용 플레이트로 정제하여 목표 생성물 59(20.40mg, 순수도 97.29%, 수율 30.43%)를 얻는다. ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.76(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.42(t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.72(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01-6.95(m, 1H), 6.86(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.44-4.32(m, 2H), 4.22(t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.83(t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.61(s, 4H), 3.58-3.50(m, 2H), 2.88(d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.57(s, 2H), 2.41-2.36(m, 1H), 2.01(d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.93-1.86(m, 1H), 1.68(s, 1H), 1.46(s, 1H), 1.35(d, J = 13.1 Hz, 1H). ESI-MS m/z: 555.43 [M+H]$^+$.

[0633] **실시예 60: 화합물 4-(7-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-7-((7-(메틸아미노)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)이소인돌-1-온의 합성**



[0634]

[0635] 단계 1: 화합물 60-1의 합성

[0636] 실온에서, 중간체 M3-2(300.00 mg), 메틸아민 테트라히드로푸란 용액(1.59 mL, 2.0 mol/L), 테트라에틸 티타네이트(242.55 mg)을 DCE(10.00 mL)에 첨가한다. 실온에서 1h 반응시킨 후, 시아노수소화붕소나트륨(200.45 mg)을 첨가하고, 그런 후, 60℃까지 승온시키며 1h 반응시킨다. 반응액에 50 mL H_2O을 첨가하고, 여과하며, 여과케이크를 DCM으로 3회 세척하고, 그런 후, DCM 30 mL로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 염화나트륨으로 세척하며, 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH =95:5) 분리를 통해 목표 생성물 60-1(160.00 mg, 수율 50.63%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 297.2 $[M+H]^+$.

[0637] 단계 2: 화합물 60-2의 합성

[0638] 실온에서, 60-1(160.00 mg), DMAP(6.57 mg)를 DCM(5.00 mL)에 첨가하고, 빙수욕에서 Boc_2O(0.19 mL)를 적하하여 첨가하며, 그런 후, 실온에서 1 h 반응시킨다. 반응액을 물(30.00 mL)에 적하하여 첨가하고, DCM 30 mL로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 염화나트륨으로 세척하며, 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=60:40) 분리를 통해 목표 생성물 60-2(155.00 mg, 수율 72.46%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 397.1 $[M+H]^+$.

[0639] 단계 3: 화합물 60-3의 합성

[0640] 실온에서, 화합물 60-2(120.00 mg), M10(85.38 mg), $Pd_2(dba)_3$(27.65 mg), XantPhos/4,5-비스디페닐포스핀-9,9-디메틸잔텐(34.95mg), 탄산세슘(295.19 mg)을 1,4-디옥산(5.00mL)에 첨가한다. 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 100℃에서 1h 반응시킨다. 반응액을 농축시키고, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=70:30) 분리를 통해 목표 생성물 60-3(150.00 mg, 수율 82.90%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 599.3$[M+H]^+$.

[0641] 단계 4: 화합물 60-4의 합성

[0642] 실온에서, 화합물 60-3(180.00 mg), B_2Pin_2(152.57 mg), $Pd_2(dba)_3$(55.03 mg), SPhos(49.35 mg), 아세트산칼륨(88.44 mg)을 1,4-디옥산(5.00 mL)에 첨가한다. 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 100℃에서 6h 반응시킨다. 반응액을 농축시키고, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=67:33) 분리를 통해 목표 생성물 60-4(190.00 mg, 수율 91.58%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 691.4$[M+H]^+$.

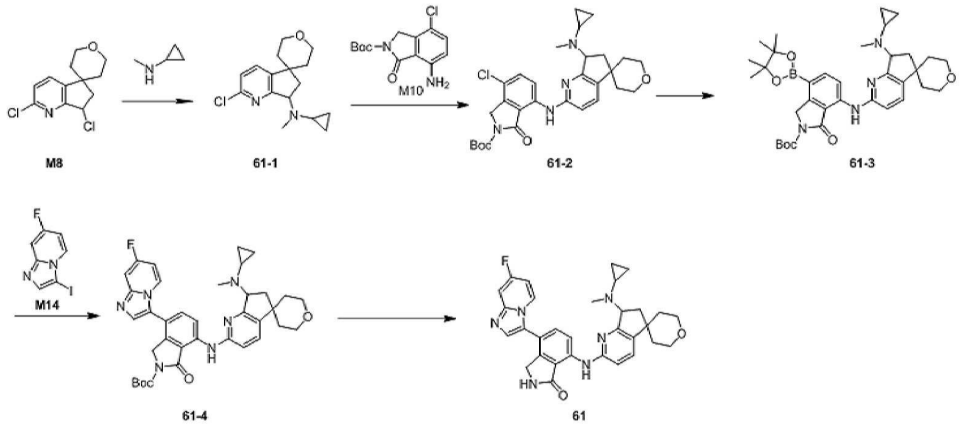
[0643] 단계 5: 화합물 60-5의 합성

[0644] 실온에서, 화합물 60-4(180.00 mg), M14(86.49 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(22.46 mg), 탄산나트륨(87.47 mg)을 DMF(4.00 mL)와 물(0.40 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 100℃에서 2 h 반응시킨다. 반응액을 농축시키고, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=97:3) 분리를 통해 목표 생성물 60-5(150.00 mg, 수율 78.03%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 699.5$[M+H]^+$.

[0645] 단계 6: 화합물 60의 합성

[0646] 실온에서, 화합물 60-5(150.00 mg), TFA(1.00 mL)를 DCM(2.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, 실온에서 30 min 반응시킨다. 반응액을 농축시키고, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 사용하여 PH=9로 조정하며, DCM 30 mL로 3회 추출하고, 유기상을 합병하여, 포화 염화나트륨으로 세척하며, 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=90:10) 분리를 통해 목표 생성물 60(19.50 mg, 수율 17.37%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 499.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.16(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.76(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.44(t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.72(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53(d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.98(t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.89(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.40(s, 2H), 4.17(d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.84(t, J = 10.5 Hz, 2H), 3.64 - 3.48(m, 2H), 3.17(s, 1H), 2.65 - 2.58(m, 1H), 2.56(s, 3H), 2.06 - 1.96(m, 1H), 1.81 - 1.66(m, 2H), 1.42(dd, J = 42.1,12.9 Hz, 2H).

[0647] **실시예 61: 화합물 7-((7-(사이클로프로필(메틸)아미노)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[사이클로펜틸[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)-4-(7-플루오로이미다졸[1,2-a]피리딘-3-일)이소인돌-1-온**



[0648]

[0649] 단계 1: 화합물 **61-1**의 합성

[0650] M8(300 mg), N-메틸사이클로프로필아민(248 mg), 탄산칼륨(482 mg), 요오드화칼륨(39 mg)을 칭량하고, ACN(10 mL)을 첨가하며, 80℃ 조건 하에, 12h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 불용해물을 여과하여 제거하고, 여과 잔여물을 DCM으로 세척하며, 여과액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=2:1) 분리를 통해 목표 생성물 **61-1**(230 mg, 수율 67.59%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 293.14 $[M+H]^+$.

[0651] 단계 2: 화합물 **61-2**의 합성

[0652] **61-1**(265 mg), M10(307 mg), $Pd_2(dba)_3$(83 mg), XantPhos(105 mg), 탄산세슘(885 mg)을 칭량하고, dioxane(10 mL)을 첨가하며, 질소 가스 보호와 120℃ 조건 하에, 4h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 규조토로 흡입 여과하고, 유기상을 수집하여 회전 건조하며, 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=33:1) 분리를 통해 목표 생성물 **61-2**(679 mg, 수율 139.18%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 539.41 $[M+H]^+$.

[0653] 단계 3: 화합물 **61-3**의 합성

[0654] **61-2**(670 mg), 비스(피나콜라토)디보론(631 mg), $Pd_2(dba)_3$(341 mg), SPhos(306 mg), KOAc(366 mg)를 칭량하고, dioxane(10 mL)을 첨가하며, 질소 가스 보호와 120℃조건 하에, 8h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 규조토로 흡입 여과하며, 유기상을 수집하여 회전 건조하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=20:1) 분리를 통해 목표 생성물 **61-3**(290 mg, 37.00%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 631.39 $[M+H]^+$.

[0655] 단계 4: 화합물 **61-4**의 합성

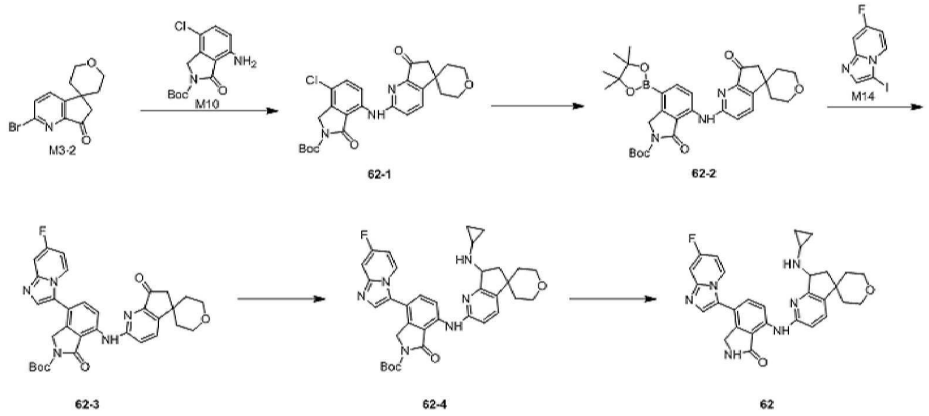
[0656] **61-3**(290 mg), M14(145 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(38 mg), 탄산나트륨(146 mg)을 DMF(8 mL)와 물(2 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 90℃에서 2h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 불용해물을 여과하여 제거하고, 여과 잔여물을 DCM으로 세척하며, 여과액을 농축시키고, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=8:1) 분리를 통해 목표 생성물 **61-4**(120 mg, 수율 40.85%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 639.39 $[M+H]^+$.

[0657] 단계 5: 화합물 **61**의 합성

[0658] 화합물 **61-4**(120 mg)를 칭량하여 디클로로메탄(1.5 mL)과 메탄올(1.5 mL)에 용해시키고, 빙수욕 조건 하에, 염화수소의 디옥산 용액(3 mL, dioxane에서 4M임)을 천천히 적하하여 첨가하며, 실온까지 천천히 승온시켜 30 min 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 농축시키고, 분취용 액체 분리로 정제하여 목표 생성물 **61**(41.9 mg, 수율 41.40 %)을 얻는다. ESI-MS m/z: 539.41 $[M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24(s, 2H), 8.93(s, 1H), 8.63 - 8.53(m, 1H), 8.50(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.86(t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.76(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 7.16(d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.28(s, 1H), 4.40(s, 2H), 3.93 - 3.84(m, 3H), 3.63 - 3.49(m, 2H), 2.98(s, 3H), 2.82 - 2.73(m, 1H), 2.28(s, 1H), 2.17 - 2.07(m, 1H), 1.72(t, J = 10.6 Hz, 1H), 1.57(d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.45(d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.05(d, J = 39.3 Hz, 2H), 0.87(s, 2H).

[0659] **실시예 62: 화합물 7-((7-(사이클로프로필아미노)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[사이클로펜틸[b]피리딘-**

5,4'-피란]-2-일)아미노)-4-(7-플루오로이미다졸[1,2-a]피리딘-3-일)이소인돌-1-온



[0660]

[0661] 단계 1: 화합물 62-1의 합성

[0662] M3-2(700 mg), M10(842 mg), $Pd_2(dba)_3$(227 mg), XantPhos(287 mg), 탄산세슘(2.43 g)을 칭량하고, dioxane(15 mL)에 첨가하며, 질소 가스 보호와 120℃조건 하에, 4h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 규조토로 흡입 여과하고, 유기상을 수집하여 회전 건조하며, 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=40:1) 분리를 통해 목표 생성물 62-1(1.20 g, 수율 84.12%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 484.16 $[M+H]^+$.

[0663] 단계 2: 화합물 62-2의 합성

[0664] 62-1(1.01 g), 비스(피나콜라토)디보론(1.06 g), $Pd_2(dba)_3$(573 mg), SPhos(514 mg), KOAC(615 mg)을 칭량하고, dioxane(25 mL)을 첨가하며, 질소 가스 보호와 120℃조건 하에, 8h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 규조토로 흡입 여과하고, 유기상을 수집하여 회전 건조하며, 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=20:1) 분리를 통해 목표 생성물 62-2(1.10 g, 91.59%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 576.29 $[M+H]^+$.

[0665] 단계 3: 화합물 62-3의 합성

[0666] 62-2(2.20 g), M14(1.20 g), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(312 mg), 탄산나트륨(1.22 g)을 DMF(40 mL)와 물(10 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 90℃에서 2h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 불용해물을 여과하여 제거하고, 여과 잔여물을 DCM으로 세척하며, 여과액을 농축시키고, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=8:1) 분리를 통해 목표 생성물 62-3(1.63 g, 수율 73.06%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 584.26 $[M+H]^+$.

[0667] 단계 4: 화합물 62-4의 합성

[0668] 62-3(150 mg), 사이클로프로필아민(73 mg), 테트라에틸 티타네이트(176 mg)를 칭량하고, DCE(5 mL), MeOH(2 mL)을 첨가하며, 실온 조건 하에, 1h 반응시킨 후, 시아노수소화붕소나트륨(48 mg)을 천천히 첨가하고, 80℃까지 승온시켜 2h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. DCM으로 추출하며, 포화 식염수로 유기상을 세척하며, 유기상을 수집하여 회전 건조하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=33:1) 분리를 통해 목표 생성물 62-4(175 mg, 수율 109.00%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 625.34 $[M+H]^+$.

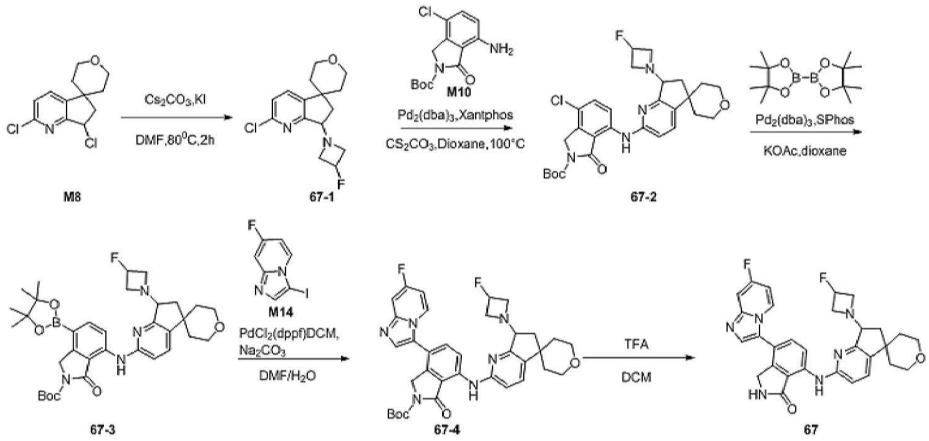
[0669] 단계 5: 화합물 62의 합성

[0670] 화합물 62-4(350 mg)를 칭량하여 디클로로메탄(3 mL)과 메탄올(3 mL)에 용해시키고, 빙수욕 조건 하에, 염화수소의 디옥산 용액(6 mL, dioxane에서 4M임)을 천천히 적하하여 첨가하며, 실온까지 천천히 승온시켜 30 min 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 농축시키고, 분취용 액체 분리로 정제하여 목표 생성물 62(51.40 mg, 수율 17.49%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 525.48 $[M+H]^+$.

[0671] ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28(s, 1H), 9.78(s, 1H), 9.34(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.72(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.54(dd, J = 7.3, 5.6 Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.83(dd, J = 14.7, 5.3 Hz, 2H), 7.74(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.27(m, 1H), 7.11(d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.01(t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.33(m, 2H), 3.93 -

3.83(m, 2H), 3.55(dt, *J* = 38.8, 11.2 Hz, 2H), 3.10(s, 1H), 2.88(dd, *J* = 13.4, 8.2 Hz, 1H), 2.16 - 2.03(m, 2H), 1.71(td, *J* = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 1.52 - 1.44(m, 2H), 1.02(dt, *J* = 15.9, 7.3 Hz, 1H), 0.96 - 0.80(m, 3H).

[0672] **실시예 67: 화합물 7-(7-(3-플루오로아제티딘-1-일)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)-4-(7-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)이소인돌린-1-온의 합성**



[0673]

[0674] 단계 1: 중간체 67-1의 합성

[0675] 실온에서, 화합물 M8(300.00 mg), KI(39.60 mg), 탄산칼륨(963.70 mg), 3-플루오로아제티딘 염산염(648.10 mg)을 DMF(6.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 80℃에서 온도를 유지하면서 2 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 직접 농축시켜, 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=95:5~65:35) 분리를 통해 목표 생성물 67-1(250.00 mg, 수율 72.49%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 297.78 $[M+H]^+$.

[0676] 단계 2: 중간체 67-2의 합성

[0677] 실온에서, 화합물 67-1(250.00 mg), 중간체 M10(274.35 mg), $Pd_2(dba)_3$(74.08 mg), XantPhos(93.56 mg), 탄산세슘(790.47 mg)을 1,4-디옥산(6.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 90℃에서 2 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시켜 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~85:15) 분리를 통해 목표 생성물 67-2(250.00 mg, 수율 56.93%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 544.05 $[M+H]^+$.

[0678] 단계 3: 중간체 67-3의 합성

[0679] 실온에서, 화합물 67-2(250.00 mg), 비스(피나콜라토)디보론(233.83 mg), $Pd_2(dba)_3$(84.34 mg), SPhos(75.62 mg), 아세트산칼륨(135.55 mg)을 1,4-디옥산(8.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 100℃에서 12 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시켜 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~85:15) 분리를 통해 목표 생성물 67-3(160.00 mg, 수율 54.77%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 634.55 $[M+H]^+$.

[0680] 단계 4: 중간체 67-4의 합성

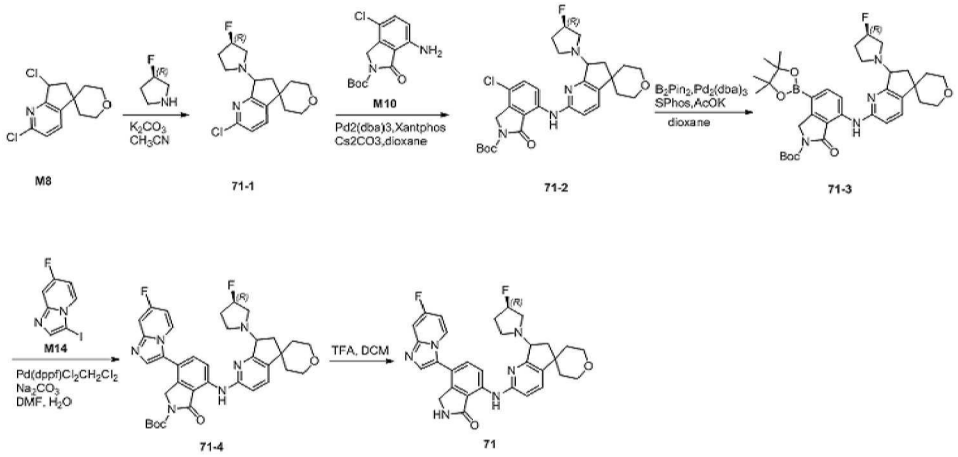
[0681] 실온에서, 화합물 67-3(100.00 mg), M14(49.57 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(12.82 mg), 탄산나트륨(50.11 mg)을 DMF(4.00 mL)와 물(0.80 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 90℃에서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시켜 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~85:15) 분리를 통해 목표 생성물 67-4(80.00 mg, 수율 78.98%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 643.71 $[M+H]^+$.

[0682] 단계 5: 화합물 67의 합성

[0683] 실온에서, 화합물 67-4(80.00 mg)를 디클로로메탄(4.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 빙수욕에서 트리플루오로아세트산(0.80 mL)을 첨가하며, 실온에서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 회전 증발하여 반응

용매를 제거하고, 반응액에 5 mL H_2O과 5 mL DCM을 첨가하며, 그런 후, NaOH을 첨가하여 PH>12로 조정하고, 그런 후, DCM 15 mL로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 유기상을 농축시켜 조제품을 얻어, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~85:15) 분리를 통해 조제품을 얻고, 5.00 mL 메탄올에 첨가하여 슬러리화하며, 여과하고 가열 건조하여 목표 생성물 67(37.50 mg, 수율 55.51%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 543.53 $[M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.71(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43(dd, J = 7.5,5.8 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.74(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52(dd, J = 10.1,2.7 Hz, 1H), 699-6.95(m, 1H), 6.86(d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.28 - 5.23(m, 1H), 5.17 - 5.11(m, 1H), 4.39(d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.89 - 3.75(m, 4H), 3.55-3.50(m, 2H), 3.43-3.35(m, 2H), 2.29-2.24(m, 1H), 1.93 - 1.77(m, 3H), 1.53-1.49(m, 1H), 1.35-1.31(m, 1H).

[0684] **실시예 71: 4-(7-플루오로이미다조로[1,2-a]피리딘-3-일)-7-((7-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[사이클로펜틸[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)이소인돌-1-온**



[0685]

[0686] 단계 1: 화합물 **71-1**의 합성

[0687] M8(300.00mg), 3(R)-플루오로피롤리딘 염산염(310mg), 탄산칼륨(481mg)을 아세토니트릴(10 mL)에 용해시키고, 80℃에서 12h 반응시킨다. 반응이 종료되면, 에틸 아세테이트와 물을 첨가하여 추출하며, 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 분리하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 샘플을 교반하고, 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)를 분리하여 목표 생성물 **71-1**(280 mg, 수율 77.53%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 311.14$[M+H]^+$.

[0688] 단계 2: 화합물 **71-2**의 합성

[0689] **71-1**(280 mg), M10(306 mg), $Pd_2(dba)_3$(82 mg), Xantphos(104 mg), Cs_2CO_3(880 mg)을 1,4-디옥산(10 mL)에 용해시키고, 110℃에서 5h 반응시킨다. 반응이 종료되면, 여과하고, 디클로로메탄으로 여과 케이크를 세척하며, 농축시키고, 샘플을 교반하며, 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=50:1) 분리를 통해 목표 생성물 **71-2**(200 mg, 수율 39.85%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 557.37$[M+H]^+$.

[0690] 단계 3: 화합물 **71-3**의 합성

[0691] **71-2**(200 mg), B_2Pin_2(182 mg), $Pd_2(dba)_3$(65 mg), Sphos(59 mg), AcOK(105 mg)을 1,4-디옥산(10 mL)에 용해시키고, 100℃에서 6h 반응시킨다. 반응이 종료되면, 여과하고, 디클로로메탄으로 여과 케이크를 세척하며, 농축시키고, 샘플을 교반하며, 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=30:1) 분리를 통해, 목표 생성물 **71-3**(171 mg, 수율 73.44%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 649.31$[M+H]^+$.

[0692] 단계 4: 화합물 **71-4**의 합성

[0693] 실온에서, 화합물 **71-3**(171 mg), M14(104 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(21 mg), 탄산나트륨(83 mg)을 DMF(4.5 mL)와 물(0.5 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 90℃에서 2h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액에 일정한 양의 물을 첨가하고 EA로 3회 추출하고, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨

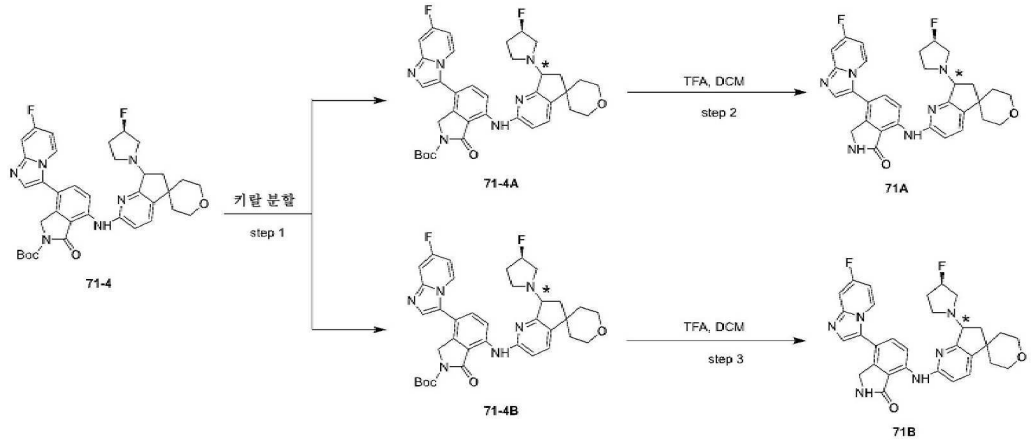
으로 건조하고, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=19:1) 분리를 통해 목표 생성물 **71-4**(138 mg, 수율 79.69%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 657.30[M+H]$^+$.

[0694] 단계 5: 화합물 **71**의 합성

[0695] 실온에서, 화합물 **71-4**(138 mg)를 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, TFA(1mL)를 첨가하며, 실온에서 0.5h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 PH를 염기성으로 조정하고, DCM으로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축시키고, 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=17:1) 분리를 통해 생성물을 얻어, 2M HCl 수용액을 사용하여 염으로 용해시켜 목표 생성물 인 염산염**71**(47.60 mg, 수율 39.84%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 557.19[M+H]$^+$.

[0696] 1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27(s, 1H), 10.31 - 10.15(m, 1H), 8.95(d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.84 - 8.47(m, 2H), 8.44(s, 1H), 8.04(dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.80(m, 2H), 7.57 - 7.53(m, 1H), 7.20 - 7.06(m, 1H), 5.70 - 5.35(m, 1H), 5.18 - 5.13(m, 1H), 4.48 - 4.12(m, 3H), 4.00 - 3.79(m, 7H), 3.02 - 2.90(m, 1H), 2.42 - 2.26(m, 1H), 2.25 - 1.98(m, 3H), 1.67 - 1.58(m, 1H), 1.66 - 1.55(m, 1H), 1.43 - 1.40(m, 1H).

[0697] 화합물 **71A와 71B의 합성:**



[0698] *는R배열 또는S배열을 나타내고, 71-4A, 71-4B는 각각R배열 또는S배열 중의 1종이다

[0699] **단계 1:** 화합물 **71-4A**와 **71-4B**의 합성

[0700] **71-4**샘플의 조제: 200 mg의 샘플 **71-4**를 6ml의 디클로로메탄: 메탄올(3:2) 용액에 용해시킨다. 크로마토그래피 조건: 1, 키랄 컬럼은 YMC CHIRAL ART Celluose-SB 250*20.0mm S-5um임; 2, 기기 모델은 GILSON GX-271임; 3, 이동상은, 이동상 A가 n-헥산이고, 이동상 B가 0.1% 디에틸아민의 에탄올 용액이며, 이동상 A : 이동상 B가 6:4인 등용매로 용리시키고, 유속 20ml/min, 파장 254nm로, 실온에서 분리한다. 화합물 **71-4A**(피크 1): 머무름 시간=13.566min, 회수량 70 mg; 화합물 **71-4B**(피크 2): 머무름 시간=20.645 min, 회수량 55 mg이다.

[0701] **단계 2:** 화합물 **71A**의 합성

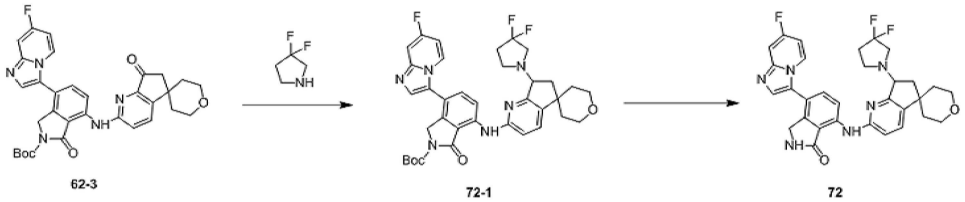
[0702] 실온에서, 화합물 **71-4A**(70 mg)를 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, TFA(0.5mL)를 첨가하며, 실온에서 0.5h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 PH를 염기성으로 조정하고, DCM으로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축시키고, 분취용 플레이트 정제(DCM: MeOH=15:1) 분리를 통해, 생성물 **71A**(25.90mg, 순수도 98.09%, 수율 42.82%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 557.39 [M+H]$^+$.

[0703] **단계 3:** 화합물 **71B**의 합성

[0704] 실온에서, 화합물 **71-4B**(55 mg)를 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, TFA(0.5mL)를 첨가하며, 실온에서 0.5h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 PH를 염기성으로 조정하고, DCM으로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축시키고, 분취용 플레이트 정제(DCM: MeOH=15:1) 분리를 통해 생성물 **71B**(21.80mg, 순수도 99.44%, 수율 46.53%)를 얻는다. ESI-MS

m/z: 557.39 $[M+H]^+$.

[0705] **실시예 72: 화합물 7-((7-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)-4-(7-플루오로이미다졸[1,2-a]피리딘-3-일)이소인돌-1-온**



[0706]

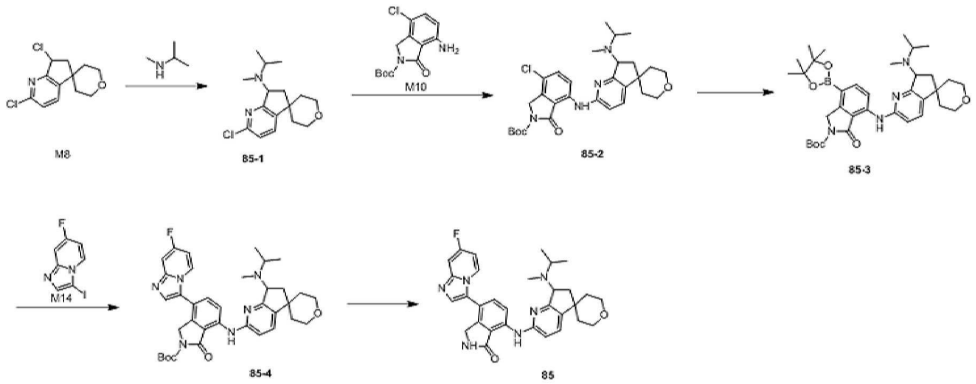
[0707] 단계 1: 화합물 72-1의 합성

[0708] 화합물 62-3(300 mg), 3,3-디플루오로피롤리딘(165 mg), 테트라에틸 티타네이트(117 mg)를 칭량하고, DCE(5 mL), MeOH(2 mL)를 첨가하며, 실온 조건 하에, 1h 반응시킨 후, 시아노수소화붕소나트륨(97 mg)을 천천히 첨가하고, 80℃까지 승온시켜 2h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. DCM으로 추출하고, 포화 식염수로 유기상을 세척하며, 유기상을 수집하여 회전 건조하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=33:1) 분리를 통해 목표 생성물 **72-1**(290 mg, 수율 83.62%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 675.39 $[M+H]^+$.

[0709] 단계 2: 화합물 **72**의 합성

[0710] 화합물 **72-1**(100 mg)을 칭량하여 디클로로메탄(3 mL)과 메탄올(3 mL)에 용해시키고, 빙수욕 조건 하에, 염화수소의 디옥산 용액(6 mL, dioxane에서 4M임)을 천천히 적하하여 첨가하며, 실온까지 천천히 승온시켜 30 min 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 농축시키고, 분취용 액체 분리로 정제하여 목표 생성물 **72**(26.20 mg, 수율 30.77%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 575.44 $[M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.66 - 8.58(m, 1H), 8.56(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 7.91(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.76(dd, J = 14.8, 8.5 Hz, 2H), 7.38(t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.06(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.71(s, 1H), 4.40(dd, J = 33.7, 18.3 Hz, 2H), 4.25 - 3.47(m, 11H), 2.66(d, J = 23.5 Hz, 1H), 2.15 - 1.96(m, 2H), 1.77 - 1.65(m, 1H), 1.51(d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.38(d, J = 12.6 Hz, 1H).

[0711] **실시예 85: 4-(7-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-7-((7-(이소프로필(메틸)아미노)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[사이클로펜틸[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)이소인돌-1-온**



[0712]

[0713] 단계 1: 화합물 **85-1**의 합성

[0714] M8(300 mg), N-메틸이소프로필(255 mg), 탄산칼륨(482 mg), 요오드화칼륨(39 mg)을 칭량하고, ACN(10 mL)을 첨가하며, 80℃조건 하에, 12h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 불용해물을 여과하여 제거하고, 여과 잔여물을 DCM으로 세척하며, 여과액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=2:1) 분리를 통해 목표 생성물 **85-1**(400 mg, 수율 116.75%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 295.17 $[M+H]^+$.

[0715] 단계 2: 화합물 **85-2**의 합성

[0716] **85-1**(380 mg), M10(437 mg), $Pd_2(dba)_3$(118 mg), XantPhos(149 mg), 탄산세슘(1.26 g)을 칭량하고 dioxane(15 mL)을 첨가하며, 질소 가스 보호와 120℃ 조건 하에, 4h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 규조토로 흡입 여과하며, 유기상을 수집하여 회전 건조하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=33:1) 분리를 통해 목표 생성물 **85-2**(729 mg, 수율 104.53%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 541.28 $[M+H]^+$.

[0717] 단계 3: 화합물 **85-3**의 합성

[0718] **85-2**(719 mg), 비스(피나콜라토)디보론(675 mg), $Pd_2(dba)_3$(365 mg), SPhos(327 mg), KOAC(391 mg)을 칭량하고, dioxane(15 mL)을 첨가하며, 질소 가스 보호와 120℃ 조건 하에, 8h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 규조토로 흡입 여과하고, 유기상을 수집하여 회전 건조하며, 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=20:1) 분리를 통해 목표 생성물 **85-3**(324 mg, 38.54%)을 얻는다, ESI-MS m/z: 633.41 $[M+H]^+$.

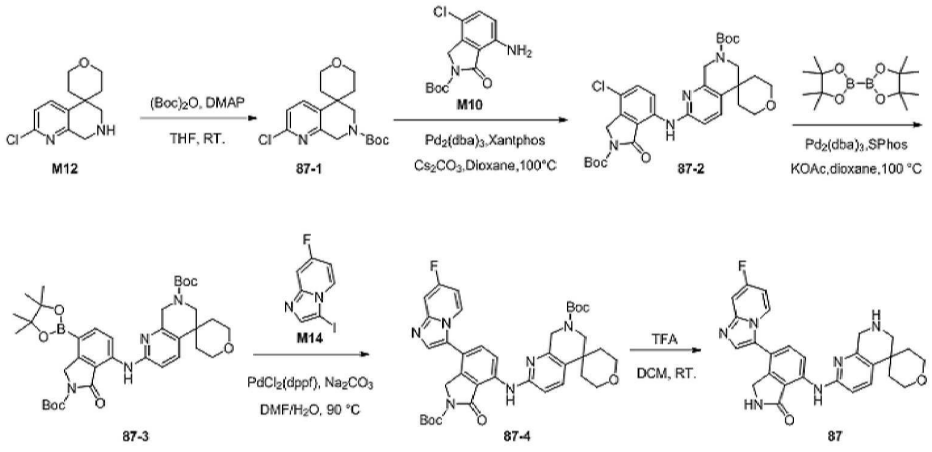
[0719] 단계 4: 화합물 **85-4**의 합성

[0720] **85-3**(324 mg), M14(161 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(42 mg), 탄산나트륨(163 mg)을 칭량하여 DMF(8 mL)와 물(2 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 90℃에서 2h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 불용해물을 여과하여 제거하고, 여과 잔여물을 DCM으로 세척하며, 여과액을 농축시키고, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=8:1) 분리를 통해 목표 생성물 **85-4**(300 mg, 수율 91.41%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 641.36 $[M+H]^+$.

[0721] 단계 5: 화합물 **85**의 합성

[0722] 화합물 **85-4**(300 mg)를 칭량하여 디클로로메탄(3 mL)과 메탄올(3 mL)에 용해시키고, 빙수욕 조건 하에, 염화수소의 디옥산 용액(6 mL, dioxane에서 4M임)을 천천히 적하하여 첨가하며, 실온까지 천천히 승온시켜 30 min 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 농축시키고, 분취용 액체 분리로 정제하여 목표 생성물 **85**(133.60 mg, 수율 52.78 %)를 얻는다. ESI-MS m/z: 541.50 $[M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23(d, J = 5.9 Hz, 1H), 9.97(d, J = 39.3 Hz, 1H), 8.95(s, 1H), 8.69 - 8.56(m, 1H), 8.44(dd, J = 14.5, 8.5 Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 8.01(dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.88 - 7.77(m, 2H), 7.47(dd, J = 6.8, 4.3 Hz, 1H), 7.16(t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.24 - 5.13(m, 1H), 4.81 - 4.01(m, 3H), 3.94 - 3.83(m, 2H), 3.67 - 3.46(m, 2H), 3.02(d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.93 - 2.82(m, 1H), 2.74(d, J = 4.3 Hz, 2H), 2.24 - 2.03(m, 2H), 1.64(dd, J = 12.1, 8.4 Hz, 1H), 1.58 - 1.33(m, 8H).

[0723] **실시예 87: 화합물 4-(7-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-7-((2,3,5,6,7',8'-헥사히드로-6'H-스피로[피란-4,5'-[1,7]나프티리딘]-2'-일)아미노)이소인돌-1-온**



[0724] 단계 1: 화합물 87-1의 합성

[0725] 실온에서, 화합물 M12(250.00 mg), DMAP(64.00 mg)를 THF(6.00mL)에 첨가하고, 디-tert-부틸디카르보네이트(457.00 mg)를 천천히 적하하여 첨가한다. 실온에서 3h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 일정한 양의 물을 첨가하고, EA로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=3:1) 분리를 통해 목표 생성물 87-1(136.00 mg, 수율 38.41

%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 339.2 $[M+H]^+$.

[0726] 단계 2: 화합물 87-2의 합성

[0727] 실온에서, 화합물 87-1(130.00 mg), M10(130.17 mg), $Pd_2(dba)_3$(35.16 mg), XantPhos(44.38mg), 탄산세슘(375.05 mg)을 1,4-디옥산(6.00mL)에 첨가한다. 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 100℃에서 3h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시키고, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1.5:1) 분리를 통해 목표 생성물 87-2(85.00 mg, 수율 37.86%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 585.3[M+H]+.

[0728] 단계 3: 화합물 87-3의 합성

[0729] 실온에서, 화합물 87-2(85.00 mg), B_2Pin_2(73.79mg), $Pd_2(dba)_3$(26.65 mg), SPhos(23.85mg), 아세트산칼륨(42.78 mg)을 1,4-디옥산(5.00mL)에 첨가한다. 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 100℃에서 6h 반응시킨다. 반응액을 농축시키고, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=24:1) 분리를 통해 목표 생성물 87-3(80.00 mg, 수율 81.37%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 677.4[M+H]+.

[0730] 단계 4: 화합물 87-4의 합성

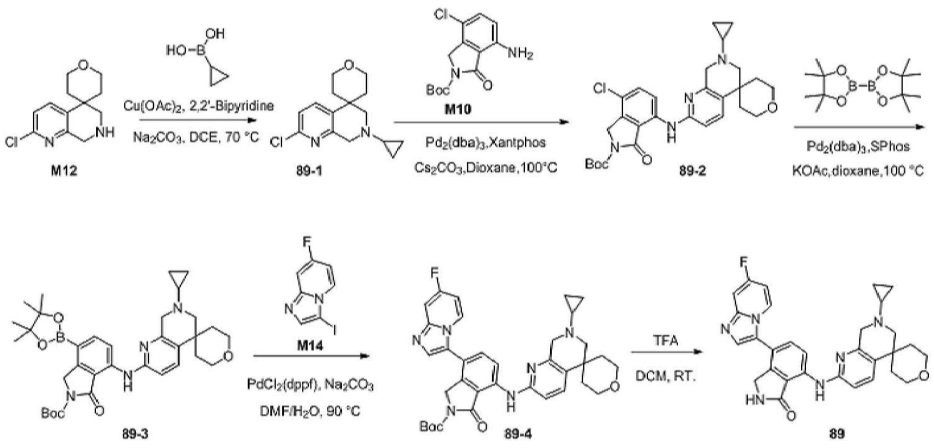
[0731] 실온에서, 화합물 87-3 (80.00 mg), M14(37.18 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(10.00 mg), 탄산나트륨(37.58 mg)을 DMF(4.00 mL)와 물(0.40 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 85℃에서 40 min 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액에 일정한 양의 물을 첨가하고, EA로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=24:1) 분리를 통해 목표 생성물 87-4(50.00 mg, 수율 61.78%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 685.2[M+H]+.

[0732] 단계 5: 화합물 87의 합성

[0733] 실온에서, 화합물 87-4(50.00 mg)를 디클로로메탄(5.00 mL)에 용해시키고, TFA(396.22 mg)를 첨가하며, 실온에서 0.5h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 PH를 염기성으로 조정하고, DCM으로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축시키고, 슬러리화하여, 목표 생성물 **87**(30.40 mg, 순수도 99.40%, 수율 85.94%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 585.1 $[M+H]^+$.

[0734] ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.69(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.45(dd, J = 7.6, 5.7 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.76(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52(dd, J = 10.1,2.7 Hz, 1H), 6.98-6.94(m, 1H), 6.85(d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.39(s, 2H), 3.86(s, 2H), 3.75-3.70(m, 2H), 3.59-3.54(m, 2H), 3.08(s, 2H), 1.95-3.86(m, 2H), 1.60-1.55(m, 2H).

[0735] **실시예 89: 7-((7'-사이클로프로필-2,3,5,6,7',8'-헥사히드로-6'H-스피로[피란-4,5'-[1,7]나프티리딘]-2'-일)아미노)-4-(7-플루오로이미다졸[1,2-a]피리딘-3-일)이소인돌-1-온**



[0736]

[0737] 단계 1: 화합물 89-1의 합성

[0738] 실온에서, 화합물 M12(250.00 mg), 사이클로프로필붕소산(180.00 mg), 아세트산구리(190.00 mg), 2,2'-비피리

딘(163.00 mg), 탄산나트륨(222.00 mg)을 DCE(6.00mL)에 첨가하고, 70℃에서 4h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 일정한 양의 암모니아수를 첨가하고, DCM으로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=5:1) 분리를 통해 목표 생성물 **89-1**(130.00 mg, 수율 45.44%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 279.2 $[M+H]^+$.

[0739] 단계 2: 화합물 **89-2**의 합성

[0740] 실온에서, 화합물 **89-1**(130.00 mg), **M10**(145.17 mg), $Pd_2(dba)_3$(41.02 mg), XantPhos/4,5-비스디페닐포스핀-9,9-디메틸잔텐(51.90mg), 탄산세슘(438.29 mg)을 1,4-디옥산(6.00mL)에 첨가한다. 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 100℃에서 3h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시키고, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=4:1) 분리를 통해 목표 생성물 **89-2**(67.00 mg, 수율 28.46%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 525.3[M+H]+.

[0741] 단계 3: 화합물 **89-3**의 합성

[0742] 실온에서, 화합물 **89-2**(67.00 mg), B_2Pin_2/비스(피나콜라토)디보론(62.88mg), $Pd_2(dba)_3$(22.71 mg), SPhos/2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐(20.32mg), 아세트산칼륨(36.45 mg)을 1,4-디옥산(5.00mL)에 첨가한다. 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 100℃에서 6h 반응시킨다. 반응액을 농축시키고, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=3:1) 분리를 통해 목표 생성물 **89-3**(70.00 mg, 수율 91.71%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 617.4[M+H]+.

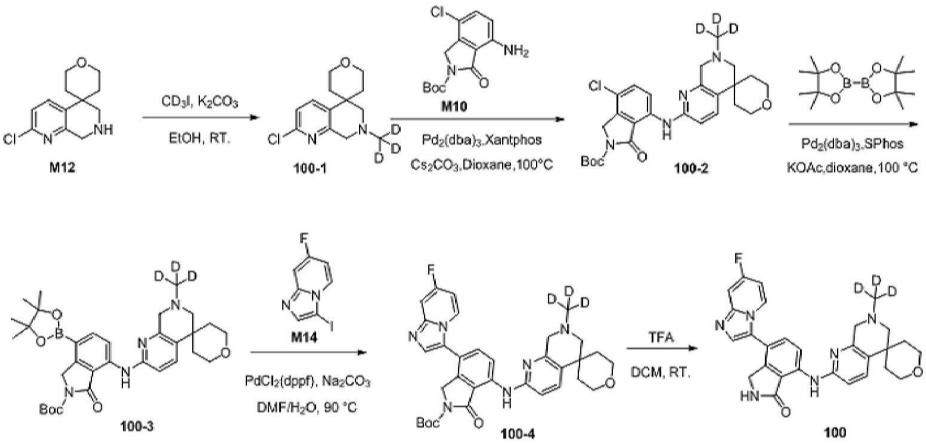
[0743] 단계 4: 화합물 **89-4**의 합성

[0744] 실온에서, 화합물 **89-3** (70.00 mg), M14(35.69 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(10.00 mg), 탄산나트륨(37.58 mg)을 DMF(4.00 mL)와 물(0.40 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 85℃에서 40 min 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액에 일정한 양의 물을 첨가하고, EA로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=24:1) 분리를 통해 목표 생성물 **89-4**(50.00 mg, 수율 70.52%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 625.2[M+H]+.

[0745] 단계 5: 화합물 **89**의 합성

[0746] 실온에서, 화합물 **89-4**(50.00 mg)를 디클로로메탄(5.00 mL)에 용해시키고, TFA(396.22 mg)를 첨가하며, 실온에서 0.5h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 PH를 염기성으로 조정하고, DCM으로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축시키고, 슬러리화하여, 목표 생성물 **89**(28.00 mg, 순수도 99.22%, 수율 55.17%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 525.1 $[M+H]^+$.

[0747] **실시예 100: 화합물 4-(7-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-7-((7'-(메틸-d3)-2,3,5,6,7',8'-헥사히드로-6'H-스피로[피란-4,5'-[1,7]나프티리딘]-2'-일)아미노)이소인돌-1-온**



[0748]

[0749] 단계 1: 화합물 **100-1**의 합성

[0750] 실온에서, 화합물 **M12**(250.00 mg), 탄산칼륨(283.69 mg)을 에탄올(10.00mL)에 첨가하고, 중수소화 요오드메탄(223.17 mg)을 천천히 적하하여 첨가한다. 실온에서 16h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 일정한 양의 물을 첨가하

고, EA로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=19:1) 분리를 통해 목표 생성물 **100-1**(207.00 mg, 수율 78.86%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 256.2 $[M+H]^+$.

[0751] 단계 2: 화합물 **100-2**의 합성

[0752] 실온에서, 화합물 **100-1**(207.00 mg), **M10**(256.17 mg), $Pd_2(dba)_3$(72.02 mg), XantPhos/4,5-비스디페닐포스핀-9,9-디메틸잔텐(91.90mg), 탄산세슘(772.29 mg)을 1,4-디옥산(6.00mL)에 첨가한다. 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 100℃에서 3h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시키고, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=19:1) 분리를 통해 목표 생성물 **100-2**(149.00 mg, 수율 36.69%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 502.3[M+H]+.

[0753] 단계 3: 화합물 **100-3**의 합성

[0754] 실온에서, 화합물 **100-2**(149.00 mg), B_2Pin_2/비스(피나콜라토)디보론(151.88mg), $Pd_2(dba)_3$(55.71 mg), SPhos/2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐(49.32mg), 아세트산칼륨(87.45 mg)을 1,4-디옥산(5.00mL)에 첨가한다. 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 100℃에서 6h 반응시킨다. 반응액을 농축시키고, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=19:1) 분리를 통해 목표 생성물 **100-3**(76.00 mg, 수율 43.18%)을 얻는다. ESI-MS m/z:594.4[M+H]+.

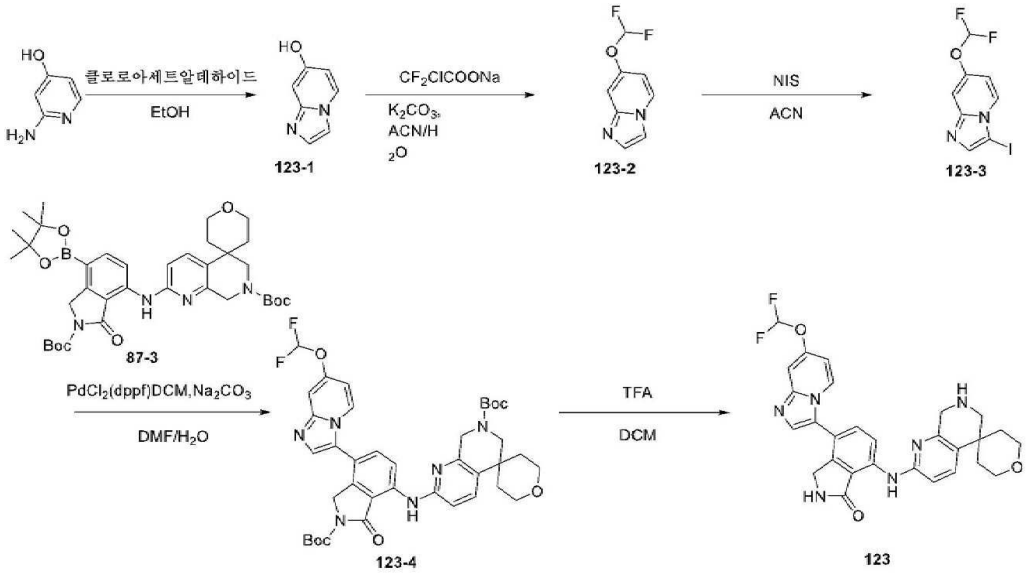
[0755] 단계 4: 화합물 **100-4**의 합성

[0756] 실온에서, 화합물 **100-3** (76.00 mg), M14(40.69 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(11.00 mg), 탄산나트륨(41.58 mg)을 DMF(4.00 mL)와 물(0.40 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 85℃에서 40 min 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액에 일정한 양의 물을 첨가하고, EA로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=19:1) 분리를 통해 목표 생성물 **100-4**(50.00 mg, 수율 64.93%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 602.2[M+H]+.

[0757] 단계 5: 화합물 **100**의 합성

[0758] 실온에서, 화합물 **100-4**(50.00 mg)를 디클로로메탄(5.00 mL)에 용해시키고, TFA(396.22 mg)를 첨가하며, 실온에서 0.5h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 PH를 염기성으로 조정하고, DCM으로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축시키고, 슬러리화하여, 목표 생성물 **100**(30.7.00 mg, 순수도 96.46%, 수율 59.21%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 502.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.71(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.44(dd, J = 7.5,5.8 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.77(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 10.0, 2.6 Hz, 1H), 6.98-6.94(m, 1H), 6.86(d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.39(s, 2H), 3.75-3.71(m, 2H), 363-3.57(m, 2H), 3.52(s, 2H), 2.73(s, 2H), 1.95-1.88(m, 2H), 1.58-1.54(m, 2H).

[0759] **실시예 123: 화합물 4-(7-(디플루오로메톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-7-((2,3,5,6,7',8'-헥사히드로-6'H-스피로[피란-4,5'-[1,7]나프티리딘]-2'-일)아미노)이소인돌-1-온의 합성**



[0760]

[0761] 단계 1: 화합물 123-1의 합성

[0762] 실온에서, 화합물 2-아미노-4-하이드록시피리딘(2.00 g), 클로로아세트알데하이드(10.69 g, 40%수용액)를 에탄올(15.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 80℃에서 온도를 유지하면서 18 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 직접 농축시켜, 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~85:15) 분리를 통해 목표 생성물 123-1(2.2 g, 수율 90.30%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 135.15 $[M+H]^+$.

[0763] 단계 2: 화합물 123-2의 합성

[0764] 실온에서, 화합물 123-1(1.00 g), 디플루오로클로로아세트산나트륨(5.68 g), 탄산칼륨(2.06 g)을 물(7.5 mL)과 아세토니트릴(37.50 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 110℃에서 온도를 유지하면서 24 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액은 고체를 직접 여과하고, 10mL(DCM:MeOH =10:1)로 고체를 세척하며, 3회 반복하고, 모액을 합병하며 농축 건조시켜 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=97:3~90:10) 분리를 통해 목표 생성물의 조제품 123-2(1.4 g, 수율 101.98%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 185.20 $[M+H]^+$.

[0765] 단계 3: 화합물 123-3의 합성

[0766] 실온에서, 화합물 조제품 123-2(500.00 mg)를 아세토니트릴(10.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, 빙수욕 조건 하에, NIS(733.10 mg)를 천천히 몇번 나눠서 첨가하며, 실온에서 0.5 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 50 mL의 물에 직접 첨가하여 퀀칭하고 반응시키며, 10mL DCM으로 3회 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하며, 유기상농축 건조시켜 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=97:3~90:10) 분리를 통해 목표 생성물 123-3(75 mg, 수율 8.91%)을 얻는다. ESI-MS m/z:311.10 $[M+H]^+$.

[0767] 단계 4: 화합물 123-4의 합성

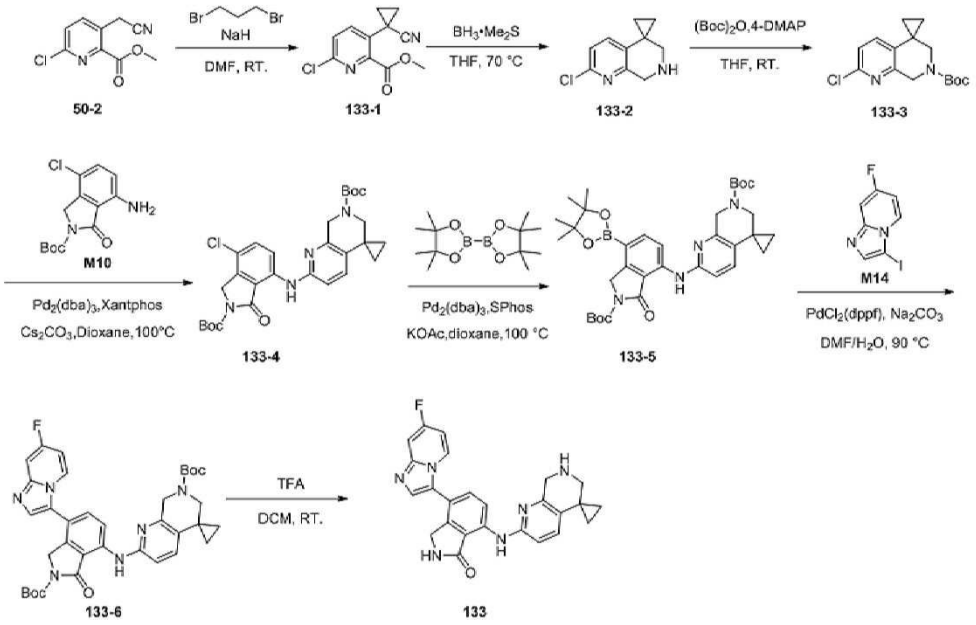
[0768] 실온에서, 화합물 123-3(25.20 mg), 화합물 87-3(50.00 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(6.04 mg), 탄산나트륨(23.50 mg)을 DMF(2.00 mL)와 물(0.40 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 90℃에서 4 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시켜 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~85:15) 분리를 통해 목표 생성물 123-4(30.00 mg, 수율 55.40%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 733.71 $[M+H]^+$.

[0769] 단계 5: 화합물 123의 합성

[0770] 실온에서, 화합물 123-4(30.00 mg)를 디클로로메탄(4.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 빙수욕에서 트리플루오로아세트산(1.00 mL)을 첨가하며, 실온에서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 회전 증발하여 반응 용매를 제거하고, 분취 분리하여,목표 생성물 123(2.20 mg, 순수도 99.42%, 수율 10.04%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 533.53 $[M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.27(s, 1H), 9.31(s, 2H), 8.98(s, 1H), 8.77(d, J = 8.6

Hz, 1H), 8.67(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 7.96(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.80(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.29(dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 7.08(d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 4.29(s, 2H), 3.80(dd, J = 11.4, 4.5 Hz, 2H), 3.65(d, J = 11.7 Hz, 4H), 2.02(td, J = 13.6, 4.9 Hz, 2H), 1.69(d, J = 13.2 Hz, 2H).

[0771] **실시예 133: 화합물 7-((7',8'-디히드로-6'H-스피로[사이클로프로판-1,5'-[1,7]나프티리딘]-2'-일)아미노)-4-(7-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)이소인돌-1-온의 합성**



[0772]

[0773] 단계 1: 화합물 133-1의 합성

[0774] 실온에서, 화합물NaH(2.18 g)을 DMF(40.00 mL)에 용해시키고, 그런 후, 빙수욕 조건 하에, 질소 가스 보호 조건 하에, DMF(10.00 mL)에 용해된 50-2(5.00 g)를 천천히 첨가하며, 온도를 유지하면서 0.5 h 반응시킨 후, 1,2-디브로모에탄(3.52 g)을 천천히 적하하여 첨가하고, 실온에서 3 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 빙수욕 조건 하에, 포화 염화암모늄 용액을 퀀칭하고 반응시키며, EA로 3회 추출하고, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=3:1) 분리를 통해 목표 생성물 133-1(1.28 g, 수율 22.78%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 236.78 $[M+H]^+$.

[0775] 단계 2: 화합물 133-2의 합성

[0776] 실온에서, 화합물 133-1(1.28 g)을 THF(20.00 mL)에 용해시키고, 그런 후, 빙수욕 조건 하에, 보란 디메틸 설파이드 용액(2.16 mL, 10M)을 천천히 적하하여 첨가하며, 질소 가스 보호 조건 하에, 70℃에서 20 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 1M HCl용액을 사용하여 PH를 1~2로 조정하고, 70℃에서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 2M NaOH 용액을 사용하여 PH를 8~9로 조정하고, EA로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=19:1) 분리를 통해 목표 생성물 133-2(240.00 mg, 수율 22.79%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 237.65 $[M+H]^+$.

[0777] 단계 3: 화합물 133-3의 합성

[0778] 실온에서, 화합물 133-2(240.00 mg), 4-DMAP(150.00 mg)를 THF(8.00mL)에 첨가하고, 디-tert-부틸디카르보네이트(670.00 mg)를 천천히 적하하여 첨가한다. 실온에서 5h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 8ml 물을 첨가하고, EA로 3회 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=3:1) 분리를 통해 목표 생성물 133-3(310.00 mg, 수율 85.31%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 295.80 $[M+H]^+$.

[0779] 단계 4: 화합물 133-4의 합성

[0780] 실온에서, 화합물 133-3(310.00 mg), M10(327.05 mg), $Pd_2(dba)_3$(96.33 mg), XantPhos/4,5-비스디페닐포스핀-9,9-디메틸잔텐(121.63 mg), 탄산세슘(1027.90 mg)을 1,4-디옥산(8.00mL)에 첨가한다. 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 100℃에서 8 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시키고, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1.5:1) 분리를 통해 목표 생성물 133-4(330.00 mg, 수율 37.86%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 542.08[M+H]+.

[0781] 단계 5: 화합물 133-5의 합성

[0782] 실온에서, 화합물 133-4(330.00 mg), B_2Pin_2/비스(피나콜라토)디보론(309.80 mg), $Pd_2(dba)_3$(111.70 mg), SPhos/2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐(100.20 mg), 아세트산칼륨(179.60 mg)을 1,4-디옥산(8.00 mL)에 첨가한다. 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 100℃에서 8 h 반응시킨다. 반응액을 농축시키고, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE: EA: DCM=10:1:1~5:1:1~3:1:1) 분리를 통해 목표 생성물 133-5(150.00 mg, 수율 38.88%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 633.62[M+H]+.

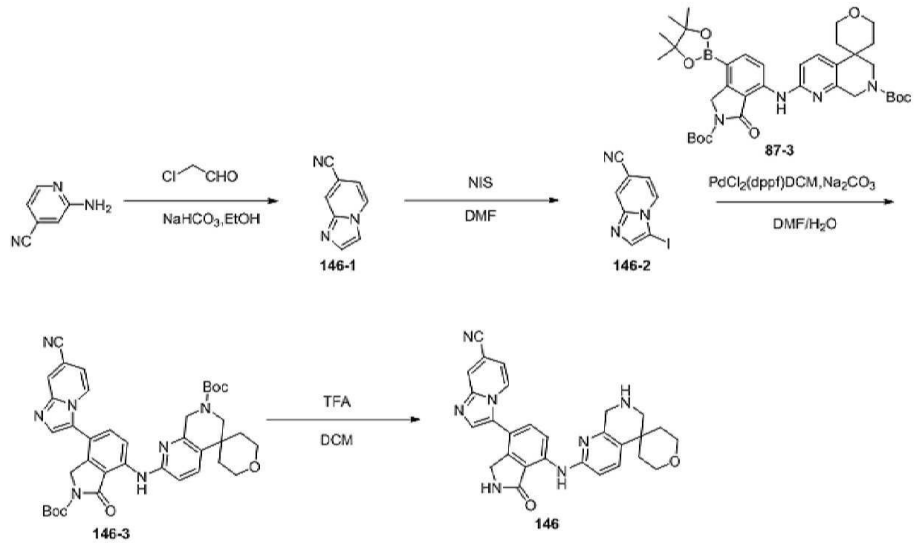
[0783] 단계 6: 화합물 133-6의 합성

[0784] 실온에서, 화합물 133-5(80.00 mg), M14(41.01 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(11.60 mg), 탄산나트륨(45.25 mg)을 DMF(4.00 mL)와 물(0.40 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 85℃에서 30 min 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 직접 회전 건조하여 조제품을 얻는다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=97:3~88:12) 분리를 통해 목표 생성물 133-6(70.00 mg, 수율 76.78%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 641.63[M+H]+.

[0785] 단계 7: 화합물 133의 합성

[0786] 실온에서, 화합물 133-6(70.00 mg)을 디클로로메탄(4.00 mL)에 용해시키고, TFA(1.00 mL)를 첨가하며, 실온에서 1.5h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시켜 조제품을 얻고, 분취 분리하여 목표 생성물 133(34.10 mg, 순수도 99.80%, 수율 70.69%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 441.16 $[M+H]^+$. 트리플루오로아세트산염 ^1H NMR(500 MHz, DMSO) δ = 10.19(s, 1H), 9.53(s, 2H), 8.93(s, 1H), 8.74(d, J=8.5, 1H), 8.68 - 8.60(m, 1H), 8.22(s, 1H), 7.89(d, J=7.7, 1H), 7.78(d, J=8.5, 1H), 7.33(d, J=7.0, 1H), 7.30 - 7.25(m, 1H), 7.10(d, J=51.0, 1H), 6.98(d, J=8.6, 1H), 4.41(s, 4H), 1.19(d, J=48.0, 2H), 1.10(s, 4H).

[0787] **실시예 146: 화합물 3-(7-((2,3,5,6,7',8'-헥사히드로-6'-H-스피로[피란-4,5'-[1,7]나프티리딘]-2'-일)아미노)-1-옥소이소인돌-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르보니트릴의 합성**



[0788]

[0789] 단계 1: 중간체 146-1의 합성

[0790] 실온에서, 화합물 2-아미노-4-시아노피리딘(2.00 g), 클로로아세트알데하이드(6.59 g, 40% 수용액), 탄산수소나트륨(4.23 g)을 에탄올(30.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 80℃에서 온도를 유지하면서 8 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 직접 농축시켜, 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM:

MeOH=95:5~90:10) 분리를 통해 목표 생성물 146-1(1.64 g, 수율 68.24%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 144.15 $[M+H]^+$.

[0791] 단계 2: 중간체 146-2의 합성

[0792] 실온에서, 화합물 146-1(1.64 g)을 DMF(40.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, 빙수욕 조건 하에, NIS(3.09 g)를 천천히 몇번 나눠서 첨가하며, 실온에서 2h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 50 mL 빙수를 직접 첨가하여 퀀칭하고 반응시키며, 다량의 백색 고체가 석출되면, 여과하고 가열 건조하여 목표 생성물 146-2(2.30 g, 수율 74.62%)를 얻는다. ESI-MS m/z:270.12 $[M+H]^+$.

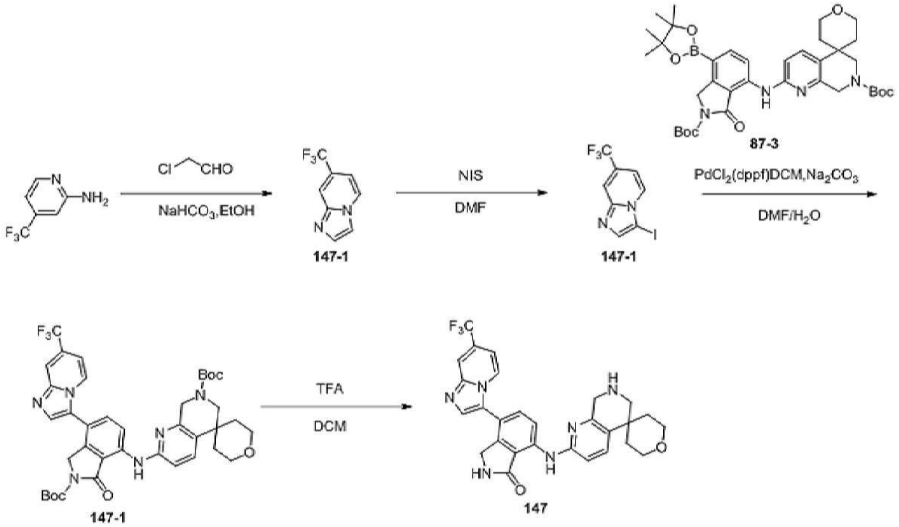
[0793] 단계 3: 중간체 146-3의 합성

[0794] 실온에서, 화합물 146-2(43.80 mg), 중간체 87-3(100.00 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(12.00 mg), 탄산나트륨(47.00 mg)을 DMF(4.00 mL)와 물(0.50 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 90℃에서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시켜 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~85:15) 분리를 통해 목표 생성물 146-3(80.00 mg, 수율 78.24%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 692.73 $[M+H]^+$.

[0795] 단계 4: 화합물 146의 합성

[0796] 실온에서, 화합물 146-3(80.00 mg)을 디클로로메탄(4.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 빙수욕에서 트리플루오로아세트산(1.00 mL)을 첨가하며, 실온에서 1.5 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 회전 증발하여 반응 용매를 제거하고, 분취 분리하여 목표 생성물 146(55.50 mg, 순수도 99.67%, 수율 97.67%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 491.53 $[M+H]^+$. 트리플루오로아세트산염 ^1H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.27(s, 1H), 9.27(s, 2H), 8.95(s, 1H), 8.75(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.57(d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.94(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27(dd, J = 7.2,1.3 Hz, 1H), 7.06(d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.44(s, 2H), 4.30(s, 2H), 3.83-3.78(m, 2H), 3.71-3.58(m, 4H), 2.05-1.98(m, 2H), 1.71-1.68(m, 2H).

[0797] **실시예 147: 화합물 7-((2,3,5,6,7',8'-헥사히드로-6'-H-피란[4,5'-[1,7]나프티리딘]-2'-일)아미노)-4-(7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)이소인돌-1-온의 합성**



[0798]

[0799] 단계 1: 중간체 147-1의 합성

[0800] 실온에서, 화합물 2-아미노-4-트리플루오로메틸피리딘(1.00 g), 클로로아세트알데하이드(2.42 g, 40% 수용액), 탄산수소나트륨(1.55 g)을 에탄올(15.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 80℃에서 온도를 유지하면서 4 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 직접 농축시켜, 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~90:10) 분리를 통해 목표 생성물 147-1(1.00 g, 수율 87.09%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 187.15 $[M+H]^+$.

[0801] 단계 2: 중간체 147-2의 합성

[0802] 실온에서, 화합물 147-1(1.00 g)을 DMF(15.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, 빙수욕 조건 하에, NIS(1.05 g)를 천천히 몇번 나눠서 첨가하며, 실온에서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 50 mL 빙수를 직접 첨가하여 퀀칭하고 반응시키며, 다량의 담황색 고체가 석출되면, 여과하고 가열 건조하여 목표 생성물 147-2(0.70 g, 수율 41.76%)를 얻는다. ESI-MS m/z:313.12 $[M+H]^+$.

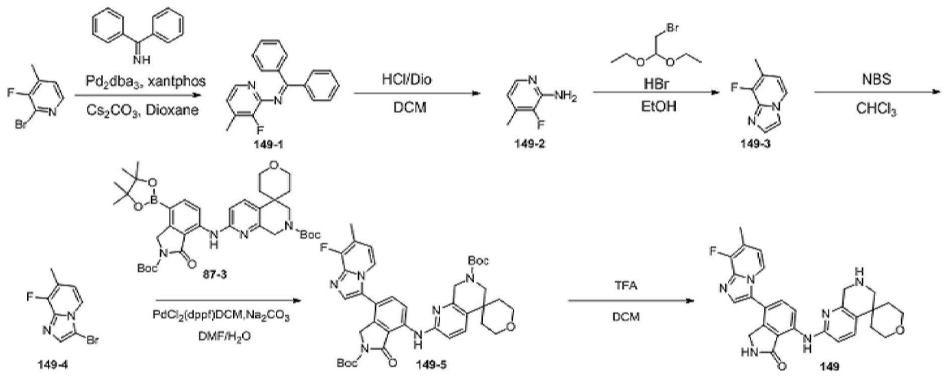
[0803] 단계 3: 중간체 147-3의 합성

[0804] 실온에서, 화합물 147-2(40.56 mg), 중간체 87-3(80.00 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(9.60 mg), 탄산나트륨(37.60 mg)을 DMF(4.00 mL)와 물(0.50 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 90℃에서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시켜 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=95:5~50:50) 분리를 통해 목표 생성물 147-3(70.00 mg, 수율 80.60%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 735.73 $[M+H]^+$.

[0805] 단계 4: 화합물 147의 합성

[0806] 실온에서, 화합물 147-3(70.00 mg)을 디클로로메탄(4.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 빙수욕에서 트리플루오로아세트산(1.00 mL)을 첨가하며, 실온에서 1.5 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 회전 증발하여 반응 용매를 제거하고, 분취 분리하여 목표 생성물 147(50.80 mg, 순수도 99.77%, 수율 99.49%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 534.53 $[M+H]^+$. 트리플루오로아세트산염 ^1H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.26(s, 1H), 9.20(s, 2H), 8.94(s, 1H), 8.75(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.61(d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.94(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23(dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.06(d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.44(s, 2H), 4.29(s, 2H), 3.82-3.78(m, 2H), 3.66-3.61(m, 4H), 2.04-1.98(m, 2H), 1.70-1.65(m, 2H).

[0807] **실시예 149: 화합물 4-(8-플루오로-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-7-((2,3,5,6,7',8'-헥사히드로-6'H-스피로[피란-4,5'-[1,7]나프티리딘]-2'-일)아미노)이소인돌-1-온의 합성**

[0808] 

[0809] 단계 1: 화합물 149-1의 합성

[0810] 실온에서, 화합물 2-브로모-3-플루오로-4-메틸피리딘(3.00 g), 벤조페논이민(4.29 g), $Pd_2(dba)_3$(1.45 g), XantPhos(1.83 g), 탄산세슘(15.43 g)을 1,4-디옥산(40.00 mL)에 첨가한다. 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 110℃에서 20 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 여과하여 염을 제거하고, 여과 케이크를 EA로 3회 세척하며, 1회에 30mL씩, 여과액을 합병하여 농축시키고, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=90:10~75:25) 분리를 통해 목표 생성물 149-1(4.20 g, 수율 91.63%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 291.41$[M+H]^+$.

[0811] 단계 2: 화합물 149-2의 합성

[0812] 실온에서, 화합물 149-1(4.20 mg)을 디클로로메탄(15.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, 빙수욕에서 HCl(10.00 mL, dioxane에서 4M임)을 첨가하며, 실온에서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 회전 증발로 반응 용매를 제거하여 조제품을 얻고, 그런 후, 30mL H_2O과 30mL EA를 첨가하며, EA로 추출하여 이물질을 제거하고, 남은 수상에 포화 탄산수소나트륨을 첨가하여 염기성을 PH=8~9로 조정하며, 그런 후, DCM으로 3회 추출하고, 1회에 50mL씩, 포화 염화나트륨으로 세척하며, 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=90:10~50:50) 분리를 통해 담황색 고체 상태의 목표 생성

물 149-2(1.20 g, 수율 65.77%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 127.13 $[M+H]^+$.

[0813] 단계 3: 중간체 149-3의 합성

[0814] 실온에서, 화합물 149-2(1.24 g), 2-브로모-1,1-디에톡시에탄(3.75 g)을 에탄올(8.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 빙수욕조건 하에, HBr(1.5 mL, 40% H_2O)을 천천히 첨가하며, 80℃에서 온도를 유지하면서 36 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액에 NaOH 수용액을 첨가하여 염기성을 PH>10로 조정하고, 그런 후, DCM으로 4회 추출하며, 1회에 50mL씩, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=90:10~50:50) 분리를 통해 담황색 고체 상태의 목표 생성물 149-3(0.62 g, 수율 43.40%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 151.13 $[M+H]^+$.

[0815] 단계 4: 중간체 149-4의 합성

[0816] 실온에서, 화합물 149-3(0.62 g)을 DMF(10.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, 빙수욕 조건 하에, NIS(1.11 g)를 천천히 몇번 나눠서 첨가하며, 실온에서 2 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 50 mL 빙수를 직접 첨가하여 퀀칭하고 반응시키며, 다량의 담황색 고체가 석출되면, 여과하고 가열 건조하여 담황색 고체의 목표 생성물 149-4(0.90 g, 수율 78.96%)를 얻는다. ESI-MS m/z:277.10 $[M+H]^+$.

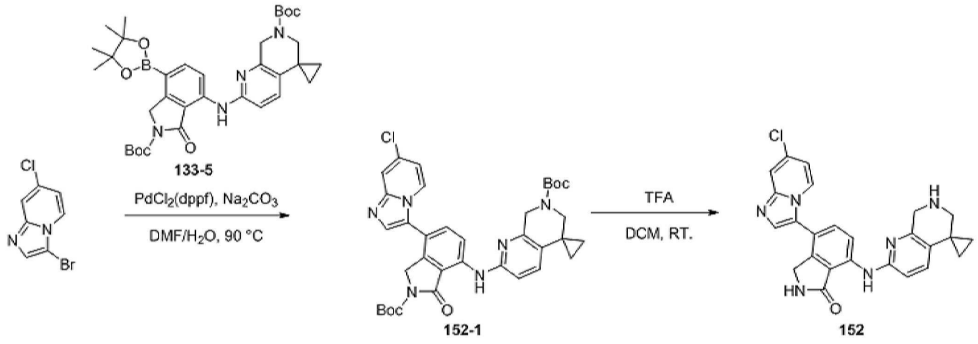
[0817] 단계 5: 중간체 149-5의 합성

[0818] 실온에서, 화합물 149-4(35.90 mg), 중간체 87-3(80.00 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(9.60 mg), 탄산나트륨(37.60 mg)을 DMF(4.00 mL)와 물(0.50 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 90℃에서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시켜 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: EA=95:5~50:50) 분리를 통해 담황색 고체 상태의 목표 생성물 149-5(70.00 mg, 수율 84.75%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 699.80 $[M+H]^+$.

[0819] 단계 6: 화합물 149의 합성

[0820] 실온에서, 화합물 149-5(70.00 mg)를 디클로로메탄(4.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 빙수욕에서 트리플루오로아세트산(1.00 mL)을 첨가하며, 실온에서 1.5 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 회전 증발하여 반응 용매를 제거하고, 분취 분리하여 백색 고체 상태의 목표 생성물 149(4.50 mg, 순수도 99.86%, 수율 9.00%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 499.81 $[M+H]^+$. 트리플루오로아세트산염 ^1H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.24(s, 1H), 9.22(s, 2H), 8.93(s, 1H), 8.73(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.21(d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.93(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 4.41(s, 2H), 4.28(s, 2H), 3.84-3.77(m, 2H), 3.64(d, J = 11.5 Hz, 4H), 2.37(s, 3H), 2.04-1.98(m, 2H), 1.70-1.65(m, 2H).

[0821] **실시예 152: 화합물 4-(7-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-7-((7',8'-디히드로-6'H-스피로[사이클로프로판-1,5'-[1,7]나프티리딘]-2'-일)아미노)이소인돌-1-온의 합성**



[0822]

[0823] 단계 1: 중간체152-1의 합성

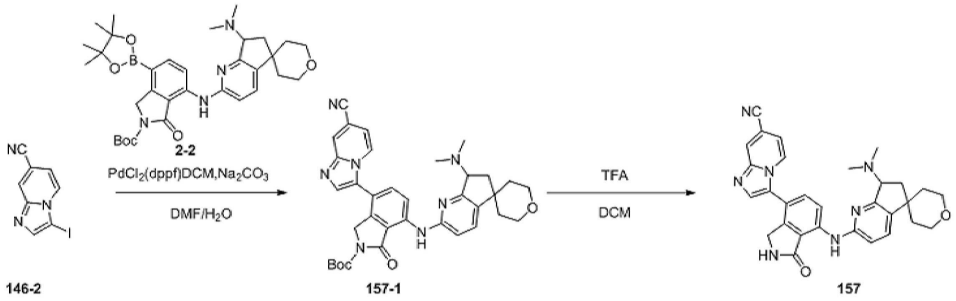
[0824] 실온에서, 화합물 3-브로모-7-클로로이미다조[1,2-A]피리딘(18.10 mg), 중간체 133-5(45.00 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(5.80 mg), 탄산나트륨(22.61 mg)을 DMF(2.00 mL)와 물(0.40 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 90℃에서 0.5 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시켜 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~85:15) 분리를 통해 백색 고체 상태의 목표 생성물 152-1(40.00 mg, 수율

85.60%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 657.22 $[M+H]^+$.

[0825] 단계 2: 화합물 152의 합성

[0826] 실온에서, 화합물 152-1(40.00 mg)을 디클로로메탄(4.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 빙수욕에서 트리플루오로아세트산(1.00 mL)을 첨가하며, 실온에서 1.5 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 회전 증발하여 반응 용매를 제거하고, 분취 분리하여 백색 고체 상태의 목표 생성물 152(31.60 mg, 순수도 99.57%, 수율 90.49%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 457.23 $[M+H]^+$. 트리플루오로아세트산염^{1}H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.18(s, 1H), 9.45(s, 2H), 8.91(s, 1H), 8.72(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.48(d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.76(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15(d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.97(d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.41(s, 4H), 1.10(s, 4H).

[0827] **실시예 157: 화합물 3-(7-((7-(디메틸아미노)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[사이클로펜탄[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)-1-옥소이소인돌-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르보니트릴의 합성**



[0828]

[0829] 단계 1: 중간체 157-1의 합성

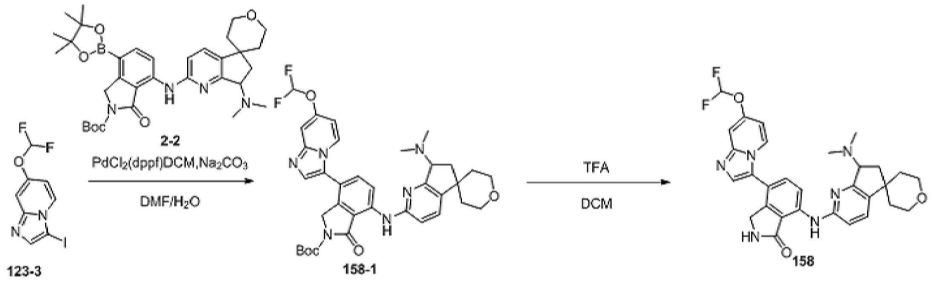
[0830] 실온에서, 화합물 146-2(48.94 mg), 중간체 2-2(100.00 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(13.50 mg), 탄산나트륨(52.60 mg)을 DMF(4.00 mL)와 물(0.50 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 90℃에서 0.5 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시켜 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~85:15) 분리를 통해 목표 생성물 157-1(90.00 mg, 수율 87.80%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 620.71 $[M+H]^+$.

[0831] 단계 2: 화합물 157의 합성

[0832] 실온에서, 화합물 157-1(90.00 mg)을 디클로로메탄(4.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 빙수욕에서 트리플루오로아세트산(1.00 mL)을 첨가하며, 실온에서 1.5 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 회전 증발하여 반응 용매를 제거하고, 조제품에 10mL H_2O을 첨가한 다음, 포화 탄산수소나트륨을 첨가하여 PH를 8~9로 조정하고, 담황색 고체가 석출된 후, 여과하며, 여과 케이크를 10mL메탄올에 첨가하여 슬러리화하고, 여과하며 가열 건조하여 목표 생성물 157(46.80 mg, 순수도 99.28%, 수율 61.58%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 520.23 $[M+H]^+$.

[0833] ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.77(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.56(d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.77(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.64(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20(dd, J = 7.2,1.8 Hz, 1H), 6.86(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 4.22(t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.87-3.80(m, 2H), 3.61-3.52(m, 2H), 2.35(s, 6H), 2.34 - 2.27(m, 1H), 2.01-1.96(m, 2H), 1.89-1.84(m, 1H), 1.73 - 1.64(m, 1H), 1.46-1.42(m, 1H), 1.35-1.32 m, 1H).

[0834] **실시예 158: 화합물 4-(7-(디플루오로메톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-7-((7-(메틸아미노)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[사이클로펜탄[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)이소인돌-1-온의 합성**



[0835]

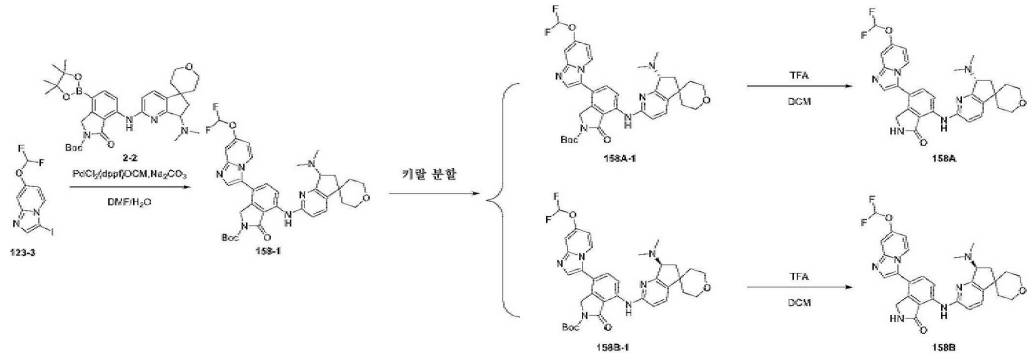
[0836] 단계 1: 중간체 158-1의 합성

[0837] 실온에서, 화합물 123-3(56.40 mg), 중간체 2-2(100.00 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(13.47 mg), 탄산나트륨(52.59 mg)을 DMF(4.00 mL)와 물(0.50 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 80℃에서 3 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시켜 조제품을 얻고, 조제품을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=95:5~85:15) 분리를 통해 목표 생성물 158-1(80.00 mg, 수율 73.21%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 661.75 $[M+H]^+$.

[0838] 단계 2: 화합물 158의 합성

[0839] 실온에서, 화합물 158-1(80.00 mg)을 디클로로메탄(4.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 빙수욕에서 트리플루오로아세트산(1.00 mL)을 첨가하며, 실온에서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 회전 증발하여 반응 용매를 제거하고, 분취 분리하여 목표 생성물 158(43.70 mg, 순수도 99.59%, 수율 64.11%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 561.56 $[M+H]^+$. 트리플루오로아세트산염 ^1H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.34(d, J = 19.9 Hz, 2H), 8.98(s, 1H), 8.68(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.60(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 7.84(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.79-7.72(m, 2H), 7.66(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.27(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.13(d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.16-5.11(m, 1H), 4.42(s, 2H), 3.93-3.85(m, 2H), 3.63-3.51(m, 2H), 2.99(d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.81(d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.77-2.71(m, 1H), 2.17-2.06(m, 2H), 1.73-1.64(m, 1H), 1.52(d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.41(d, J = 11.9 Hz, 1H).

[0840] **실시예 158의 키랄 분할 :**



[0841]

[0842] 화합물 158-1(2800 mg)의 라세미 혼합물을 DCM(22 ml)과 에탄올(10 ml)의 혼합 용액에 용해시키고, 분취용 키랄 컬럼[CHIRAL ART Cellulose IC(YMC)30*250mm 5um, 모델: GX-271(GILSON); 이동상 A: n-헥산(AR, Shuanglin화학, 0.1% 디에틸아민이 첨가됨), 이동상 B: 에탄올(AR, Shuanglin화학, 0.1% 디에틸아민이 첨가됨); 등용매(65% 이동상 B); 유속: 40 ml/min을 통해, 실온에서 분리한다. 화합물 **158A-1**(피크 1): 머무름 시간=21.00 min, 회수량 1200 mg; 화합물 **158B-1**(피크 2): 머무름 시간=28.70 min, 회수량 1020 mg이다.

[0843] 단계 2: 화합물 **158A**의 합성

[0844] 실온에서, 화합물 **158A-1**(1200.00 mg)을 디클로로메탄(40.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 빙수욕에서 트리플루오로아세트산(5.00 mL)을 첨가하며, 실온에서 0.5 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 회전 증발하여 반응 용매를 제거하고, 농축물을 5ml DCM으로 용해시키며, 그런 후, 포화 탄산수소나트륨을 천천히 첨가하여 PH를 8-9로 조정하며, 담황색 고체가 석출되면, 암모니아수를 첨가하여 PH=11-12로 조정하고, 수상을 부어

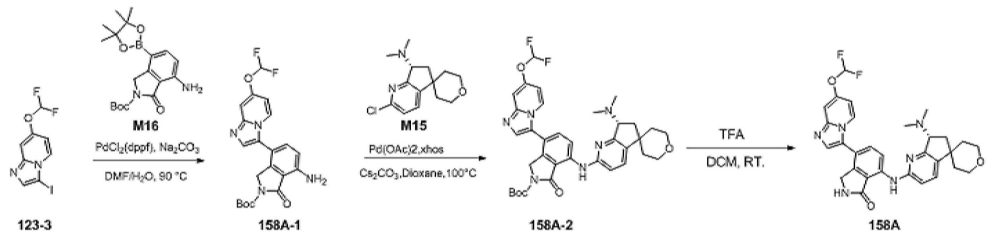
내며, 그런 후, 물 40ml를 첨가하여 슬러리화하고, 정치시킨 후, 수상을 부어 낸다. 남은 고체에 20ml 메탄올을 첨가하여 슬러리화하고, 여과하며, 메탄올로 고체를 세척하고, 가열 건조하여 목표 생성물 **158A**(872.2 mg, 순수도 99.24%, 수율 85.01%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 561.56 $[M+H]^+$.

[0845] 단계 3: 화합물 **158B**의 합성

[0846] 실온에서, 화합물 **158B-1**(1040.00 mg)을 디클로로메탄(40.00 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 빙수욕에서 트리플루오로아세트산(5.00 mL)을 첨가하며, 실온에서 0.5 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 회전 증발하여 반응 용매를 제거하고, 농축물을 5ml DCM으로 용해시키며, 그런 후, 포화 탄산수소나트륨을 천천히 첨가하여 PH를 8-9로 조정하며, 담황색 고체가 석출되면, 암모니아수를 첨가하여 PH=11-12로 조정하고, 수상을 부어 내며, 그런 후, 물 40ml를 첨가하여 슬러리화하고, 정치시키며, 수상을 부어 낸다. 남은 고체에 20ml 메탄올을 첨가하여 슬러리화하고, 여과하며, 메탄올로 고체를 세척하고, 가열 건조하여 목표 생성물 **158B**(797.50 mg, 순수도 99.12%, 수율 89.69%)를 얻는다.

[0847] ESI-MS m/z: 561.56 $[M+H]^+$.

[0848] **실시예 158A: 화합물 (R)-4-(7-(디플루오로메톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-7-((7-디메틸아미노)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[사이클로펜타디에닐[b]피리딘-54'-피란]-2-일)아미노)이소인돌린-1-온의 합성**



[0849]

[0850] **단계** 1: 화합물 158A-1의 합성

[0851] 화합물 123-3(6.74 g), 158A-1(7.40 g), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(1.61 g) 및 탄산칼륨(8.2 g)을 1,4-Dioxane(80mL)과 물(20mL)에 용해시키고, 질소 가스 대체를 행하며, 100℃까지 승온시키고, 4시간 반응시킨다. 냉각하고, 흡입 여과하며, DCM으로 세척하고, 여과액을 감압 농축시킨 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:EA= 95:5-50:50), 화합물 158A-1(5.75 g, 67% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 431.2 $[M+H]^+$.

[0852] 단계 2: 화합물 158A-2의 합성

[0853] 화합물 158A-1(3.70 g), M15(2.41 g), 아세트산팔라듐(97.00 mg), XantPhos(497 mg) 및 탄산세슘(7.00 g)을 1,4-Dioxane(60 mL)에 용해시키고, 질소 가스 대체를 행하며, 90℃까지 승온시키고, 4시간 반응시킨다. 냉각하고, 흡입 여과하며, EA로 세척하고, 여과액을 감압 농축시킨 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 93:7-90: 10), 화합물 158A-2(5.05 g, 88% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 661.3 $[M+H]^+$.

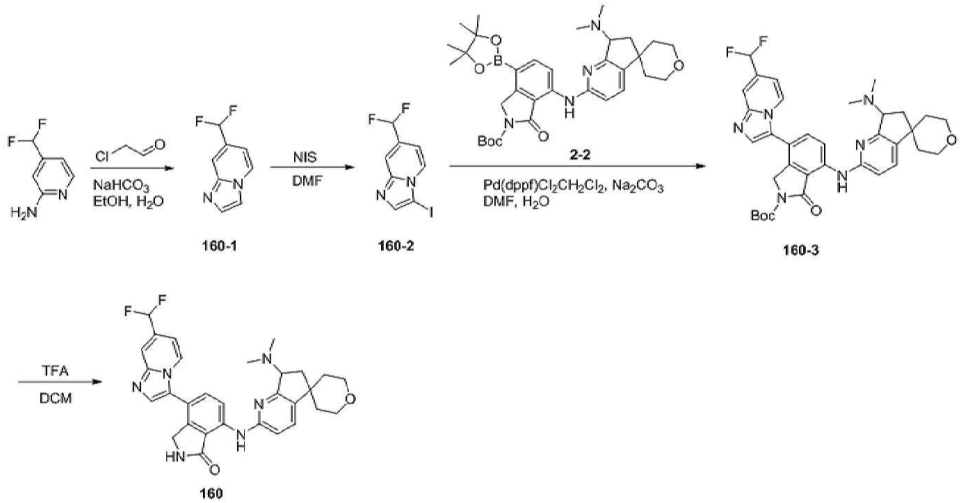
[0854] 단계 3: 화합물 158A의 합성

[0855] 화합물 158A-2(4.30 g)를 DCM(60 mL)에 용해시키고, N_2 보호 하에, 실온에서 트리플루오로아세트산(10.00 ml)을 적하하여 첨가하며, 실온에서 계속하여 1시간 반응시킨다. 반응액을 농축시키고 건조시키며, 조제품에 DCM(8ml)를 첨가하여 용해시키고, 그런 후, 포화 탄산수소나트륨을 천천히 첨가하여 PH를 8-9로 조정하며, 담황색 고체가 석출되면, 암모니아수를 첨가하여 PH=11-12로 조정하고, 수상을 부어 내며, 그런 후, 물 50ml를 첨가하여 슬러리화하고, 정치시키며, 수상을 부어 낸다. 남은 고체에 100ml 메탄올을 첨가하여 슬러리화하고, 여과하며, 메탄올로 고체를3회 세척(5ml/회)하고, 가열 건조하여 목표 생성물 **158A**(3.158 g, 순수도 99.20%, 수율 85.88%, 머무름 시간은 실시예 158 중의 158A와 동일함)를 얻는다.

[0856] ESI-MS m/z: 561.56 $[M+H]^+$.

[0857] ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.74(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.43(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.71(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43(t, J = 73.5 Hz, 1H), 7.41(d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.88 - 6.81(m, 2H), 4.39(s, 2H), 4.22(t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.92 - 3.77(m, 2H), 3.61-3.51(m, 2H), 2.35(s, 6H), 2.33 - 2.29(m, 1H), 2.03-1.98(m, 1H), 1.89-1.84(m, 1H), 1.70-1.65(m, 1H), 1.46-1.42(m, 1H), 1.36-1.31(m, 1H).

[0858] **실시예 160: 화합물 4-(7-(디플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-7-((7-(메틸아미노)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[사이클로펜탄[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)이소인돌-1-온의 합성**



[0859]

[0860] 단계 1: 화합물 **160-1**의 합성

[0861] 4-(디플루오로메틸)피리딘-2-아민(100.00mg), 40% 클로로아세트알데하이드 수용액(272.00mg), 탄산수소나트륨(116.00mg)을 에탄올(5.00mL)과 물(1.00mL)에 용해시키고, 70℃에서 2h 반응시킨다. 반응이 종료되면, 농축시키고, 샘플을 교반하고, 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=24:1) 분리를 통해 목표 생성물 **160-1**(110.00 mg, 수율 94.28%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 169.03[M+H]$^+$.

[0862] 단계 2: 화합물 **160-2**의 합성

[0863] **160-1**(110.00 mg)을 DMF(5.00mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 NIS(162.00mg)를 첨가하며, 실온에서 2h 반응시킨다. 반응이 종료되면, EA/THF와 물을 첨가하여 추출하고, 분리하며, 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 농축시키며, 샘플을 교반하고, 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=25:1) 분리를 통해 목표 생성물 **160-2**(150.00 mg, 수율 77.98%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 295.05[M+H]$^+$.

[0864] 단계 3: 화합물 **160-3**의 합성

[0865] **160-2**(58.00 mg), 2-2(100.00mg), Pd(dppf)C12CH2C12(13.00mg), 탄산나트륨(52.00mg)을 DMF(2.00mL)와 물(0.30mL)에 용해시키고, 90℃에서 1h 반응시킨다. 반응이 종료되면, 농축시키고, 샘플을 교반하며, 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=19:1) 분리를 통해 목표 생성물 **160-3**(49.00 mg, 수율 45.95%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 645.45[M+H]$^+$.

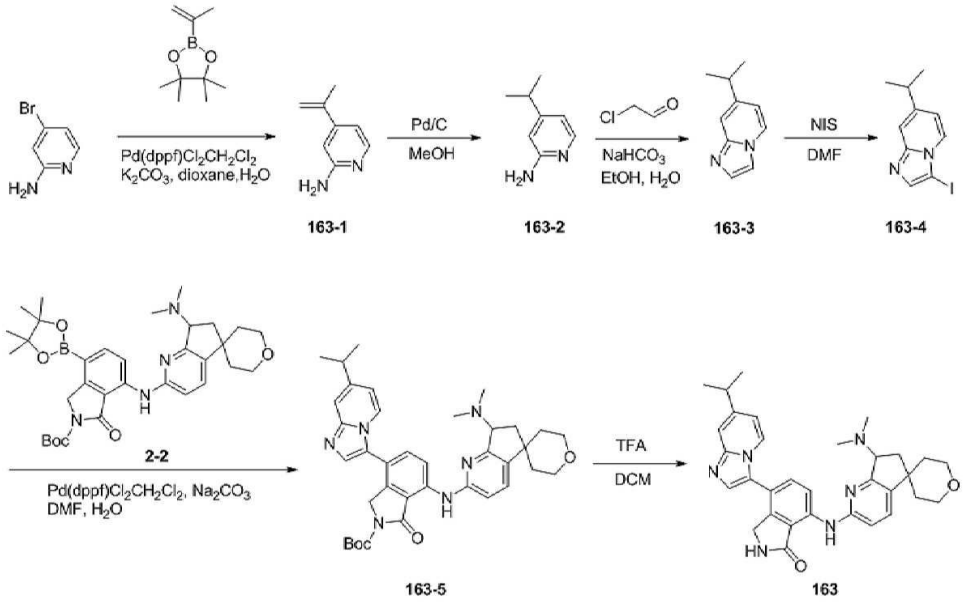
[0866] 단계 4: 화합물 **160**의 합성

[0867] 실온에서, 화합물 **160-3**(49.00 mg)을 디클로로메탄(4.00 mL)에 용해시키고, TFA(1.00mL)를 첨가하며, 실온에서 0.5h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 농축시키고, RP-HPLC로 분취 정제하여 생성물 트리플루오로아세트산염 **160**(32.60mg, 순수도 99.9%, 수율 78.69%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 545.20[M+H]$^+$.

[0868] ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36(s, 1H), 10.32(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.68(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.58(d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.84(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.09(m, 3H), 5.16 - 5.12(m, 1H), 4.43(s, 2H), 3.92 - 3.86(m, 2H), 3.70 - 3.46(m, 2H), 2.99(d, J = 4.6

Hz, 3H), 2.82(d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.76 - 2.72(m, 1H), 2.23 - 2.03(m, 2H), 1.73 - 1.66(m, 1H), 1.53 - 1.51(m, 1H), 1.43 - 1.40(m, 1H).

[0869] **실시예 163: 화합물 7-((7-(디메틸아미노)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[사이클로펜탄[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)-4-(7-이소프로필이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)이소인돌-1-온의 합성**



[0870]

[0871] 단계 1: 화합물 **163-1**의 합성

[0872] 4-브로모피리딘-2-아민(1.00 g), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로필-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보란(1.17g), Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$(470.00mg), 탄산칼륨(2.40g)을 1,4-디옥산(10.00mL)과 물(2.00mL)에 용해시키고, 90℃에서 4h 반응시킨다. 반응이 종료되면, 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하며, 농축시키고, 샘플을 교반하며, 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=30:1) 분리를 통해 목표 생성물 **163-1**(510.00 mg, 수율 65.76%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 135.11$[M+H]^+$.

[0873] 단계 2: 화합물 **163-2**의 합성

[0874] **163-1**(510.00 mg), Pd/C(161.00 mg)을 메탄올(10.00mL)에 용해시키고, H_2로 대체하며, 실온에서 밤새 반응시킨다. 반응이 종료되면, 여과하며, 여과액 샘플을 교반하고, 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=15:1)를 분리하여 목표 생성물 **163-2**(252.00 mg, 수율 48.68%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 137.10$[M+H]^+$.

[0875] 단계 3: 화합물 **163-3**의 합성

[0876] 2-클로로아세트알데하이드(252.00mg), 40% 클로로아세트알데하이드 수용액(726.00mg), 탄산수소나트륨(310.00mg)을 에탄올(5.00mL)과 물(1.00mL)에 용해시키고, 70℃에서 2h 반응시킨다. 반응이 종료되면, 농축시키고, 샘플을 교반하고, 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=19:1) 분리를 통해 목표 생성물 **163-3**(290.00 mg, 수율 97.83%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 161.19$[M+H]^+$.

[0877] 단계 4: 화합물 **163-4**의 합성

[0878] **163-3**(290.00 mg)을 DMF(5.00mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 NIS(448.00mg)를 첨가하며, 실온에서 2h 반응시킨다. 반응이 종료되면, EA/THF와 물을 첨가하여 추출하고, 분리하며, 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 농축시키며, 샘플을 교반하고, 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=15:1) 분리를 통해 목표 생성물 **163-4**(298.00 mg, 수율 57.54%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 287.07$[M+H]^+$.

[0879] 단계 5: 화합물 **163-5**의 합성

[0880] **163-4**(56.00 mg), 2-2(100.00mg), Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$(13.00mg), 탄산나트륨(52.00mg)을 DMF(2.00mL)와 물

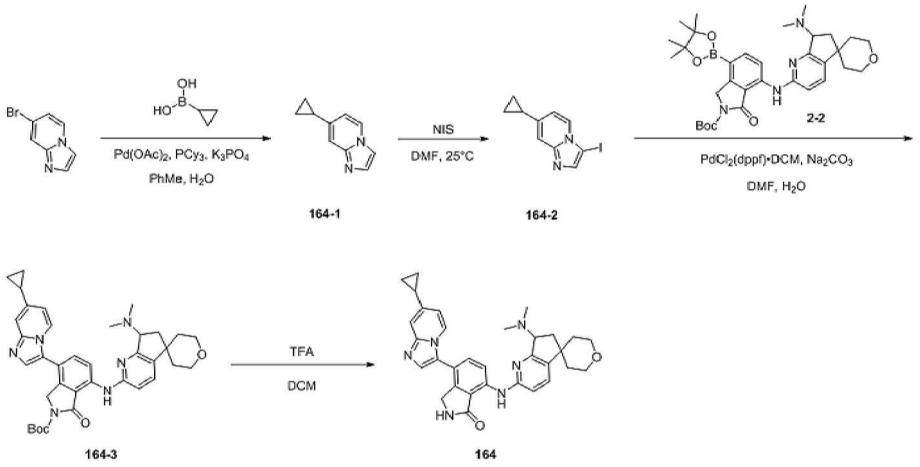
(0.30mL)에 용해시키고, 90℃에서 1h 반응시킨다. 반응이 종료되면, 농축시키고, 샘플을 교반하고, 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=15:1) 분리를 통해 목표 생성물 **163-5**(65.00 mg, 수율 61.71%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 637.30[M+H]$^+$.

[0881] 단계 6: 화합물 **163**의 합성

[0882] 실온에서, 화합물 **163-5**(65.00 mg)를 디클로로메탄(4.00 mL)에 용해시키고, TFA(1.00mL)를 첨가하며, 실온에서 0.5h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 농축시키고, 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 PH를 염기성으로 조정하고, DCM으로 3회 추출하고, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축시키며, 분취용 플레이트 정제(DCM: MeOH=18:1) 분리를 통해 생성물 **163**(11.50mg, 순수도 98.73%, 수율 20.72%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 537.20[M+H]$^+$.

[0883] ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43(s, 1H), 10.32(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.68(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.54(d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 7.89 - 7.83(m, 2H), 7.79(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.45(dd, *J* = 7.2,1.7 Hz, 1H), 7.14(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.15 - 5.12(m, 1H), 4.42(s, 2H), 3.92 - 3.88(m, 2H), 3.66 - 3.49(m, 2H), 3.24 - 3.17(m, 1H), 2.98(d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.82(d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.75(dd, *J* = 13.7,8.5 Hz, 1H), 2.16 - 2.11(m, 2H), 1.72 - 1.67(m, 1H), 1.54 - 1.51(m, 1H), 1.42 - 1.40(m, 1H), 1.31(d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

[0884] **실시예 164: 화합물 4-(7-사이클로프로필이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-7-((7-(디메틸아미노)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[사이클로펜탄[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)이소인돌-1-온의 합성**



[0885]

[0886] **단계** 1: 화합물 **164-1**의 합성

[0887] 실온에서, 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘(1.00g), 사이클로프로필붕소산(566.70mg), 아세트산팔라듐(113.90mg), 트리사이클로헥실포스핀(284.70mg) 및 인산칼륨(3.23g)을 톨루엔(10mL)과 물(1mL)에 용해시키고, 100℃까지 승온시키고, 15시간 반응시킨다. 반응액을 냉각시키고, 규조토로 흡입 여과하며, 여과액을 감압 농축시킨 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 97:3), 화합물 **164-1**(707.00 mg, 88% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 159.2 [M+H]$^+$.

[0888] **단계** 2: 화합물 **164-2**의 합성

[0889] 실온에서, **164-1**(707.00mg)을 DMF(8mL)에 용해시키고, NIS(1.21g)를 첨가하며, 실온에서 3시간 반응시키고, 물을 첨가하여 희석하며, DCM으로 추출하고, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 97:3), 화합물 **164-2**(1.15g, 91% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 285.0 [M+H]$^+$.

[0890] **단계** 3: 화합물 **164-3**의 합성

[0891] 실온에서, **2-2**(100.00mg), **164-2**(56.39mg), [$PdCl_2$(dppf)]CH_2Cl_2(13.47mg) 및 탄산칼륨(68.58 mg)을 DMF(4 mL)와 물(0.5 mL)에 용해시키고, 질소 가스 대체를 행하며, 90℃까지 승온시키고, 2시간 반응시킨다. 냉각하고, 규조토로 흡입 여과하며, 여과액물을 첨가하여 희석하고, EA로 추출하며, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척

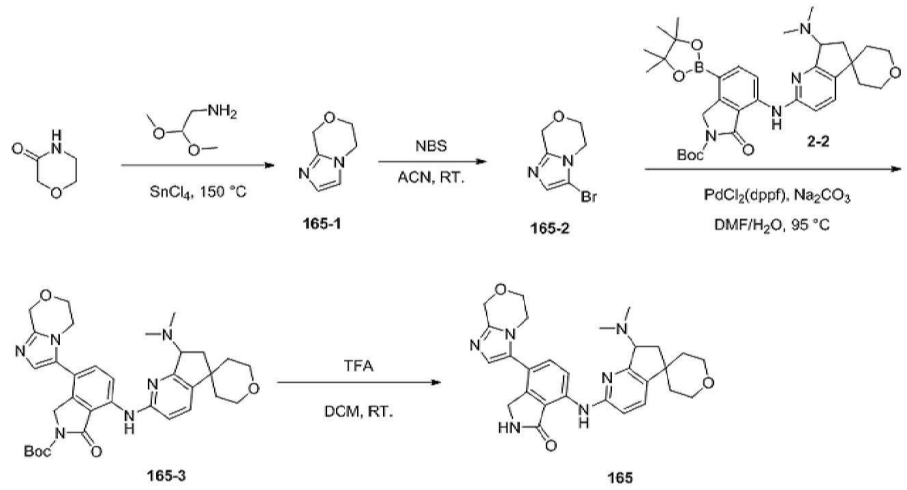
하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 감압 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 95:5), 화합물 **164-3**(86.00mg, 82% 수율)을 얻는다. ESI-MS m/z: 635.4[M+H]$^+$.

[0892] 단계 4: 화합물 **164**의 합성

[0893] 실온에서, **164-3**(86.00 mg)을 DCM(4 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(1 mL)을 첨가하며, 실온에서 1시간 반응시킨다. 반응액을 농축시키고, 소량의 메탄올을 첨가하여 용해시키며, 포화 탄산수소나트륨을 사용하여 PH를 염기성으로 조정하여, DCM으로 추출하고, 유기층을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 건조시키고, 감압 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM:MeOH = 92:8), 화합물 **164**(16.20mg, 21% 수율)를 얻는다. ESI-MS m/z: 535.3[M+H]$^+$.

[0894] ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.73(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.26(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.69(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 6.85(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.65(dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 4.39(s, 2H), 4.23(s, 1H), 3.83(t, J = 13.2 Hz, 2H), 3.56(dt, J = 24.2,12.0 Hz, 2H), 2.36(s, 6H), 2.32(m, 1H), 2.07 - 1.97(m, 2H), 1.87(m, 1H), 1.66(m, 1H), 1.44(m, 1H), 1.36 - 1.31(m, 1H), 1.02(m, 2H), 0.80(m, 2H).

[0895] **실시예 165: 화합물 4-(5,6-디히드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-3-일)-7-((7-(디메틸아미노)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[사이클로펜탄[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)이소인돌-1-온의 합성**



[0896]

[0897] 단계 1: 화합물 **165-1**의 합성

[0898] 실온에서, 3-모르폴리논(1.00 g), 아미노 아세트 알데히드 디메틸 아세탈(2.08 g)을 반응병에 첨가하고, 그런 후, $SnCl_4$(0.35 mL)을 천천히 적하하여 첨가하며, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 150℃에서 3h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액에 50 mL 물을 첨가하여 퀀칭하고 반응시키며, 그런 후, 규조토로 여과하고, 물로 여과 케이크를 세척하며, 이어서 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 PH를 8~9로 조정하고, EA로 추출하고, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축시키며, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=9:1) 분리를 통해 목표 생성물 **165-1**(840.00 mg, 수율 68.41%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 125.2 [M+H]$^+$.

[0899] 단계 2: 화합물 **165-2**의 합성

[0900] 실온에서, **165-1**(840.00 mg)을 ACN(15.00 mL)에 용해시키고, 빙수욕 조건 하에, 다음, NBS(1.20 g)를 몇번 나눠서 첨가하며, 실온에서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 50 mL 물에 부어 넣고, EA로 추출하며, 유기상을 합병하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하며, 농축시키고, 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=20:80) 분리를 통해 목표 생성물 **165-2**(840.00 mg, 수율 61.14%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 203.2 [M+H]$^+$.

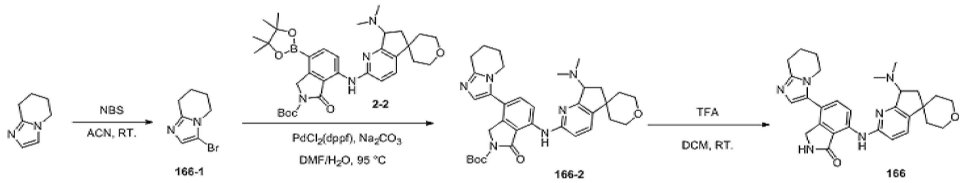
[0901] 단계 3: 화합물 **165-3**의 합성

[0902] 실온에서, 화합물 2-2(80.00 mg), **165-2**(31.00 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(11.00 mg), 탄산나트륨(42.00 mg)을 DMF(4.00 mL)와 물(0.40 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 95℃에서 6h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 직접 농축시켜. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=10:1) 분리를 통해 목표 생성물 **165-3**(60.00 mg, 수율 75.47%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 601.2 $[M+H]^+$.

[0903] 단계 4: 화합물 **165**의 합성

[0904] 실온에서, 화합물 **165-3**(60.00 mg)을 디클로로메탄(5.00 mL)에 용해시키고, TFA(396.22 mg)를 첨가하며, 실온에서 0.5h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 직접 농축시킨다. 농축물을 분취용 액체 분리시켜 목표 생성물 **165**(31.50 mg, 수율 63.00%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 501.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.60(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.83(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10(d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.11(s, 3H), 4.46(s, 2H), 4.10(s, 4H), 3.95 - 3.82(m, 2H), 3.57(ddd, J = 32.3, 12.8, 10.6 Hz, 2H), 2.98(d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.81(d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.74(dd, J = 13.8, 8.6 Hz, 1H), 2.22 - 2.05(m, 2H), 1.69(td, J = 12.8, 4.7 Hz, 1H), 1.56 - 1.47(m, 1H), 1.44 - 1.35(m, 1H).

[0905] **실시예 166: 화합물 7-((7-(디메틸아미노)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[사이클로펜탄[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)-4-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)이소인돌-1-온의 합성**



[0906]

[0907] 단계 1: 화합물 **166-1**의 합성

[0908] 실온에서, 5,6,7,8-테트라히드로-이미다졸[1,2-A]피리딘(300.00 mg)을 ACN(8.00 mL)에 용해시키고, 그런 후, NBS(480.76 mg)를 몇번 나눠서 첨가 첨가하며, 실온에서 1 h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 직접 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=19:1) 분리를 통해 목표 생성물 **166-1**(200.00 mg, 수율 40.51%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 201.2 $[M+H]^+$.

[0909] 단계 2: 화합물 **166-2**의 합성

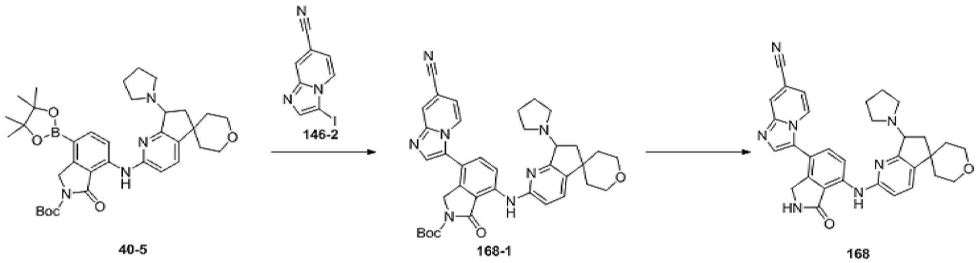
[0910] 실온에서, 화합물 2-2 (80.00 mg), **166-1**(32.18 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$(11.00 mg), 탄산나트륨(42.00 mg)을 DMF(4.00 mL)와 물(0.40 mL)에 첨가하고, 그런 후, N_2 보호 조건 하에, 95℃에서 6h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 직접 농축시킨다. 농축물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=10:1) 분리를 통해 목표 생성물 **166-2**(60.00 mg, 수율 75.59%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 599.2 $[M+H]^+$.

[0911] 단계 3: 화합물 **166**의 합성

[0912] 실온에서, 화합물 **166-2**(60.00 mg)를 디클로로메탄(5.00 mL)에 용해시키고, TFA(396.22 mg)를 첨가하며, 실온에서 0.5h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 직접 농축시킨다. 농축물을 분취용 액체 분리시켜 목표 생성물 **166**(22.40 mg, 수율 44.80%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 499.2 $[M+H]^+$.

[0913] ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.58(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.80(m, 2H), 7.63(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11(d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.12(t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 3.96(s, 2H), 3.89(t, J = 13.2 Hz, 2H), 3.65 - 3.50(m, 2H), 3.07(d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.98(d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.81(d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.74(dd, J = 13.8, 8.5 Hz, 1H), 2.12(dt, J = 13.0, 6.8 Hz, 2H), 1.95(s, 4H), 1.69(td, J = 12.9, 4.7 Hz, 1H), 1.51(d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.43 - 1.37(m, 1H).

[0914] **실시예 168: 화합물 3-(1-옥소-7-((7-(피롤리딘-1-일)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[사이클로펜탄[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)이소인돌-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르보니트릴의 합성**



[0915]

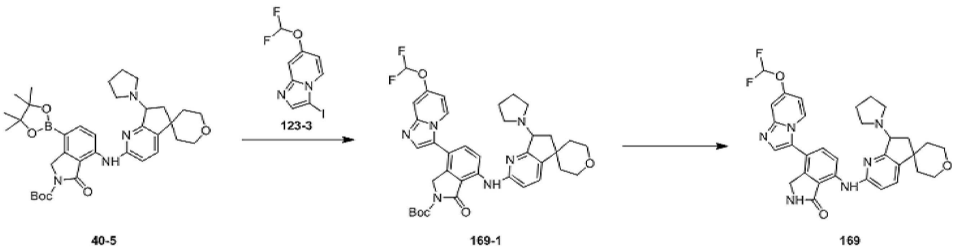
[0916] 단계 1: 화합물 168-1의 합성

[0917] 화합물 40-5(300.00 mg), 146-2(128.01 mg), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로파라듐 디클로로메탄 착물(38.87 mg), 탄산나트륨(151.29 mg), 물(1.00 mL)을 1,4-디옥산(6.00 mL)에 첨가하고, 질소 가스 대체를 행하며, 90℃에서 2h 반응시킨다. 반응액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=90%:10%) 분리를 통해 목표 생성물 168-1(200.00 mg, 수율 65.09%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 646.5 $[M+H]^+$.

[0918] 단계 2: 화합물 168의 합성

[0919] 화합물 168-1(200.00 mg)을 DCM(5.00 mL)에 첨가한 후, TFA(1.00 mL)를 첨가하며, 실온에서 0.5h반응시킨다. 반응액을 농축시키고, 분취 분리하여 목표 생성물 168(81.30 mg, 수율 46.77%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 546.3 $[M+H]^+$. 트리플루오로아세트산염 ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.50(d, J = 5.5 Hz, 1H), 10.26(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.58 - 8.46(m, 3H), 8.19(s, 1H), 7.82(t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.27(d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.12(d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.12(dd, J = 14.5, 7.8 Hz, 1H), 4.44(d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.92 - 3.84(m, 2H), 3.70 - 3.32(m, 6H), 2.91(dd, J = 13.2, 8.1 Hz, 1H), 2.10(dtd, J = 21.8, 13.2, 6.6 Hz, 4H), 1.99 - 1.80(m, 2H), 1.68(dd, J = 12.3, 8.6 Hz, 1H), 1.52(d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.41(d, J = 12.1 Hz, 1H).

[0920] **실시예 169: 화합물 4-(7-(디플루오로메톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-7-((7-(피롤리딘-1-일)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[사이클로펜탄[b]피리딘-5,4'-피란]-2-일)아미노)이소인돌-1-온의 합성**



[0921]

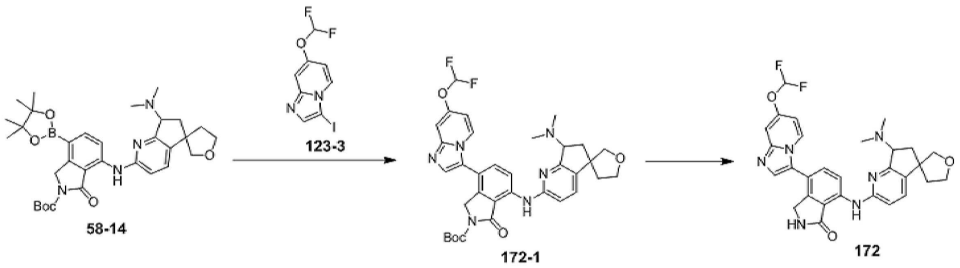
[0922] 단계 1: 화합물 **169-1**의 합성

[0923] 화합물 **40-5**(150 mg), **123-3**(82 mg), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로파라듐 디클로로메탄 착물(17.4 mg), 탄산나트륨 수용액(0.357 mL, 2M)을 DMF(10 mL)에 첨가하고, 질소 가스 대체를 행하며, 95℃에서 2h 반응시킨다. 반응액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=90/10) 분리를 통해 목표 생성물 **169-1**(110 mg, 수율 67.3%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 687.3 [M+H]+.

[0924] 단계 2: 화합물 **169**의 합성

[0925] 화합물 **169-1**(110 mg)을 DCM(3 mL)과 MeOH(3 mL)에 첨가한 다음, 염화수소의 디옥산 용액(6 mL)을 첨가하고, 실온에서 2h 반응시킨다. 반응액을 농축시키고, 분취 분리하여 목표 생성물 **169**(17.8 mg, 수율 20.8%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 587.4 $[M+H]^+$. 염산염 ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO) δ 11.26(s, 1H), 10.25(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.67 - 8.54(m, 2H), 8.31(s, 1H), 7.82(dd, J = 8.3, 4.4 Hz, 2H), 7.70(d, J = 17.2 Hz, 2H), 7.29(s, 1H), 7.12(d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.10(d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.35(m, 2H), 4.00 - 3.80(m, 3H), 3.69 - 3.30(m, 4H), 3.00 - 2.80(m, 1H), 2.21 - 1.20(m, 10H).

[0926] **실시예 172 화합물 4-(7-(디플루오로메톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-7-((7-(메틸아미노)-4',5',6,7-테트라히드로-2'-H-피리도[사이클로펜틸[b]피리딘-5,3'-푸란]-2-일)아미노)이소인돌린-1-온의 합성**



[0927]

[0928] 단계 1: 화합물 **172-1**의 합성

[0929] 화합물 **58-14**(260 mg), **123-3**(164 mg), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로파라듐 디클로로메탄 착물(36 mg), 탄산나트륨(140 mg)을 DMF(10 mL)와 물(2 ml)에 용해시키고, 질소 가스 대체를 행하며, 95℃에서 2h 반응시킨다. 반응액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=92/8) 분리를 통해 목표 생성물 **172-1**(221 mg, 수율 77.6%)을 얻는다.

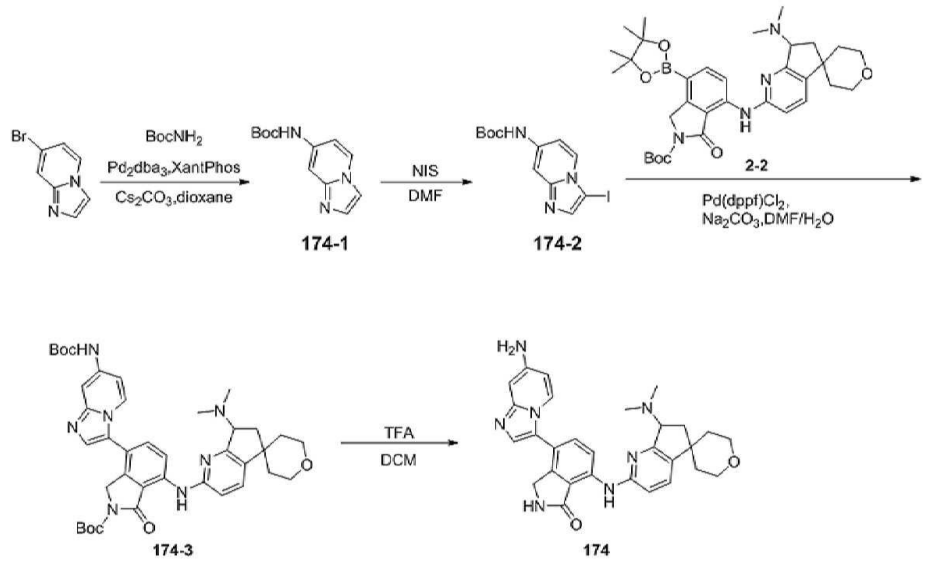
[0930] ESI-MS m/z:647.30 $[M+H]^+$.

[0931] 단계 2: 화합물 **172**의 염산염의 합성

[0932] 화합물 **172-1**(221 mg)을 칭량하여 디클로로메탄(3 mL)과 메탄올(3 mL)에 용해시키고, 빙수욕 조건 하에, 염화수소의 디옥산 용액(6 mL, 4M 디옥산 용액)을 천천히 적하하여 첨가하며, 실온까지 천천히 승온시켜 30 min 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시키고, 분취용 액체 분리로 정제하여 목표 생성물 **172**의 염산염(87.50 mg, 순수도 99.27%, 수율 46.85%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 547.38 $[M+H]^+$.

[0933] ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO) δ 11.58(s, 1H), 10.32(s, 1H), 8.95(d, *J* = 41.9 Hz, 2H), 8.68(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.94 - 7.58(m, 4H), 7.39(s, 1H), 7.11(s, 1H), 5.13(s, 1H), 4.42(s, 2H), 4.15 - 3.33(m, 4H), 2.85(d, *J* = 17.5 Hz, 6H), 2.45 - 2.25(m, 2H), 2.20 - 2.05(m, 1H), 2.05 - 1.85(m, 1H).

[0934] **실시예 174: 화합물 174 4-(7-아미노이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-7-((7-(디메틸아미노)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[사이클로펜타디에닐[b]피리딘-54'-피란]-2-일)아미노)이소인돌-1-온의 합성**



[0935]

[0936] 단계 1: 화합물 **174-1**의 합성

[0937] 7-브로모이미다조[1,2-A]피리딘(1.00g), $BocNH_2$(890.00mg), $Pd_2(dba)_3$(460.00mg), XantPhos(590.00mg), 탄산세슘(4.96g)을 1,4-디옥산(10.00mL)에 용해시키고, N_2 대체를 행하며, 100℃에서 8h 반응시킨다. 반응이 종료되면, 반응액을 규조토로 여과하며, 여과액을 농축시키고, 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=32:1) 분

리를 통해 목표 생성물 **174-1**(980.00 mg, 수율 82.78%)을 얻는다.

[0938] 단계 2: 화합물 **174-2**의 합성

[0939] **174-1**(960.00 mg)을 DMF(10.00mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 NIS(1.11g)를 첨가하며, 실온에서 5h 반응시킨다. 반응이 종료되면, 반응 체계를 빙수에 부어 넣고, 생성물이 석출되면, 흡입 여과하고 건조시켜 목표 생성물 **174-2**(1.32g, 수율 89.30%)를 얻는다.

[0940] 단계 3: 화합물 **174-3**의 합성

[0941] **174-2**(300.00 mg), 2-2(214.00mg), $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$(40.00mg), 탄산나트륨(158.00mg)을 DMF(3.00mL)와 물(0.40mL)에 용해시키고, 100℃에서 2h 반응시킨다. 반응이 종료되면, 물을 첨가하고, EA/THF(1:1)로 추출하며, 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 분리하여 농축시키고, 샘플을 교반하고, 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=13:1) 분리를 통해 목표 생성물 **174-3**(160.00 mg, 수율 45.43%)을 얻는다.

[0942] ESI-MS m/z: 710.49$[M+H]^+$.

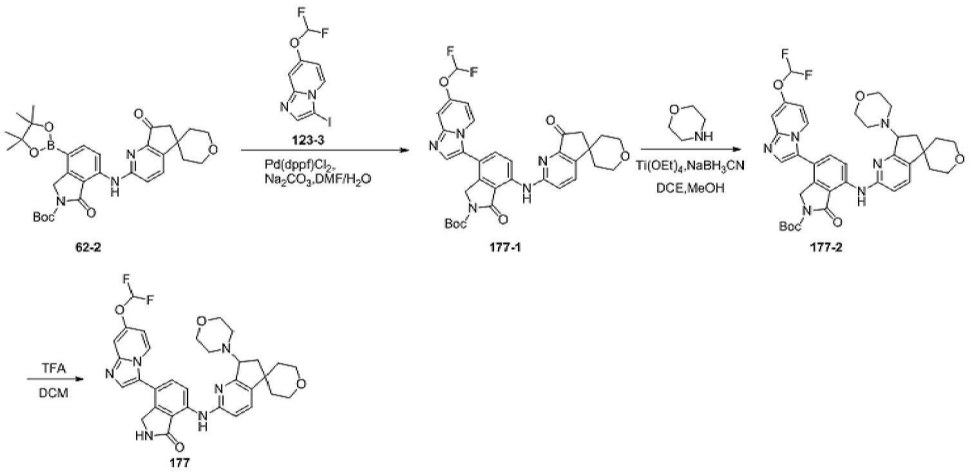
[0943] 단계 4: 화합물 **174**의 합성

[0944] 실온에서, 화합물 **174-3**(160.00 mg)을 디클로로메탄(4.00 mL)에 용해시키고, TFA(1.00mL)를 첨가하며, 실온에서 0.5h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다, 반응액을 농축시키고, RP-HPLC 분취 정제를 거쳐 화합물 174의 트리플루오로아세트산염(86.90mg, 순수도 99.32%, 수율 75.14%)을 얻는다.

[0945] ESI-MS m/z: 510.40$[M+H]^+$.

[0946] ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.50(s, 1H), 10.82(s, 1H), 10.31(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.69(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.16(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.82(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69(d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.81(dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 6.68(d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.16 - 5.12(m, 1H), 4.42(s, 2H), 3.91 - 3.85(m, 2H), 3.63 - 3.52(m, 2H), 2.97(s, 3H), 2.82(s, 3H), 2.77 - 2.72(m, 1H), 2.17 - 2.10(m, 2H), 1.72 - 1.66(m, 1H), 1.54 - 1.51(m, 1H), 1.43 - 1.40(m, 1H).

[0947] **실시예 177: 화합물 177 4-(7-(디플루오로메톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-7-((7-모르폴린-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[b]피리딘-54'-피란]-2-일)아미노)이소인돌-1-온의 합성:**



[0948]

[0949] 단계 1: 화합물 **177-1**의 합성

[0950] 화합물 62-2(835.00 mg), 123-3(300.00mg), $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$(79.00mg), 탄산나트륨(307.00mg)을 DMF(10.00mL)와 물(2.00mL)에 용해시키고, 95℃에서 2h 반응시킨다. 반응이 종료되면, 불용해물을 여과하여 제거하고, 물을 첨가하며, EA/THF(1:1)로 추출하고, 유기상을 포화 식염수로 세척하며, 분리하여 농축시키고, 샘플을 교반하며, 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:99) 분리를 통해 목표 화합물 **177-1**(176.00 mg, 수율 28.80%)을 얻는다.

[0951] ESI-MS m/z: 632.23[M+H]$^+$.

[0952] 단계 2: 화합물 **177-2**의 합성

[0953] 화합물 **177-1**(176.00 mg), 모르폴린(121.00mg), $Ti(OEt)_4$(63.00mg)을 DCE(10.00mL)와 메탄올(2.00mL)에 용해시키고, 40℃에서 밤새 반응시킨다. $NaBH_3CN$(60.00mg)을 첨가하고, 40℃에서 2h 반응시킨다. 반응이 종료되면, 물을 첨가하여 퀀칭하고, 반응액을 농축시키고, 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=13:1) 분리를 통해 목표 화합물 **177-2**(35.00 mg, 수율 17.88%)를 얻는다.

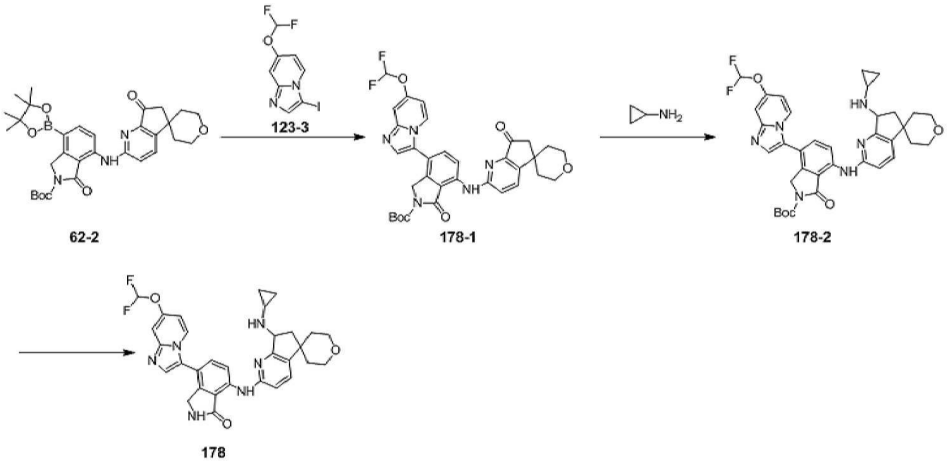
[0954] ESI-MS m/z: 703.24[M+H]$^+$.

[0955] 단계 3: 화합물 **177**의 합성

[0956] 실온에서, 화합물 **177-2**(35.00 mg)를 디클로로메탄(4.00 mL)에 용해시키고, TFA(1.00mL)를 첨가하며, 실온에서 0.5h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 농축시키고, 포화 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 PH를 염기성으로 조정하며, DCM으로 3회 추출하고, 유기상을 합병하여, 유기상을 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축시키며, 실리카 컬럼 크로마토그래피 정제(DCM: MeOH=10:1) 분리를 통해 화합물 **177**(24.10mg, 순수도 95.23%, 수율 76.47%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 603.43[M+H]$^+$.

[0957] ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.50 - 8.45(m, 2H), 7.99(s, 1H), 7.82(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.37(m 3H), 7.01(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.11(s, 1H), 4.42 - 4.41(m, 2H), 4.10 - 4.01(m, 4H), 3.91 - 3.86(m, 4H), 2.80 - 2.75(m, 2H), 2.65 - 2.63(m, 1H), 2.19 - 2.10(m, 2H), 2.06 - 1.94(m, 2H), 1.71 - 1.66(m, 1H), 1.53 - 1.50(m, 1H), 1.43 - 1.40(m, 2H).

[0958] **실시예 178: 화합물 178 7-((7-(사이클로프로필아미노)-2',3',5',6,6',7-헥사히드로스피로[사이클로펜타디에닐[b]피리딘-54'-피란]-2-일)아미노)-4-(7-(디플루오로메톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)이소인돌린-1-온의 합성**



[0959]

[0960] 단계 1: 화합물 **178-1**의 합성

[0961] 화합물 **62-2**(700 mg), **123-3**(245 mg), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로파라듐 디클로로메탄 착물(99 mg), 탄산나트륨(387 mg)을 DMF(20 mL)와 물(4 ml)에 첨가하고, 질소 가스 대체를 행하며, 95℃에서 2h 반응시킨다. 반응액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=95/5) 분리를 통해 목표 생성물 **178-1**(615 mg, 수율 80.1%)을 얻는다.

[0962] ESI-MS m/z: 632.29 [M+H]$^+$.

[0963] 단계 2: 화합물 **178-2**의 합성

[0964] 화합물 **178-1**(615 mg), 사이클로프로필아민(405 mL), 테트라에틸 티타네이트(222 mg)를 칭량하여 DCE(5 mL), MeOH(2 mL)에 용해시키고, 40℃ 조건 하에, 4h 반응시키며, 시아노수소화붕소나트륨(184 mg)을 천천히 첨가하고, 80℃까지 승온시켜 1h 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 반응액을 DCM으로 추출하고, 포화 식염수로 유기

상을 세척하며, 유기상을 수집하여 회전 건조하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=90:10) 분리를 통해 목표 화합물 **178-2**(655 mg, 수율 99.8%)를 얻는다. ESI-MS m/z: 673.35 $[M+H]^+$.

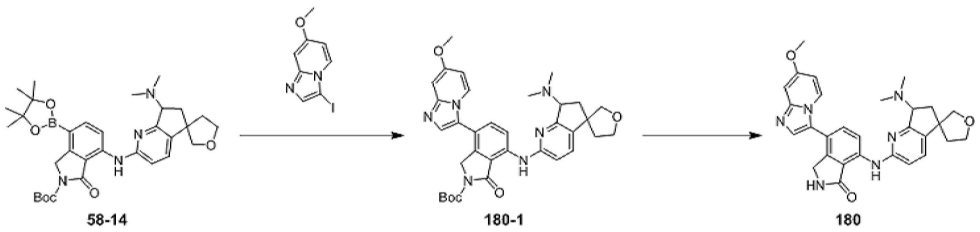
[0965] 단계 3: 화합물 178의 염산염의 합성

[0966] 화합물 **178-2**(655 mg)를 칭량하여 디클로로메탄(5 mL)과 메탄올(5 mL)에 용해시키고, 빙수욕 조건 하에, 염화수소의 디옥산 용액(10mL, dioxane에서 4M임)을 천천히 적하하여 첨가하며, 실온까지 천천히 승온시켜 30 min 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 농축시키고, 분취용 액체 분리로 정제하여 목표 생성물 178의 염산염(83.40 mg, 순수도 96.37%, 수율 14.96%)을 얻는다.

[0967] ESI-MS m/z: 573.40 $[M+H]^+$.

[0968] ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.29(s, 1H), 9.69(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.71(t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 8.56(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 7.83(t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 7.79 - 7.75(m, 1H), 7.72(s, 1H), 7.57(d, *J* = 72.4 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.14(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.02(s, 1H), 4.49 - 4.35(m, 2H), 3.95 - 3.81(m, 2H), 3.57(dt, *J* = 39.2,11.5 Hz, 2H), 3.09(s, 1H), 2.89(dd, *J* = 13.3, 8.2 Hz, 1H), 2.15(dd, *J* = 12.1, 8.5 Hz, 1H), 2.08 - 1.97(m, 1H), 1.80 - 1.63(m, 1H), 1.54 - 1.41(m, 2H), 1.10 - 0.96(m, 1H), 0.87(dd, *J* = 23.2, 7.1 Hz, 2H), 0.64 - 0.49(m, 1H).

[0969] **실시예 180: 화합물 7-((7-(디메틸아미노)-4',5',6,7-테트라히드로-2'H-스피로[사이클로펜타디에닐[b]피리딘-5,3'-푸란]-2-일)아미노)-4-(7-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)이소인돌린-1-온의 합성**

[0970] 

[0971] 단계 1: 화합물 **180-1**의 합성

[0972] 화합물 **58-14**(347 mg), 7-메톡시H-이미다조[1,2-a]피리딘(193 mg), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로파라듐 디클로로메탄 착물(48 mg), 탄산나트륨(187 mg)을 DMF(10 mL)와 물(2 ml)에 첨가하고, 질소 가스 대체를 행하며, 95℃에서 2h 반응시킨다. 반응액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=92/8) 분리를 통해 목표 화합물 **180-1**(85 mg, 수율 23.7%)을 얻는다.

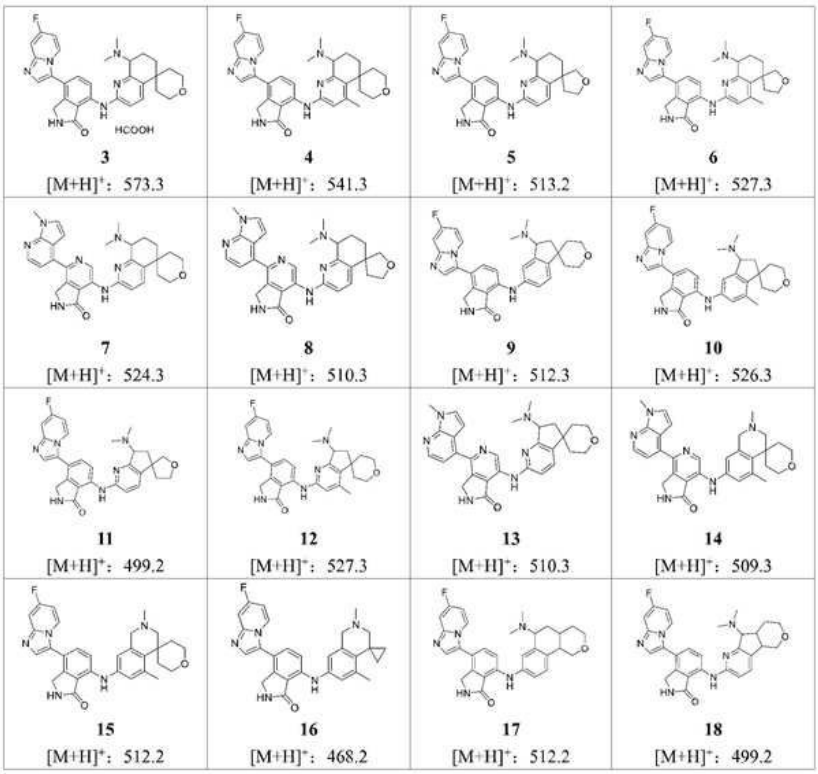
[0973] ESI-MS m/z: 611.32 $[M+H]^+$.

[0974] 단계 2: 화합물 **180** 염산염의 합성

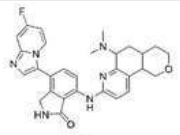
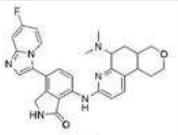
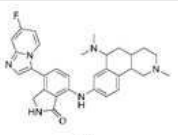
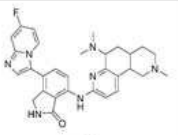
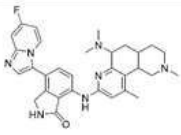
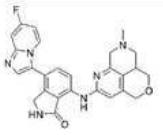
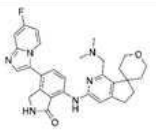
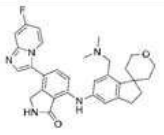
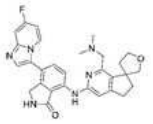
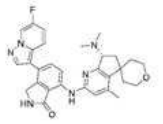
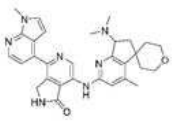
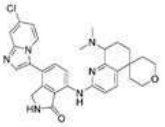
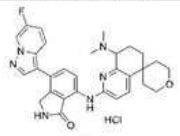
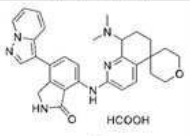
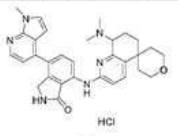
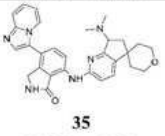
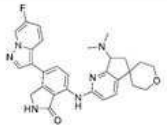
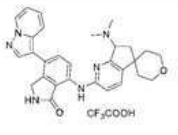
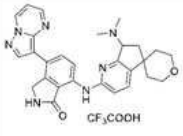
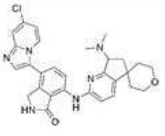
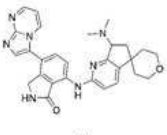
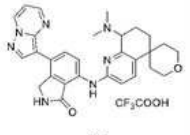
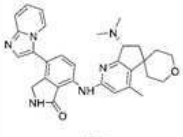
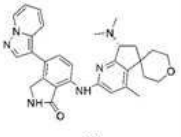
[0975] 화합물 **180-1**(85 mg)을 칭량하여 디클로로메탄(3 mL)과 메탄올(3 mL)에 용해시키고, 빙수욕 조건 하에, 염화수소의 디옥산 용액(6 mL, dioxane에서 4M임)을 천천히 적하하여 첨가하며, 실온까지 천천히 승온시켜 30 min 반응시킨 후, 반응을 멈춘다. 농축시키고, 분취용 액체 분리로 정제하여 목표 생성물 180의 염산염(4.50 mg, 순수도 95.01%, 수율 5.38%)을 얻는다. ESI-MS m/z: 511.42 $[M+H]^+$.

[0976] 하기 화합물은 상기 방법으로 합성되거나 상응한 중간체를 사용하는 유사 방법으로 합성된다.

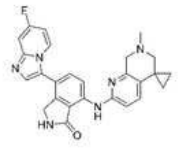
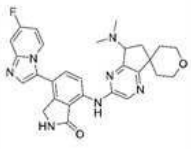
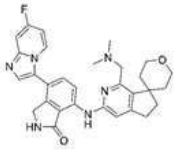
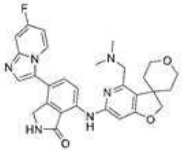
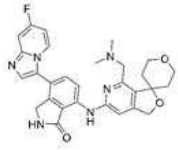
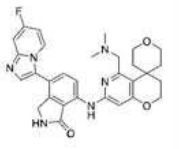
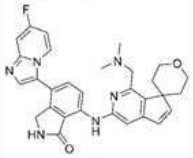
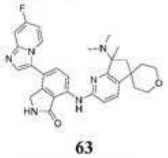
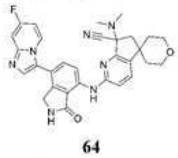
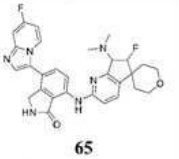
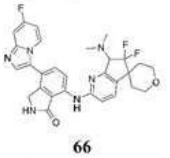
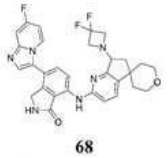
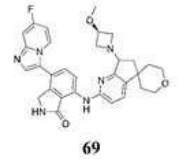
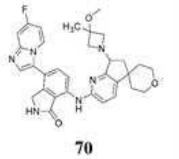
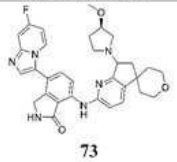
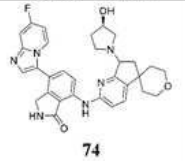
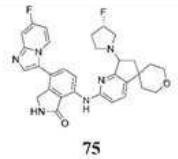
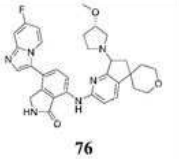
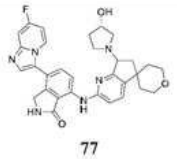
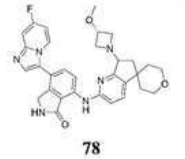
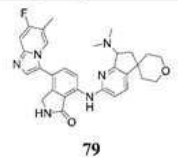
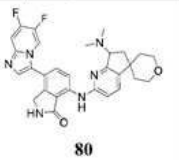
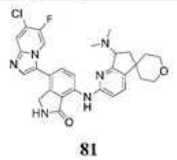
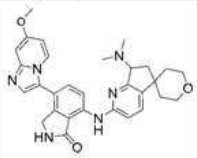
[0977]



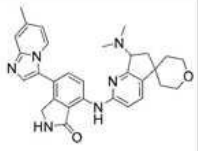
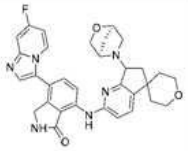
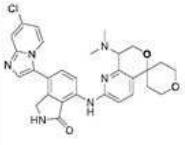
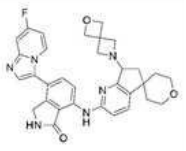
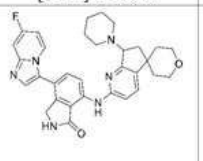
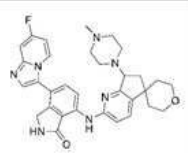
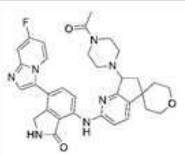
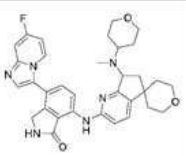
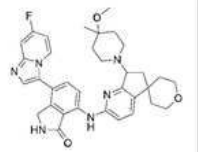
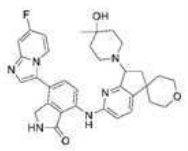
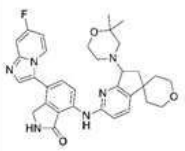
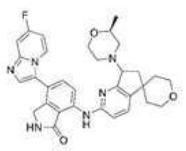
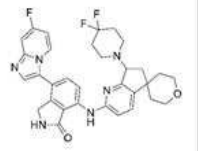
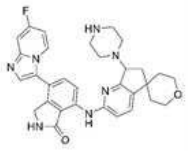
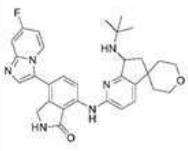
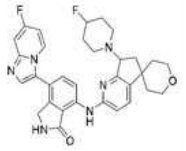
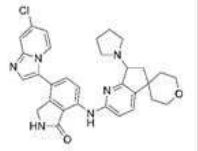
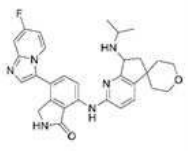
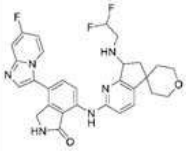
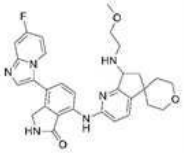
[0978]

 **19** [M+H]⁺: 513.2	 **20** [M+H]⁺: 513.2	 **21** [M+H]⁺: 525.3	 **22** [M+H]⁺: 526.3
 **23** [M+H]⁺: 540.3	 **24** [M+H]⁺: 471.2	 **25** [M+H]⁺: 527.3	 **26** [M+H]⁺: 526.3
 **27** [M+H]⁺: 513.2	 **29** [M+H]⁺: 527.3	 **30** [M+H]⁺: 524.3	 **31** [M+H]⁺: 543.2
 **32** [M+H]⁺: 563.2	 **33** [M+H]⁺: 554.3	 **34** [M+H]⁺: 559.3	 **35** [M+H]⁺: 595.2
 **36** [M+H]⁺: 513.2	 **37** [M+H]⁺: 609.2	 **38** [M+H]⁺: 609.2	 **42** [M+H]⁺: 529.2
 **44** [M+H]⁺: 496.2	 **45** [M+H]⁺: 624.3	 **47** [M+H]⁺: 509.3	 **48** [M+H]⁺: 509.3

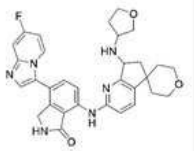
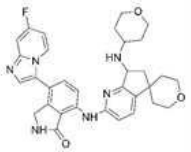
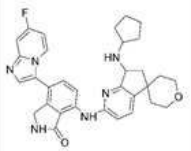
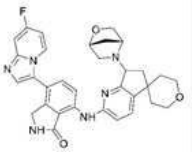
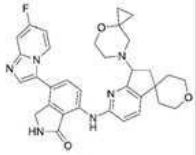
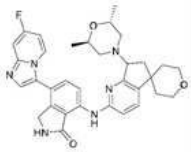
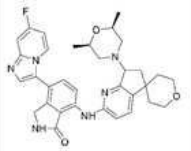
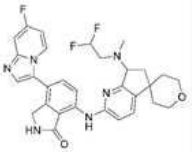
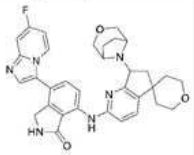
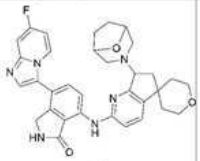
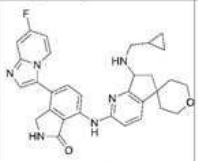
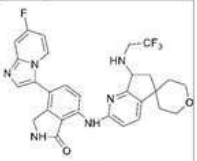
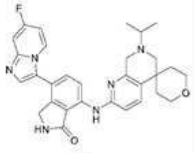
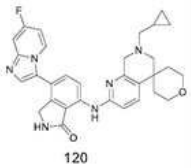
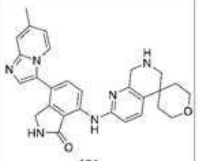
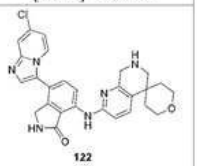
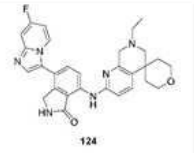
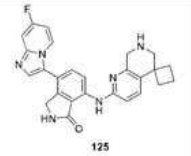
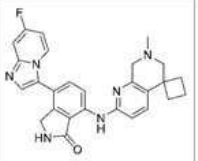
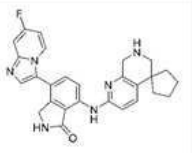
[0979]

 **51** [M+H]+: 455.2	 **52** [M+H]+: 514.2	 **53** [M+H]+: 527.3	 **54** [M+H]+: 529.3
 **55** [M+H]+: 529.2	 **56** [M+H]+: 543.2	 **57** [M+H]+: 525.2	 **63** [M+H]+: 527.3
 **64** [M+H]+: 538.2	 **65** [M+H]+: 531.2	 **66** [M+H]+: 549.2	 **68** [M+H]+: 561.2
 **69** [M+H]+: 555.2	 **70** [M+H]+: 569.3	 **73** [M+H]+: 569.3	 **74** [M+H]+: 555.2
 **75** [M+H]+: 557.2	 **76** [M+H]+: 569.3	 **77** [M+H]+: 555.2	 **78** [M+H]+: 555.2
 **79** [M+H]+: 527.3	 **80** [M+H]+: 531.2	 **81** [M+H]+: 547.2	 82

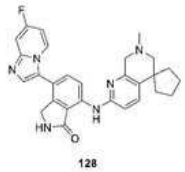
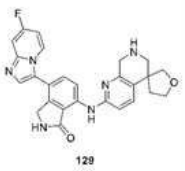
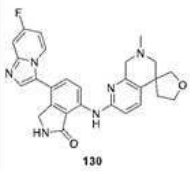
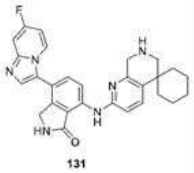
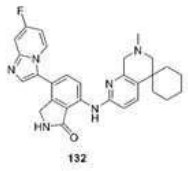
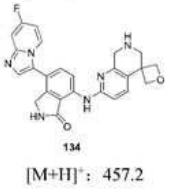
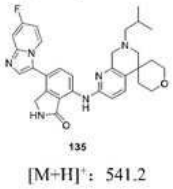
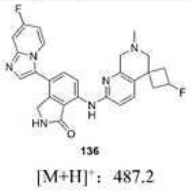
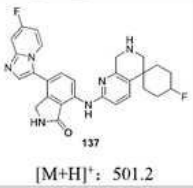
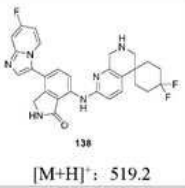
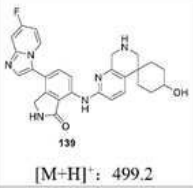
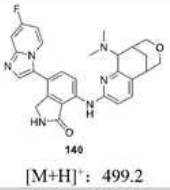
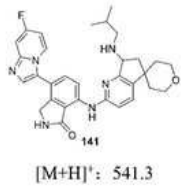
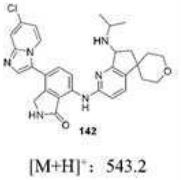
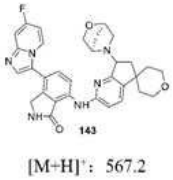
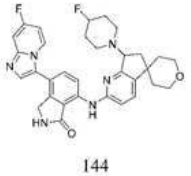
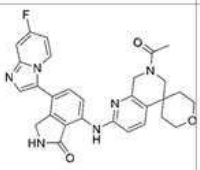
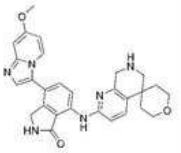
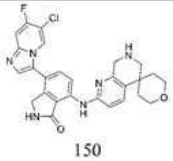
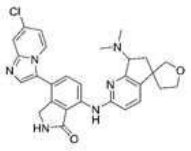
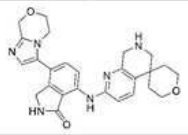
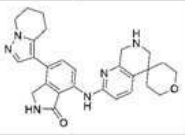
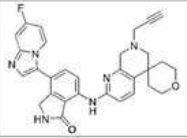
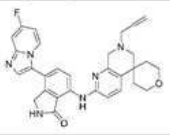
[0980]

			[M+H]⁺: 525.3
 83 [M+H]⁺: 509.3	 84 [M+H]⁺: 567.2	 86 [M+H]⁺: 545.2	 88 [M+H]⁺: 567.2
 90 [M+H]⁺: 553.2	 91 [M+H]⁺: 568.3	 92 [M+H]⁺: 596.3	 93 [M+H]⁺: 583.3
 94 [M+H]⁺: 597.3	 95 [M+H]⁺: 583.2	 96 [M+H]⁺: 583.2	 97 [M+H]⁺: 569.2
 98 [M+H]⁺: 589.2	 99 [M+H]⁺: 554.2	 101 [M+H]⁺: 541.2	 102 [M+H]⁺: 571.2
 103 [M+H]⁺: 555.2	 104 [M+H]⁺: 527.2	 105 [M+H]⁺: 549.2	 106 [M+H]⁺: 543.2

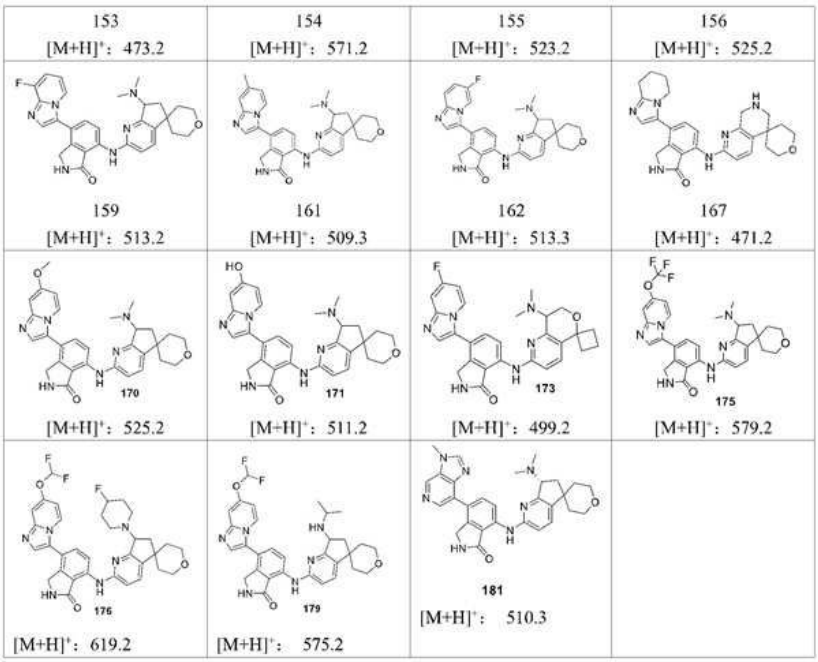
[0981]

 107 [M+H]+: 555.2	 108 [M+H]+: 569.2	 109 [M+H]+: 553.2	 110 [M+H]+: 567.2
 111 [M+H]+: 581.2	 112 [M+H]+: 583.2	 113 [M+H]+: 583.2	 114 [M+H]+: 563.2
 115 [M+H]+: 581.2	 116 [M+H]+: 581.2	 117 [M+H]+: 539.2	 118 [M+H]+: 567.2
 119 [M+H]+: 527.2	 120 [M+H]+: 539.2	 121 [M+H]+: 481.2	 122 [M+H]+: 501.2
 124 [M+H]+: 513.2	 125 [M+H]+: 455.2	 126 [M+H]+: 469.2	 127 [M+H]+: 469.2

[0982]

 128 [M+H]+: 483.2	 129 [M+H]+: 471.2	 130 [M+H]+: 485.2	 131 [M+H]+: 483.2
 132 [M+H]+: 497.2	 134 [M+H]+: 457.2	 135 [M+H]+: 541.2	 136 [M+H]+: 487.2
 137 [M+H]+: 501.2	 138 [M+H]+: 519.2	 139 [M+H]+: 499.2	 140 [M+H]+: 499.2
 141 [M+H]+: 541.3	 142 [M+H]+: 543.2	 143 [M+H]+: 567.2	 144 [M+H]+: 571.3
 145 [M+H]+: 527.2	 148 [M+H]+: 497.2	 150 [M+H]+: 519.2	 151 [M+H]+: 515.2
			

[0983]



[0984] **화합물 3:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00(s, 1H), 9.94(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.60(t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.30(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 8.00(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.79(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.35-7.31(m, 1H), 7.26(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.68-4.64(m, 1H), 4.42(s, 2H), 3.79-3.74(m, 2H), 3.68-3.62(m, 2H), 2.94(s, 3H), 2.73(s, 3H), 2.54-2.53(m, 1H), 2.21-2.02(m, 3H), 1.83-1.81(m, 1H), 1.75 - 1.65(m, 2H), 1.34-1.31(m, 1H).

[0985] **화합물 14:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.33(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.54(d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.35(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.02(d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.96(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.90(d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.69(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.79-3.75(m, 2H), 3.62-3.56(m, 2H), 3.50(s, 2H), 2.71(s, 2H), 2.59(s, 3H), 2.47-2.39(m, 2H), 2.35(s, 3H), 1.50(d, *J* = 13.8 Hz, 2H).

[0986] **화합물 15:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.51(t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.80 - 7.74(m, 1H), 7.65(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.18(s, 1H), 7.06(s, 1H), 4.43 - 4.24(m, 6H), 3.84(s, 2H), 3.50-3.46(m, 1H), 3.20-3.16(m, 1H), 3.00(s, 3H), 2.78-3.71(m, 1H), 2.63(s, 3H), 2.31-2.24(m, 2H), 1.33-1.29(m, 1H).

[0987] **화합물 16:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.37(dd, *J* = 7.6, 5.7 Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.58(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51(dd, *J* = 10.1,2.7 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96(td, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.92(d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.85(d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.34(s, 2H), 3.63(s, 2H), 2.34(s, 1H), 2.29(s, 3H), 2.22(s, 3H), 1.50-1.48(m, 2H), 0.68-0.64(m, 2H).

[0988] **화합물 29:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.17(d, *J* = 22.3 Hz, 2H), 9.09(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.58(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 7.88 - 7.77(m, 1H), 7.67(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45(t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 5.04(s, 1H), 4.52(s, 2H), 3.89(s, 2H), 3.65(t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.54(t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.97(s, 3H), 2.81(s, 4H), 2.46(s, 3H), 2.06(dd, *J* = 26.5, 17.3 Hz, 3H), 1.54(d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.34(d, *J* = 12.9 Hz, 1H).

[0989] **화합물 31:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04(s, 1H), 8.88 - 8.80(m, 2H), 8.39(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.79(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.70(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.98(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.91(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.38(s, 1H), 3.76-3.71(m, 2H), 3.66-3.58(m, 3H), 3.39-3.36(m, 1H), 2.29(s, 6H), 2.17-2.11(m, 1H), 1.97-1.90(m, 3H), 1.88-1.82(m, 1H), 1.75-1.70(m, 1H), 1.46-1.42(m, 1H), 1.36-

1.32(m, 1H).

[0990] **화합물 32:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.89(s, 1H), 9.66(s, 1H), 9.10(dd, *J* = 4.8, 2.2 Hz, 1H), 8.88(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.13(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.86(dd, *J* = 9.8, 5.6 Hz, 1H), 7.72(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48-7.43(m, 1H), 7.23(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.68 - 4.60(m, 1H), 4.53(s, 2H), 3.78-3.74(m, 2H), 3.68-3.61(m, 2H), 2.95(s, 3H), 2.70(s, 3H), 2.58 - 2.52(m, 1H), 2.23-2.13(m, 2H), 2.04-1.97(m, 1H), 1.81-17.5(m, 1H), 1.69-1.62(m, 2H), 1.33-1.30(m, 1H).

[0991] **화합물 33:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.75(d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.58(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.15(s, 2H), 7.83-7.80(m, 2H), 7.68(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.28(m, 1H), 6.99-6.95(m, 2H), 4.51(s, 2H), 3.76-3.72(m, 2H), 3.67-3.59(m, 2H), 2.45(s, 6H), 2.28-2.22(m, 1H), 2.04 - 1.85(m, 5H), 1.82-1.72(m, 1H), 1.51-1.47(m, 1H), 1.35-1.32(m, 1H).

[0992] **화합물 34:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05(s, 1H), 9.73(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.37(d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.25(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.99(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.81(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.66(d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.36(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.26(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.54(d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.67-4.62(m, 1H), 4.49(s, 2H), 3.92(s, 3H), 3.79-3.74(m, 2H), 3.69-3.60(m, 2H), 2.95(d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.71(d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.56 - 2.54(m, 1H), 2.24 - 2.11(m, 2H), 2.06-1.99(m, 1H), 1.82-1.76(m, 1H), 1.72 - 1.63(m, 2H), 1.34-1.31(m, 1H).

[0993] **화합물 35:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.67(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.56(d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 7.99(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.84-7.81(m, 2H), 7.78(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.35(t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.13(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.13(t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 3.93-3.86(m, 2H), 3.65 - 3.51(m, 2H), 2.99(d, *J* = 3.8 Hz, 3H), 2.82(d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 2.78-2.71(m, 1H), 2.16-2.10(m, 2H), 1.77 - 1.65(m, 1H), 1.54-1.50(m, 1H), 1.44-1.38(m, 1H).

[0994] **화합물 36:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07(s, 1H), 9.06(dd, *J* = 4.8, 2.2 Hz, 1H), 8.82(s, 1H), 8.68(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 7.90(dd, *J* = 9.9, 5.6 Hz, 1H), 7.67(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.60(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41-7.36(m, 1H), 6.82(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.50(s, 2H), 4.21-4.17(m, 1H), 3.88 - 3.78(m, 2H), 3.60-3.50(m, 2H), 2.37(s, 6H), 2.34 - 2.29(m, 1H), 2.00-1.97(m, 2H), 1.87-1.84(m, 1H), 1.71-1.63(m, 1H), 1.46-1.41(m, 1H), 1.34-1.31(m, 1H).

[0995] **화합물 37:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.77(d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.56(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 7.79(dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 2H), 7.70(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.31(m, 1H), 7.06(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00-6.97(m, 1H), 5.13-5.08(m, 1H), 4.54(s, 2H), 3.91-3.85(m, 2H), 3.65 - 3.52(m, 2H), 3.00(d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.85(d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.75-2.71(m, 1H), 2.17 - 2.07(m, 2H), 1.77 - 1.64(m, 1H), 1.53-1.49(m, 1H), 1.43 - 1.38(m, 1H).

[0996] **화합물 38:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29(s, 1H), 9.21(d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.94(s, 1H), 8.67-8.63(m, 2H), 8.58(s, 1H), 8.39(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.78(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.10(m, 2H), 7.03(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.17 - 5.09(m, 1H), 4.69(d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.94 - 3.84(m, 2H), 3.63 - 3.52(m, 2H), 3.01(d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 2.80(d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 2.74-2.71(m, 1H), 2.14-2.09(m, 2H), 1.71-1.65(m, 1H), 1.52-1.48(m, 1H), 1.43-1.39(m, 1H).

[0997] **화합물 42:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.72(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.40(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.74-7.67(m, 2H), 6.99(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.93(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.49-4.44(m, 1H), 4.40(s, 2H), 3.89 - 3.80(m, 2H), 3.62-3.51(m, 2H), 2.48(s, 6H), 2.47-2.43(m, 1H) 2.08 - 1.99(m, 2H), 1.71-1.64(m, 1H), 1.48-1.44(m, 1H), 1.37-1.33(m, 1H).

[0998] **화합물 44:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16(s, 1H), 8.89 - 8.84(m, 2H), 8.75(d, *J* = 8.5 Hz, 1H),

8.59(dd, *J* = 4.1,1.9 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.76(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.64(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08(dd, *J* = 6.9, 4.0 Hz, 1H), 6.87(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.43(s, 2H), 4.30-4.21(m, 1H), 3.88-3.81(m, 2H), 3.56(dt, *J* = 24.0, 11.7 Hz, 2H), 2.38(s, 6H), 2.05-1.98(m, 1H), 1.90-1.85(m, 1H), 1.71-1.65(m, 1H), 1.46-1.41(m, 1H), 1.35-1.32(m, 1H).

[0999] **화합물 45:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96(s, 1H), 9.36(s, 1H), 9.21(d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.90(s, 1H), 8.68(d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.58(s, 1H), 8.34(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.16(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.96(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.17-7.14(m, 1H), 4.68(s, 2H), 4.66-4.64(m, 1H), 3.78-3.73(m, 2H), 3.68-3.60(m, 2H), 3.02(s, 3H), 2.64(s, 3H), 2.59 - 2.52(m, 1H), 2.22-2.15(m, 2H), 2.02-1.95(m, 1H), 1.80-1.75(m, 1H), 1.67-1.59(m, 2H), 1.32-1.28(m, 1H).

[1000] **화합물 47:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.37(s, 1H), 10.26(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.70(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.57(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.02(d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.92 - 7.83(m, 1H), 7.76(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.39(t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 5.07(t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.39(d, *J* = 18.8 Hz, 2H), 3.90(dd, *J* = 13.6,6.8 Hz, 2H), 3.66(t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.55(t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.97(s, 3H), 2.86 - 2.71(m, 4H), 2.48(s, 3H), 2.12 - 1.97(m, 3H), 1.55(d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.35(d, *J* = 13.1 Hz, 1H).

[1001] **화합물 48:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.14(s, 1H), 10.08(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.77(d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.57(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 7.79(d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.69(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.29(m, 1H), 6.99(t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 5.04(t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.51(d, *J* = 18.9 Hz, 2H), 3.89(t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.65(t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.54(t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.98(d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 2.80(dd, *J* = 14.4, 6.8 Hz, 4H), 2.46(s, 3H), 2.03(ddd, *J* = 23.6, 14.8, 7.3 Hz, 3H), 1.54(d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.34(d, *J* = 13.1 Hz, 1H).

[1002] **화합물 54의 트리플루오로아세트산염:** δ 10.12(s, 1H), 9.52(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.58(dd, *J* = 7.6, 5.3 Hz, 1H), 8.28 - 8.22(m, 2H), 7.92(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.76(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.40(t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 5.03(s, 2H), 4.60(d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.41(s, 2H), 3.87-3.84(m, 2H), 3.77-3.71(m, 2H), 2.99(s, 4H), 2.23-2.16(m, 2H), 1.62(d, *J* = 13.0 Hz, 2H).

[1003] **화합물 67:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.71(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.44-8.40(m, 1H), 7.82(s, 1H), 7.74(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.64(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52(dd, *J* = 10.1,2.7 Hz, 1H), 6.98(m, 1H), 6.86(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.28 - 5.23(m, 1H), 5.17 - 5.11(m, 1H), 4.43-4.34(m, 2H), 3.89 - 3.75(m, 5H), 3.53(t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.44 - 3.36(m, 1H), 2.30-2.24(m, 1H), 1.91-1.85(m, 1H), 1.83-1.78(m, 2H), 1.52-1.49(m, 1H), 1.35-1.31(m, 1H).

[1004] 화합물 **70:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.74(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.41(t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.71(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.63(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53-7.50(m, 1H), 6.99-6.94(m, 1H), 6.85(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.38(d, *J* = 25.2 Hz, 3H), 3.85-3.78(m, 2H), 3.56 - 3.49(m, 2H), 3.41 - 3.34(m, 2H), 3.29-3.26(m, 2H), 3.22-3.19(m, 1H), 3.12(s, 3H), 2.26-2.21(m, 1H), 1.91-1.86(m, 1H), 1.85 - 1.78(m, 2H), 1.55-1.50(m, 1H), 1.36(s, 3H), 1.33-1.31(m, 1H).

[1005] 화합물 **73:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.70(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.40(t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.72 - 7.60(m, 2H), 7.53(dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 6.98(t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87(d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.39(dt, J = 31.6, 11.1 Hz, 2H), 3.92(d, J = 22.1 Hz, 2H), 3.83(t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.57(dd, J = 22.1,10.7 Hz, 2H), 3.16(d, J = 8.7 Hz, 3H), 2.88(dd, J = 98.3, 40.7 Hz, 4H), 2.36(s, 1H), 2.05 - 1.91(m, 4H), 1.72(dd, J = 34.0, 21.7 Hz, 2H), 1.52(d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.35(d, J = 12.7 Hz, 1H).

[1006] 화합물 **74:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.70(t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.42(t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.70(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.65(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54-7.52(m, 1H), 7.00-6.96(m, 1H), 6.88(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.69-4.63(m, 1H), 4.39(d, *J* = 15.1 Hz, 2H), 4.23-4.19(m, 1H), 4.00-3.95(m, 1H), 3.86-3.79(m, 2H), 3.61-3.52(m, 2H), 3.01-2.84(m, 3H), 2.08 - 1.92(m, 4H), 1.76-

1.71(m, 1H), 1.57-1.52(m, 1H), 1.38-1.34(m, 1H).

[1007] 화합물 **75**: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.66(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.42 - 8.40(m, 1H), 7.82(s, 1H), 7.67(dd, J = 19.5, 8.4 Hz, 2H), 7.52(d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.87(m, 2H), 5.36 - 5.14(m, 1H), 4.38(q, J = 18.2 Hz, 2H), 4.08 - 3.97(m, 1H), 3.85 - 3.81(m, 2H), 3.65 - 3.53(m, 2H), 3.13 - 3.01(m, 2H), 2.66 - 2.62(m, 1H), 2.40 - 2.36(m, 2H), 2.02 - 1.96(m, 3H), 1.76 - 1.74(m, 1H), 1.55 - 1.51(m, 1H), 1.48 - 1.44(m, 1H), 1.37 - 1.35(m, 1H).

[1008] 화합물 **76**: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.70(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.40(t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.72 - 7.59(m, 2H), 7.53(dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 6.98(t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87(d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.39(dt, J = 31.6, 11.1 Hz, 2H), 3.92(d, J = 22.1 Hz, 2H), 3.83(t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.57(dd, J = 22.1,10.7 Hz, 2H), 3.16(d, J = 8.7 Hz, 3H), 2.98(d, J = 15.9 Hz, 2H), 2.85(s, 1H), 2.72(s, 1H), 2.36(s, 1H), 2.04 - 1.93(m, 3H), 1.75(t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.66(s, 1H), 1.52(d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.35(d, J = 12.7 Hz, 1H).

[1009] **화합물 84**: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.62(d, *J* = 24.3 Hz, 1H), 8.41(t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.69(d, *J* = 36.7 Hz, 2H), 7.52(d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 6.87(s, 1H), 4.38(q, *J* = 17.8 Hz, 3H), 4.13-3.70(dt, *J* = 108.1,22.1 Hz, 5H), 3.65-3.51(m, 2H), 3.28 - 2.90(m, 2H), 2.39 - 2.06(m, 2H), 2.00(dd, *J* = 13.2, 5.7 Hz, 1H), 1.87(s, 1H), 1.75(s, 1H), 1.70-1.52(m, 2H), 1.49 - 1.28(m, 2H).

[1010] **화합물 86**: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.12(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.80(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.40(d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.86(d, *J* = 25.9 Hz, 2H), 7.69(dd, *J* = 25.9, 8.6 Hz, 2H), 7.06 - 6.89(m, 2H), 4.46 - 4.35(m, 2H), 4.07(t, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.95(dd, *J* = 12.3,3.6 Hz, 1H), 3.69(ddd, *J* = 33.2, 20.1, 8.7 Hz, 4H), 3.49(s, 1H), 2.41(s, 6H), 2.16 - 2.08(m, 1H), 2.05 - 1.93(m, 1H), 1.78(ddd, *J* = 19.6, 18.6, 8.9 Hz, 2H), 1.58(d, *J* = 12.6 Hz, 1H).

[1011] **화합물 88**: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.74(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.43(t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.77(m, 2H), 7.61(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53(d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.01-6.95(m, 1H), 6.85(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.64-4.60(m, 4H), 4.39(d, *J* = 26.7 Hz, 2H), 3.85 - 3.79(m, 2H), 3.72 - 3.68(m, 1H), 3.60-3.48(m, 6H), 2.20-2.16(m, 1H), 1.89 - 1.73(m, 3H), 1.51-1.46(m, 1H), 1.32-1.27(m, 1H).

[1012] **화합물90**: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10(s, 1H), 8.84-8.81(m, 2H), 8.41(dd, *J* = 7.6, 5.7 Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.68(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.61(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52(dd, *J* = 10.1,2.7 Hz, 1H), 6.99-6.95(m, 1H), 6.83(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.37(d, *J* = 22.1 Hz, 2H), 4.26(t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.87 - 3.78(m, 2H), 3.63 - 3.48(m, 2H), 2.84 - 2.78(m, 2H), 2.54-2.52(m, 2H), 2.39-2.35(m, 1H), 2.04-1.99(m, 1H), 1.83-1.81(m, 1H), 1.66-1.60(m, 1H), 1.54-1.50(m, 4H), 1.42-1.38(m, 3H), 1.36-1.32(m, 1H).

[1013] **화합물91**: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.09(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.76(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.41(dd, *J* = 7.6, 5.8 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.65(dd, *J* = 23.9, 8.5 Hz, 2H), 7.53(dd, *J* = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 6.99-6.95(m, 1H), 6.86(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.37(d, *J* = 27.2 Hz, 2H), 4.22(t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.79(m, 2H), 3.63 - 3.49(m, 2H), 2.90-2.84(m, 1H), 2.58-2.54(m, 1H), 2.39-2.32(m, 3H), 2.16-2.13(m, 2H), 2.05 - 1.95(m, 2H), 1.89-1.84(m, 1H), 1.70-1.64(m, 1H), 1.47-1.42(m, 1H), 1.36-1.32(m, 1H), 1.24(s, 3H).

[1014] **화합물94의 트리플루오로아세트산염**: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23(s, 1H), 9.97(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.55-8.50(m, 2H), 8.16(s, 1H), 7.86-7.81(m, 2H), 7.75(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34-7.30(m, 1H), 7.13(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.14 - 5.07(m, 1H), 4.39(d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.91-3.85(m, 2H), 3.76-3.72(m, 2H), 3.61-3.48(m, 2H), 3.40-3.35(m, 1H), 3.09-3.07(m, 1H), 3.04(s, 3H), 2.84-2.79(m, 1H), 2.17-2.07(m, 2H), 2.03-1.98(m, 1H), 1.81-1.73(m, 2H), 1.70 - 1.62(m, 1H), 1.56-1.53(m, 1H), 1.43-1.40(m, 1H), 1.14(s,

3H).

[1015] **화합물95의 트리플루오로아세트산염:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.22(s, 1H), 9.80(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.56(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.54 - 8.47(m, 1H), 8.11(s, 1H), 7.86 - 7.72(m, 3H), 7.27(s, 1H), 7.12(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.11(s, 1H), 4.38(d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.88(d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 3.74(s, 2H), 3.60(d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.51(d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.34(dd, *J* = 30.3, 11.3 Hz, 2H), 2.84(dd, *J* = 13.1, 8.2 Hz, 1H), 2.19 - 2.03(m, 2H), 2.02 - 1.95(m, 1H), 1.80(dd, *J* = 32.8, 15.9 Hz, 3H), 1.66(t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.54(d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.43(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.20(s, 3H).

[1016] **화합물96의 트리플루오로아세트산염:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.23 - 9.99(m, 1H), 8.93(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.84(s, 2H), 7.69(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 5.16(s, 1H), 4.40(d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.91(d, *J* = 11.4 Hz, 5H), 3.79(s, 1H), 3.60(d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.53(d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.20(d, *J* = 62.4 Hz, 3H), 2.78(s, 1H), 2.09(d, *J* = 61.6 Hz, 2H), 2.04 - 1.93(m, 1H), 1.68(s, 1H), 1.52(d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.24(s, 3H), 1.19(s, 3H).

[1017] **화합물97:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.83(s, 1H), 8.76(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.41-8.38(m, 1H), 7.81(s, 1H), 7.72 - 7.65(m, 1H), 7.65 - 7.60(m, 1H), 7.54-7.50(m, 1H), 6.99-6.95(m, 1H), 6.86(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.45 - 4.31(m, 2H), 4.26 - 4.17(m, 1H), 3.85-3.72(m, 2H), 3.64 - 3.48(m, 4H), 3.05-3.02(m, 1H), 2.85-2.82(m, 1H), 2.80 - 2.71(m, 1H), 2.64-2.60(m, 1H), 2.44 - 2.36(m, 2H), 2.13 - 1.97(m, 2H), 1.89-1.84(m, 1H), 1.71 - 1.62(m, 1H), 1.46-1.42(m, 1H), 1.37-1.32(m, 1H), 1.06-1.02(m, 3H).

[1018] **화합물98:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.66(dd, *J* = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 8.47(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 8.06(dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.86(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.80(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55-7.51(m, 1H), 7.17(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.24(t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.40(d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.92-3.86(m, 2H), 3.63-3.50(m, 2H), 2.86-2.80(m, 1H), 2.44-2.32(m, 5H), 2.21-2.13(m, 2H), 1.69-1.63(m, 1H), 1.54-1.52(m, 1H), 1.45-1.40(m, 1H).

[1019] **화합물99의 트리플루오로아세트산염:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.13(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.53(s, 2H), 8.05(s, 1H), 7.73(dd, *J* = 20.7,8.4 Hz, 3H), 7.21(s, 2H), 6.98(s, 1H), 6.66(s, 1H), 5.32(t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.43(d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 4.35(d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 3.84(d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.60(s, 2H), 2.64(s, 1H), 2.36(s, 1H), 2.03 - 1.98(m, 3H), 1.46(d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 1.35(s, 1H), 0.85(d, *J* = 7.1 Hz, 2H).

[1020] **화합물 101의 트리플루오로아세트산염:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.62(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.52 - 8.43(m, 2H), 8.13(s, 1H), 7.82(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.73(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.15(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.99(s, 1H), 4.39(d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.92-3.84(m, 2H), 3.63 - 3.57(m, 1H), 3.60-3.50(m, 1H), 2.76-2.70(m, 1H), 2.33-2.28(m, 1H), 2.06-2.00(m, 1H), 1.83-1.77(m, 1H), 1.49(s, 9H).

[1021] **화합물 102의 트리플루오로아세트산염:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.32(s, 1H), 10.22(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.50(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 7.94 - 7.81(m, 2H), 7.74(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 7.15(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.15(s, 1H), 5.00(t, *J* = 43.7 Hz, 1H), 4.46 - 4.30(m, 2H), 3.95 - 3.81(m, 3H), 3.59(dd, *J* = 23.5, 11.9 Hz, 1H), 3.58 - 3.46(m, 2H), 3.27(s, 1H), 2.81(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.12(t, *J* = 39.7 Hz, 5H), 1.68(dd, *J* = 12.6, 8.4 Hz, 1H), 1.54(d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.43(d, *J* = 12.8 Hz, 1H).

[1022] **화합물 103:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 10.24(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.53(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.45(d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.83(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.78(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.21(dd, *J* = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 7.13(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.11(dd, *J* = 14.6, 8.0 Hz, 1H), 4.41(q, *J* = 18.3 Hz, 2H), 4.02 - 3.82(m, 3H), 3.66 - 3.31(m, 4H), 2.91(dd, *J* = 13.4, 8.2 Hz, 1H), 2.20

- 1.92(m, 6H), 1.84(dd, *J* = 12.8, 6.7 Hz, 1H), 1.68(td, *J* = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 1.51(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.41(d, *J* = 12.6 Hz, 1H).

[1023] **화합물 104:** 1H NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ 10.12(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.41(t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.70(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.53(d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.98(d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 4.39(d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.22(m, 1H), 3.86 - 3.81(m, 2H), 3.61 - 3.51(m, 2H), 2.20 - 1.96(m, 3H), 1.70 - 1.66(m, 2H), 1.46 - 1.42(m, 2H), 1.24(s, 6H).

[1024] **화합물 105:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.68(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.40(dd, *J* = 7.6, 5.8 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.65(dd, *J* = 8.4,5.7 Hz, 2H), 7.53(dd, *J* = 10.0, 2.6 Hz, 1H), 6.98(td, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.89(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.24 - 5.92(m, 1H), 4.38(d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.23 - 4.21(m, 1H), 3.86 - 3.81(m, 2H), 3.61 - 3.51(m, 2H), 3.20 - 3.17(m, 1H), 2.63 - 2.59(m, 1H), 2.07 - 1.93(m, 2H), 1.78 - 1.63(m, 2H), 1.46(d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.37(d, *J* = 13.6 Hz, 1H).

[1025] **화합물 106:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.71(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.44 - 8.39(m, 1H), 7.82(s, 1H), 7.65(dd, J = 17.2, 8.4 Hz, 2H), 7.52(dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.98(td, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.87(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.31(m, 2H), 4.15(t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.83(t, J = 10.7 Hz, 2H), 3.65 - 3.40(m, 4H), 3.28(s, 3H), 3.06(dt, J = 11.8, 5.9 Hz, 1H), 2.92 - 2.84(m, 1H), 2.57(dd, J = 12.8, 7.6 Hz, 1H), 2.22(s, 1H), 2.01(td, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 1.71(dd, J = 12.6,7.0 Hz, 2H), 1.45(d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.37(d, J = 12.7 Hz, 1H).

[1026] **화합물 107:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.84(s, 1H), 8.69(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.41(dd, *J* = 7.6, 5.7 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.69(dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.64(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53(dd, *J* = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.04 - 6.94(m, 1H), 6.88(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.46 - 4.31(m, 2H), 4.19 - 4.17(m, 1H), 3.85 - 3.80(m, 4H), 3.75 - 3.64(m, 1H), 3.64 - 3.44(m, 3H), 2.68 - 2.55(m, 1H), 2.24 - 2.22(s, 1H), 2.13 - 2.09(m, 1H), 2.06 - 1.96(m, 1H), 1.86 - 1.63(m, 3H), 1.51 - 1.35(m, 2H).

[1027] **화합물 108:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27(s, 1H), 9.77(s, 1H), 9.50(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.72 - 8.54(m, 2H), 8.43(s, 1H), 8.05(d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.81(dd, *J* = 15.5, 8.5 Hz, 2H), 7.54(s, 1H), 7.14(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.04(s, 1H), 4.41(q, *J* = 18.9 Hz, 2H), 4.08 - 3.82(m, 6H), 3.37(d, *J* = 22.4 Hz, 2H), 2.89(s, 1H), 2.24 - 1.81(m, 7H), 1.68(s, 1H), 1.57(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.49(d, *J* = 12.4 Hz, 1H).

[1028] **화합물 109:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24(s, 1H), 9.23(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 9.13(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.53(dd, *J* = 10.6,7.2 Hz, 2H), 8.17(s, 1H), 7.85(dd, *J* = 14.3, 8.8 Hz, 2H), 7.75(t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.33(t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.16(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.95 - 4.85(m, 1H), 4.47 - 4.33(m, 2H), 4.29 - 4.20(m, 1H), 3.94 - 3.83(m, 2H), 3.64 - 3.55(m, 1H), 3.53 - 3.44(m, 1H), 2.88(dd, *J* = 13.3, 8.2 Hz, 1H), 2.21 - 2.07(m, 3H), 1.93(dd, *J* = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 1.84 - 1.56(m, 7H), 1.49(d, *J* = 13.1 Hz, 2H).

[1029] **화합물 110:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19(dd, *J* = 28.7, 18.4 Hz, 1H), 8.92(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.38(ddd, *J* = 23.8, 16.1, 8.4 Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 7.92 - 7.75(m, 3H), 7.34(s, 1H), 7.24 - 7.04(m, 1H), 4.79 - 4.65(m, 1H), 4.48 - 4.31(m, 2H), 4.17(dd, *J* = 29.3, 8.9 Hz, 1H), 4.00 - 3.74(m, 4H), 3.58(d, *J* = 27.0 Hz, 2H), 3.30 - 3.09(m, 2H), 3.05 - 2.86(m, 1H), 2.25 - 1.93(m, 5H), 1.64(s, 1H), 1.54 - 1.35(m, 2H).

[1030] **화합물 112:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13(d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.94(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.85 - 8.83(m, 1H), 8.44 - 8.34(m, 1H), 7.82(d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.62(m, 2H), 7.53(dd, *J* = 10.1,2.6 Hz, 1H), 7.07 - 6.96(m, 1H), 6.85 - 6.83(m, 1H), 4.48 - 4.29(m, 2H), 4.24 - 4.14(m, 1H), 3.95 - 3.91(m, 2H), 3.85 - 3.81(m, 2H), 3.61 - 3.51(m, 2H), 2.83 - 3.81(m, 1H), 2.63(d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.41 - 2.36(m, 1H), 2.32 - 2.21(m, 2H), 2.02 - 1.92(m, 2H), 1.74 - 1.62(m, 1H), 1.45(d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.34(d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.17 - 1.14(m, 6H).

[1031] **화합물 113:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82(s, 1H), 10.25(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.51(d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.46(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 7.93 - 7.79(m, 2H), 7.72(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.16(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.07(s, 1H), 4.48 - 4.33(m, 2H), 4.11(d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.99 - 3.10(m, 7H), 2.86 - 2.73(m, 2H), 2.21 - 2.09(m, 2H), 2.03 - 1.93(m, 1H), 1.69(t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.53(d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.40(d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.16(dd, *J* = 13.7, 6.1 Hz, 6H).

[1032] **화합물 114:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.69(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.64(dd, J = 7.4,5.3 Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 8.00(dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.76(dd, J = 15.9, 8.5 Hz, 2H), 7.47(td, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 7.05(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42(t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.91(s, 1H), 4.46 - 4.33(m, 2H), 3.86(dd, J = 19.9, 8.0 Hz, 2H), 3.75 - 3.30(m, 4H), 2.79(s, 3H), 2.69(dt, J = 27.2,13.7 Hz, 1H), 2.11(td, J = 12.9, 4.6 Hz, 1H), 2.02 - 1.93(m, 1H), 1.66(td, J = 12.8, 4.5 Hz, 1H), 1.49(d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.40(d, J = 12.2 Hz, 1H).

[1033] **화합물 115:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60(d, J = 7.9 Hz, 1H), 10.13(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.64 - 8.57(m, 1H), 8.27 - 8.20(m, 2H), 7.91(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38(dd, J = 7.3, 5.2 Hz, 1H), 7.18(d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.33(d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.84(q, J = 8.4 Hz, 1H), 4.41(q, J = 18.4 Hz, 2H), 4.17(d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.09 - 3.77(m, 6H), 3.66(dd, J = 18.0, 6.6 Hz, 1H), 3.53(t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.00(dd, J = 12.6,7.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.45(m, 1H), 2.32(d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.27 - 2.15(m, 3H), 2.00 - 1.92(m, 1H), 1.62(td, J = 12.6, 4.1 Hz, 1H), 1.49(dd, J = 26.7, 12.6 Hz, 2H).

[1034] **화합물 116:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43(s, 1H), 10.18(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.58(dd, J = 17.0, 11.5 Hz, 2H), 8.24(s, 1H), 7.91(d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.82(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.40(t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.13(d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.06(s, 1H), 4.56(s, 2H), 4.40(q, J = 18.3 Hz, 2H), 3.88(t, J = 11.3 Hz, 4H), 3.54(dt, J = 34.8, 11.5 Hz, 2H), 3.39(s, 1H), 3.23(s, 1H), 2.80(s, 1H), 2.12(s, 4H), 1.98(d, J = 16.2 Hz, 2H), 1.66(td, J = 12.8, 4.5 Hz, 1H), 1.51(d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.40(d, J = 13.0 Hz, 1H).

[1035] **화합물 118:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20(s, 1H), 8.96 - 8.85(m, 1H), 8.70(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.66 - 8.56(m, 1H), 8.26(s, 1H), 7.93(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.63(m, 2H), 7.42(s, 1H), 6.99(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.32(m, 3H), 3.98 - 3.26(m, 5H), 2.70(dd, *J* = 13.1,7.9 Hz, 1H), 2.11 - 1.93(m, 3H), 1.81(dd, *J* = 12.9, 7.3 Hz, 1H), 1.71(td, *J* = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 1.49(d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.40(d, *J* = 11.9 Hz, 1H).

[1036] **화합물 119:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.71(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.45(dd, *J* = 7.6, 5.7 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.73(dd, *J* = 12.3, 8.6 Hz, 2H), 7.53(dd, *J* = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 6.97(td, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.84(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.39(s, 2H), 3.77-3.72(m, 2H), 3.69(s, 2H), 3.61(t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.99-2.92(m, 1H), 2.79(s, 2H), 1.91(td, *J* = 13.1, 5.0 Hz, 2H), 1.58(d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.10(d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

[1037] **화합물 121:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.68(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.30(d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.78 - 7.72(m, 2H), 7.70(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 6.84(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.78(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.38(s, 2H), 3.86(s, 2H), 3.76-3.71(m, 2H), 3.57(t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.08(s, 2H), 2.38(s, 3H), 1.95-1.87(m, 2H), 1.58(d, *J* = 13.3 Hz, 2H).

[1038] **화합물 122의 트리플루오로아세트산염:** ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25(s, 1H), 9.26(s, 2H), 8.92(s, 1H), 8.73(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.49(d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 8.01(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.94(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.76(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.18(dd, *J* = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 4.29(s, 2H), 3.82-3.78(m, 2H), 3.66-3.59(m, 4H), 2.05-1.98(m, 2H), 1.69(d, *J* = 13.6 Hz, 2H).

[1039] **화합물 124의 트리플루오로아세트산염**: ^{1}H NMR(500 MHz, Methanol-d_4) δ 8.93(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.58(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.98 - 7.91(m, 1H), 7.77(dd, J = 6.7, 3.9 Hz, 2H), 7.37(dd, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.06(dd, J = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 4.51(s, 2H), 4.42(s, 2H), 3.96-3.92(m, 2H), 3.77-3.71(m, 2H), 3.60 - 3.49(m, 2H), 2.26-2.17(m, 2H), 1.53(t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 - 1.27(m, 2H).

[1040] **화합물 125**: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.70(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.45(t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.92(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.72(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53(td, J = 10.1, 3.2 Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 6.96(td, J = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.89(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.39(s, 2H), 3.85(s, 2H), 3.03(s, 2H), 2.27 - 2.20(m, 2H), 2.02-1.90(m, 4H).

[1041] **화합물 127**: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.71(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.45(dd, J = 7.7, 5.7 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.72(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52(dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 6.96(td, J = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.84(d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.39(s, 2H), 3.87(s, 2H), 2.72(s, 2H), 1.82 - 1.76(m, 4H), 1.71 - 1.67(m, 4H).

[1042] **화합물 145의 트리플루오로아세트산염**: ESI-MS m/z: 527.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.18(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.77(dd, J = 36.3, 28.4 Hz, 2H), 8.28(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.83(dd, J = 31.6, 8.5 Hz, 2H), 7.41(s, 1H), 6.94(s, 1H), 4.68(d, J = 36.2 Hz, 2H), 4.41(s, 2H), 3.85(s, 3H), 3.66(s, 3H), 2.16(d, J = 9.3 Hz, 3H), 1.99 - 1.90(m, 2H), 1.46 - 1.36(m, 2H).

[1043] **화합물 148의 트리플루오로아세트산염**: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25(s, 1H), 9.33(s, 2H), 8.96(s, 1H), 8.75(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.47(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 7.95(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.79(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.07(d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.43(s, 2H), 4.29(s, 2H), 4.01(s, 3H), 3.83-3.77(m, 2H), 3.67-3.61(m, 4H), 2.05-1.96(m, 2H), 1.69(d, J = 13.6 Hz, 2H).

[1044] **화합물 150**: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.68(dd, J = 11.4, 7.8 Hz, 2H), 7.87(s, 1H), 7.82(d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.76(t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.85(d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.37(s, 2H), 3.86(s, 2H), 3.77 - 3.70(m, 2H), 3.57(t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.08(s, 2H), 1.94-1.86(m, 2H), 1.58(d, J = 13.3 Hz, 2H).

[1045] **화합물 151**: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.31(d, J = 19.7 Hz, 2H), 8.96(s, 1H), 8.66(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.48(d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.10(d, J = 33.9 Hz, 2H), 7.84 - 7.72(m, 2H), 7.25(d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.14(dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 5.20 - 5.07(m, 1H), 4.42(s, 2H), 4.11 - 3.33(m, 4H), 2.96(d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.83(t, J = 4.1 Hz, 3H), 2.58 - 2.55(m, 1H), 2.35(ddd, J = 30.2,14.0, 8.0 Hz, 2H), 2.13(dd, J = 12.0, 6.7 Hz, 1H), 2.06 - 1.91(m, 1H).

[1046] **화합물 153의 트리플루오로아세트산염**: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23(s, 1H), 9.31(s, 2H), 8.98(s, 1H), 8.70(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95-7.92(m, 2H), 7.74(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05(d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 4.46(s, 2H), 4.28(d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.15-4.09(m, 4H), 3.81-3.76(m, 2H), 3.67 - 3.59(m, 4H), 2.04-1.97(m, 2H), 1.99(s, 1H), 1.69(d, J = 13.6 Hz, 2H).

[1047] **화합물 154**: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.54(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.43(d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.81(d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.44(s, 2H), 4.11(t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.89(s, 2H), 3.76-3.71(m, 2H), 3.57(t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.14(s, 2H), 2.85(t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.02-1.98(m, 2H), 1.95-1.88(m, 2H), 1.83 - 1.77(m, 2H), 1.58(d, J = 13.3 Hz, 2H).

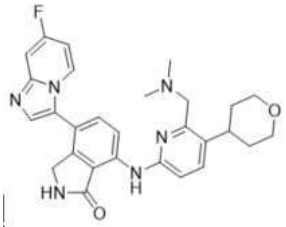
[1048] **화합물 167의 트리플루오로아세트산염**: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ10.21(s, 1H), 9.39(s, 2H), 8.96(s, 1H), 8.69(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.94(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.67(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05(d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.43(s, 2H), 4.28(d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.97(d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.79(dd, J = 11.5, 4.7 Hz, 2H), 3.67 - 3.61(m, 3H), 3.62(d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.06 - 1.91(m, 6H), 1.69(d, J = 13.5 Hz, 2H).

[1049] **화합물 173**: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30(s, 1H), 9.92(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.67(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.61 - 8.51(m, 1H), 8.21(s, 1H), 8.05(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.89(d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.78(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.27(m, 2H), 4.54 - 4.37(m, 3H), 4.05(dd, *J* = 14.0, 3.2 Hz, 1H), 2.87(m, 6H), 2.65(d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.39-2.30(m, 2H), 2.25-2.18(m, 2H), 2.13 - 1.93(m, 2H).

[1050] **화합물 176의 트리플루오로아세트산염**: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.44(s, 1H), 10.23(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.56(d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.52(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 7.85(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.49(m, 3H), 7.27(dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.15(d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.16(s, 1H), 5.05(d, J = 47.7 Hz, 1H), 4.47 - 4.35(m, 2H), 4.09 - 3.66(m, 4H), 3.53(ddd, J = 153.4, 76.4, 65.3 Hz, 4H), 2.87 - 2.77(m, 1H), 2.14(dt, J = 61.9, 31.9 Hz, 6H), 1.68(td, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 1.49(dd, J = 53.7, 12.6 Hz, 2H).

[1051] **화합물 179의 트리플루오로아세트산염**: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO) δ 10.24(s, 1H), 9.04(s, 2H), 8.96(s, 1H), 8.58(d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.53(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 7.84(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 - 7.49(m, 3H), 7.28(dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.16(d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.07 - 4.96(m, 1H), 4.41(q, J = 18.3 Hz, 2H), 4.02(dt, J = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 3.94 - 3.82(m, 2H), 3.61(t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.51(t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.92 - 2.83(m, 1H), 2.17(td, J = 13.0, 4.6 Hz, 1H), 1.90(dd, J = 13.0, 8.4 Hz, 1H), 1.68(td, J = 12.7, 4.2 Hz, 1H), 1.53(d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.48(d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.43(d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.39(d, J = 6.5 Hz, 3H).

[1052] **비교 화합물D1:**

[1053] 

[1054] 비교 화합물의 합성은 특허 WO2021050964 중의 화합물I-792의 특정 합성 단계를 참조한다.

[1055] **생물학적 테스트**

[1056] **약리학적 실험1: HPK1효소학적 활성 검출(1 mM ATP체계)**

[1057] (1)ADP-Glo쩨키나아제 실험 키트(Promega, Cat. No. V9102)를 사용하여, 4X키나아제 완충액을 조제한다.

[1058] (2)화합물 구배 희석(gradient dilution): 테스트 대기 화합물을 3배로 희석하여, 11개 구배의 농도(gradient concentration)를 설치하고, 각 농도에 중복웰 검출을 설치한다. 384웰 플레이트에서 상응하는 100X최종 농도의 용액으로 구배 희석하고, 그런 후, Echo로 0.1 μL를 피펫팅하여 384웰 반응 플레이트에 옮겨 테스트 대기시킨다. 최소 웰과 최대 웰에 0.1 μL의 100% DMSO를 옮긴다.

[1059] (3) 4X키나아제 완충액으로 HPK1 효소 작업액을 조제한다.

[1060] (4) 각 웰에 5 μL의 HPK1 효소 작업액을 첨가하고, 최소 웰에 5 μL의 1X 키나아제 완충액을 첨가하며, 1000 rpm에서 1min 원심 분리하여, 25℃에서 15 min 배양한다.

[1061] (5) 배양 기간, 4X키나아제 완충액으로 기질 작업액을 조제한다.

[1062] (6) 반응 플레이트의 각 웰에 1 mM ATP를 함유하는 기질 작업액 5 μL를 첨가하고, 1000 rpm에서 1 min 원심 분리하며, 25℃에서 60 min 배양한다.

[1063] (7) 배양이 종료되면, 각 웰에 ADP Glo 시약 5 μL를 첨가한다. 1000 rpm에서 1 min 원심 분리하고, 25℃에서 60 min 배양한다.

[1064] (8)각 웰에 검출액 10 μL를 첨가하고, 1000rpm에서 1 min 원심 분리하며, 25℃에서 60 min 배양한다.

[1065] (9) EnVision로 검출 값을 판독한다.

[1066] 억제율 계산 공식 :

[1067] $$억제율\% = \frac{최대\ 웰 - 화합물\ 웰}{최대\ 웰 - 최소\ 웰} \times 100$$

[1068] 최대 웰: DMSO 대조 웰의 판독 값

[1069] 최소 웰: 무효소 웰 판독 값

[1070] 농도의 log값을 X축으로 하고, 백분율 억제율을 Y축으로 하여, 분석 소프트웨어 GraphPad Prism 5의 "log(억제제) 대 반응--가변 기울기"로 용량-효과 그래프를 피팅하여, 화합물이 키나아제 결합 억제에 대한 IC_{50}값을 얻는다.

[1071] HPK1에 대한 실시예 화합물의 효소학적 IC_{50} 데이터는 표 1을 참조한다.

[1072] 표 1

[1073]

화합물 명칭	IC_{50} (nM)
1	61.22
2	7.01
9	204.70
14	54.82
15	6.14
16	20.56

[1074] **약리학적 실험2: HPK1 효소학적 활성 검출(1 mM ATP체계)**

[1075] (1) 검출 완충액의 준비: 탈이온수에 50 mM 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄술폰산(HEPES), 10 mM 염화마그네슘, 1 mM 에틸렌 글리콜 비스(2-아미노에틸 에테르) 테트라아세트산(EGTA), 2 mM 디티오트레이톨(DTT) 및 0.01% Brij®35를 첨가하여, 균일하게 혼합한다.

[1076] (2) 2XATP-MBP和2XHPK1용액의 준비: 검출 완충액을 사용하여 2 mM ATP(V915B, Promega)와 0.1 mg/mL MBP(M42-51N, Signalchem)의 혼합 용액을 조제하여, 2XATP-MBP 용액으로 하고; 검출 완충액을 사용하여 20 nM HPK1용액을 조제하여, 2XHPK1 용액으로 한다.

[1077] (3) 화합물의 희석과 피펫팅: DMSO를 사용하여 테스트 대기 화합물을 구배 희석하여, 검출 농도의 200배로 희석한다. Echo 665로 20 nL 화합물을 피펫팅하여 384웰 플레이트(784075, Greiner)에 옮긴다.

[1078] (4) 화합물과 HPK1배양: 2 μL의 2X HPK1용액을 피펫팅하여 384웰 플레이트에 옮긴다. 원심 분리기를 사용하여 1000Xg에서 30초 원심 분리하고, 25℃에서 15분간 배양한다.

[1079] (5) ATP와 기질의 첨가: 384웰 플레이트에 2 μL의 2XATP-MBP 용액을 첨가하고, 원심 분리기를 사용하여 1000Xg에서 30초 원심 분리한다. 플레이트 밀봉 필름을 사용하여 플레이트를 밀봉하고, 25℃에서 60분간 배양한다.

[1080] (6) ADP-Glo시약의 첨가: 384웰 플레이트에 4 μL의 ADP-Glo 시약(Promega, V9103)을 첨가하고, 원심 분리기를 사용하여 1000 Xg에서 30초 원심 분리하며, 25℃에서 60분간 배양한다.

[1081] (7) 발광 신호 검출: 384웰 플레이트에 8 μL의 발광 검출 시약(Promega, V9103)을 첨가하고, 원심 분리기를 사용하여 1000Xg에서 30초 원심 분리하며, 25℃에서 60분간 배양한다. BMG기기를 사용하여 화학 발광 신호를 판독한다.

[1082] (8) 백분율 억제율 계산:

[1083] 백분율 억제율(%)=100%-(화합물-양성 대조)/(음성 대조-양성 대조)*100%

[1084] 여기서, 양성 대조는 3 μM 비교 화합물 D1이고, 음성 대조는 0.5% DMSO이다.

[1085] (9) IC_{50} 계산: 검출 농도의 log값을 X축으로 하고, 백분율 억제율을 Y축으로 하며, 분석 소프트웨어 GraphPad Prism 7의 "log(억제제) 대 반응--가변 기울기" 방정식을 사용하여 용량-효과 그래프를 피팅함으로써, 키나아제 결합에 대한 화합물의 억제의 IC_{50}값을 얻는다.

[1086] HPK1에 대한 실시예 화합물의 효소학적 IC50 데이터는 표 2를 참조한다.

[1087] **약리학적 실험3: GLK 키나아제 실험(1 mM ATP체계)**

[1088] (1) 검출 완충액의 준비: 탈이온수에 50 mM 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄술폰산(HEPES), 10 mM 염화마그네슘, 1 mM 에틸렌 글리콜 비스(2-아미노에틸 에테르) 테트라아세트산(EGTA), 2 mM 디티오트레이톨(DTT) 및 0.01% Brij®35를 첨가하고, 균일하게 혼합한다.

[1089] (2) 2XATP-MBP와 2XGLK 용액의 준비: 검출 완충액을 사용하여 2 mM ATP(V915B, Promega)와 0.2 mg/mL MBP(M42-51N, Signalchem) 혼합 용액을 조제하여, 2XATP-MBP 용액으로 하고; 검출 완충액을 사용하여 100 nM GLK용액을 조제하여, 2XGLK용액으로 한다.

[1090] (3) 화합물의 희석과 피펫팅: DMSO를 사용하여 테스트 대기 화합물을 구배 희석하여, 검출 농도의 200배로 희석한다. Echo 665로 20 nL의 화합물을 피펫팅하여 384웰 플레이트(784075, Greiner)에 옮긴다.

[1091] (4) 화합물과 GLK 배양: 2 μL 2X GLK용액을 384웰 플레이트에 옮긴다. 원심 분리기를 사용하여 1000 Xg에서 30초 원심 분리하고, 25℃에서 15분간 배양한다.

[1092] (5) ATP와 기질의 첨가 : 384웰 플레이트에 2 μL의 2XATP-MBP 용액을 첨가하고, 원심 분리기를 사용하여 1000Xg에서 30초 원심 분리한다. 플레이트 밀봉 필름을 사용하여 플레이트를 밀봉하고, 25℃에서 60분간 배양한다.

[1093] (6) ADP-Glo시약의 첨가: 384웰 플레이트에 4 μL의 ADP-Glo 시약(Promega, V9103)을 첨가하고, 원심 분리기를 사용하여 1000Xg에서 30초 원심 분리하고, 25℃에서 60분간 배양한다.

[1094] (7) 발광 신호 검출: 384웰 플레이트에 8 μL의 발광 검출 시약(Promega, V9103)을 첨가하고, 원심 분리기를 사용하여 1000Xg에서 30초 원심 분리하고, 25℃에서 60분간 배양한다. BMG마이클로플레이트 리드를 사용하여 화학 발광 신호를 판독한다.

[1095] (8) 백분율 억제율 계산:

[1096] 백분율 억제율(%)=100%-(화합물-양성 대조)/(음성 대조-양성 대조)*100%

[1097] 여기서, 양성 대조는 30 μM 비교 화합물 D1이고, 음성 대조는 0.5% DMSO이다.

[1098] (9) IC_{50} 계산: 검출 농도의 log값을 X축으로 하고, 백분율 억제율을 Y축으로 하며, 분석 소프트웨어 GraphPad Prism 7의 "log(억제제) 대 반응-가변 기울기" 방정식을 사용하여 용량-효과 그래프를 피팅함으로써, 키나아제 결합에 대한 화합물의 억제의 IC_{50}값을 얻는다.

[1099] HPK1에 대한 실시예 화합물의 GLK 키나아제 IC_{50} 데이터는 표 2를 참조한다.

[1100] 표 2

화합물 명칭	HPK1 IC_{50}（nM）	GLK IC_{50}（nM）
2	11.2	1169.5
2B	1.022	464.3
3	4.16	2855
28	1.267	/
29	1.984	9.77
30	4.22	/
31	4.53	/
32	4.52	596
33	4.76	631
34	8.18	779
35	3.70	/
36	2.735	78
37	2.254	157.7
38	2.915	231.5
39	2.78	88.17
40	4.8	/
41	3.762	70.7
42	4.617	119
43	4.22	656.7
44	3.046	378.2
45	3.076	/
46	11.81	970.7

[1101]

47	1.515	30.3
48	2.061	8.81
49	4.44	337.5
50	3.39	1230
55	7.56	2150
58	5.25	1481.0
59	6.09	>30000
60	2.14	122.8
61	7.7	>30000
62	10.21	>30000
67	2.49	135.9
70	2.99	188.2
71	3.27	293
72	142.7	/
73	3.48	205.5
74	3.02	299.1
75	2.78	272.6
76	3.55	286.3
85	5.19	830.6
86	2.61	158.1
87	5.12	724.1
88	5.29	207.9
90	5.58	597.6
91	86.21	>30000
92	75.23	/
93	27.02	>25000
94	9.27	4530
95	6.36	/
96	72.47	/
97	7.5	/
98	12.43	>30000
99	171.2	/
100	3.10	/
101	5.22	857.9
102	7.42	>30000
103	4.67	290.9
104	3.49	551.5
105	5.26	/
106	3.46	696.7
107	3.55	1203
108	3.29	1054
109	5.97	790.7
110	2.67	317

[1102]

[1103]

111	30.17	/
112	48.72	/
113	6.21	/
114	92.46	/
115	7.15	/
116	79.79	/
117	5.04	561.6
118	71.06	/
119	29.76	>3000
120	11.01	>3000
121	3.35	679.30
122	3.21	455.40
123	12.13	896.1
124	8.47	2763.0
125	11.10	1196.0
127	5.23	767.10
141	3.07	/
142	4.52	/
143	3.51	/
144	7.42	>3000
145	38.07	/
146	4.33	1226.00
147	21.98	/
148	21.76	/
149	4.42	/
150	30.42	/
151	6.34	970.10
152	14.37	/
153	34.55	2170.00
154	10.90	645.60
155	243.00	/
156	38.70	/
157	5.90	876.80
158	9.89	287.9
158A	3.00	205.90
159	5.41	/
160	6.57	460.30
161	3.57	310.90
162	18.62	/
163	25.28	/
164	10.62	104.8
165	24.87	1194
166	25.71	/

[1104]

167	25.30	1373
168	5.27	288.6
169	9.19	222.8
170	6.88	/
171	34.98	/
172	13.81	1125.0
173	8.47	3196.0
174	19.22	566.4
175	16.84	/
176	12.06	/
177	101.6	/
178	13.68	1239
179	8.85	970.5
180	13.92	3910

[1105] **약리학적 실험4: 인간 말초혈액단핵구 IFN-γ 분비 검출**

[1106] (1) 액체 질소에 동결 보존된 인간 말초혈액단핵구를 37℃의 수욕에서 해동하고, 5 mL 미리 가열된 RPMI-1640 완전배지 5 mL(10% 소태아혈청과 페니실린/스트렙토마이신이 함유됨)를 첨가하며, 500 g로 10분간 원심 분리하고, 상등액을 제거하며;

[1107] (2) RPMI-1640 완전배지를 사용하여 세포를 재현탁시키고, 밀도를 5×10^{6} 세포/mL로 조정하며, 저흡착 6웰 플레이트(Corning, 3471)에 접종하고, 37℃에서 이틀간 배양하며;

[1108] (3) 배양된 인간 말초혈액단핵구를 수집하고, 500 g로 10분간 원심 분리하며, 상등액을 제거하고;

[1109] (4) RPMI-1640 완전배지를 사용하여 세포를 재현탁시키고, 밀도를 1×10^6 세포/mL로 조정하며, 둥근 바닥 96웰 플레이트(Jet Biofil, TCP-002-096)에 각 웰에 100 μL씩 접종하며,;

[1110] (5) 각 웰에 50 μL의 테스트 대기 화합물을 첨가하고, 37℃에서 30분간 배양하며;

[1111] (6) 인간 항-CD3/CD28 자성 비즈(Miltenyi, 130-091-441)를 RPMI-1640 완전배지로 1회 세척하고, 밀도를 0.5×10^6 비즈/mL로 조정하여 사용에 대기시키며;

[1112] (7) 화합물 배양이 종료된 후, 각 웰에 50 μL의 항-인간 CD3/CD28 자성 비즈를 첨가하고, 37℃에서 사흘 동안 배양하며;

[1113] (8) 세포 배양 상등액을 채취하고, Human IFN-gamma DuoSet ELISA 키트(R&D, DY285B-05)를 사용하여 IFN-γ 분비양을 검출하며;

[1114] (9) 농도의 log값을 X축으로 하고, IFN-γ 분비양을 Y축으로 하며, 분석 소프트웨어 GraphPad Prism 7의 "log(작용제) 대 반응-가변 기울기" 방정식을 사용하여 용량-효과 그래프를 피팅함으로써, 인간 말초혈액단핵구로부터 분비된 IFN-γ가 기준선의 3배에 도달하도록 하기 위한 화합물의 EC_{3x}값과 최대 유도 배수를 얻되, 결과는 표 3을 참조한다.

[1115] 표 3

[1116]

화합물 명칭	EC_{3x} (nM)	최대 유도 배수
2	69	5.9
2B	22	7.7
158A	167	10.8
50	181	4.8
75	119	10.5
103	123	5.3
115	225	9.6
87	193	11.2
71	76	16.6
49	152	10.7
105	58	14.1
107	296	8.8
62	241	4.9
75	64	8.3
49	294	5.7
121	140	19.4
127	74.6	19.1
125	173	20.2
123	214	26.8
122	56	16.2
58	352	6.5
158	123	9.4
164	458	9.2
151	53	6.5
161	67	6.4
D1(대조)	528	4.6

[1117] IFN-γ는 면역세포가 항종양 작용을 발휘하는 관건적인 사이토카인 중의 하나이다. 실험 결과로부터 볼 수 있듯이, 본 발명의 화합물은 생체 외에서 인간 말초혈액단핵구의 IFN-γ 분비 수준을 효과적으로 향상시킬 수 있고, 면역세포가 종양을 사멸하는 것을 촉진하는 활성을 가진다. 또한, 비교 화합물 D1에 비해, 본 발명의 화합물은 IFN-γ 분비 수준 면에서의 유도 농도(EC_{3x})와 유도 배수 면에서 우세를 가진다.

[1118] **약리학적 실험5: Jurkat IL-2 분비 검출**

[1119] (1) 배양된 Jurkat세포를 채취하여 밀도를 1×10^6 세포/mL로 조정하고, 평평 바닥 96웰 플레이트(Jet Biofil, TCP011096)에 각 웰에 100 μL씩 접종하며;

[1120] (2) 각 웰에 50 μL의 테스트 대기 화합물을 첨가하고, 37℃에서 30분간 배양하며;

[1121] (3) 인간 항-CD3/CD28 자성 비즈(Miltenyi, 130-091-441)를 RPMI-1640 완전배지로 1회 세척하고, 밀도를 4×10^6 비즈/mL로 조정하여 사용에 대기시키며;

[1122] (4) 화합물 배양이 종료된 후, 각 웰에 50 μL의 항-인간 CD3/CD28 자성 비즈를 첨가하고, 37℃에서 20시간 배양하며;

[1123] (5) 세포 배양 상등액을 채취하고, Human IL-2 DuoSet ELISA 키트(R&D, DY008)를 사용하여 IL-2 분비양을 검출하며;

[1124] (6) 농도의 log값을 X축으로 하고, IL-2분비양을 Y축으로 하며, 분석 소프트웨어 GraphPad Prism 7의 "log(작용제) 대 반응-가변 기울기" 방정식을 사용하여 용량-효과 그래프를 피팅함으로써, 화합물이 인간 말초혈액단핵구가 분비한 IL-2가 3배 기준선에 도달하도록 하는 EC_{3x}값과 최대 유도 배수를 얻되, 결과는 표 4를 참조한다.

표 4

[1125]

화합물 명칭	EC_{3x} (nM)	최대 유도 배수
2	345	10
2B	90.7	10.9
104	172	8.3
108	448	8.4
40	163	11.5
D1(대조)	544	8.1

[1126] IL-2는 T세포 활성화된 바이오마커이고, T세포 증식에서 필요되는 사이토카인이다. 실험 결과로부터 볼 수 있듯이, 본 발명의 화합물은 생체 외에서 Jurkat세포의 IL-2 분비 수준을 효과적으로 향상시킬 수 있고, T세포의 활성화와 증식을 촉진하는 활성을 가진다. 또한, 비교 화합물 D1에 비해, 본 발명의 화합물은 IL-2 분비 수준 면에서의 유도 농도(EC_{3x})와 유도 배수 면에서 우세를 가진다.

[1127] **약리학적 실험6: 개에 대한 화합물의 PK 검토**

[1128] 화합물을 용매인 생리식염수 또는 10% DMSO/5% Solutol/85% 생리식염수 또는 10% DMSO/10% Solutol/80% 생리식염수와 혼합시키고(구체 용매는 하기 표를 참조함), 소용돌이 치게하고 초음파 처리를 실행하여, 청징된 경구 용액을 제조한다. 비글 견에게 각각 대조 화합물D1, 화합물 2B 및 158A를 경구 투여하고, 15min, 30min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h에 혈장 샘플을 수집한다. LC-MS/MS방법으로 약물 농도를 분석하고, Phoenix WinNolin 소프트웨어(미국 Pharsight회사)를 병용하여 약동학적 파라미터를 계산한다.

[1129] 약물 투여량과 실험 방안은 표 5에 표시된 바와 같다.

[1130] 표 5

표 5

[1131]

군별	피험물질	약물 투여 방식	투여량 (mg/kg)	용매
G1	D1	PO	10	생리식염수
G2	2B	PO	5	10%DMSO/5%Solutol/85%생리식염수
G3	158A	PO	5	10%DMSO/10%Solutol/80%생리식염수

[1132] 테스트 대상 개에 대한 PK 결과는 표 6에 표시된 바와 같다.

[1133] 표 6

표 6

군별	피험물질	$T_{1/2}$ (h)	PO투여 혈장 AUC (h*ng/ml)	경구 생체이용률F%
G1	D1	3.19	396	11.6%
G2	2B	1.65	1082	48.4%
G3	158A	6.06	2704	43%

[1134]

[1135] 표6의 PK결과로부터 볼 수 있듯이, 비글 견의 경우, 본 발명의 화합물은 대조 화합물 D1에 비해 경구 노출량과 생체이용률이 현저히 향상되었다.

[1136] **약리학적 실험7: 원숭이에 대한 화합물의 PK검토**

[1137] 화합물을 용매인 10% DMSO/5% Solutol/85% 생리식염수와 혼합시키고, 소용돌이 치게하고 초음파를 실행하여, 청징된 정맥 주사 용액과 경구 용액을 제조한다. 게잡이원숭이에게 각각 1mg/kg 및 5mg/kg의 대조 화합물 D1과 화합물 2B를 정맥 투여 및 경구 투여하고, 정맥의 경우, 5min, 15min, 30min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h에 혈장 샘플을 수집하며, 경구의 경우, 15min, 30min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h에 혈장 샘플을 수집한다. LC-MS/MS방법으로 약물 농도를 분석하고, Phoenix WinNolin 소프트웨어 (미국 Pharsight 회사)를 병용하여 약동학적 파라미터를 계산한다.

[1138] 약물 투여량과 실험 방안은 표 7에 표시된 바와 같다.

표 7

군별	피험물질	약물 투여 방식	투여량 (mg/kg)	용매
G1	D1	IV	1	10%DMSO/5%Solutol/85%생리식염수
		PO	5	
G2	2B	IV	1	
		PO	5	

[1139]

[1140] 테스트 대상 원숭이에 대한 PK결과는 표 8에 표시된 바와 같다.

표 8

군별	피험물질	IV투여 혈장 Cl_obs (mL/min/kg)	$T_{1/2}$ (h)	PO투여 혈장 AUC (h*ng/ml)	경구 생체이용률F%
G1	D1	17.6	4.01	1722	38.2%
G2	2B	6.16	8.81	6302	50.2%

[1141]

[1142] 표 8의 PK결과로부터 볼 수 있듯이, 원숭이의 경우, 본 발명의 화합물은 대조 화합물 D1에 비해, 제거 속도가 더 느리고, 경구 노출량이 더 높으며, 경구 흡수가 더 좋은 장점을 가진다.

[1143] **약리학적 실험8: CT26 CDX 모델 마우스에서의 화합물의 약물 효능 연구**

[1144] 마우스 결장암 세포 CT26의 피하 동종이식 종양 모델을 구축하고, $2.5*10^5$개의 CT26세포를 매마리의 Balb/c마우스의 오른쪽 뒷다리 피하에 접종하되, 각 군에 8마리 종양을 가진 마우스로 나뉜다.

[1145] 제1 군(G1)은 용매 대조군(10% 프로필렌 글리콜/5% HS15/85% 글루코스)이다.

[1146] 제2 군(G2)은 대조 화합물D1 투여군이다.

[1147] 제3 군 내지 제5 군(G3-G5)은 화합물 2B 투여군이다.

[1148] 약물 투여량과 실험 방안은 표 9에 표시된 바와 같다.

표 9

군별	동물 수	피험물질	투여량 (mg/kg)	투여농도 (mg/ml)	투여부피 (ml/kg)	약물 투여 방식과 시간
G1	8	용매 대조군	(N/A)	(N/A)	10	PO, QD 0-21 일
G2	8	D1	75	7.5	10	PO, QD 0-21 일
G3	8	2B	25	2.5	10	PO, QD 0-21 일
G4	8		75	7.5	10	PO, QD 0-21 일
G5	8		75	7.5	10	PO, BID 0-21 일

[1149]

[1150] 비고: PO는 경구를 통해 위에 투여되는 것을 나타내고, QD는 하루에 1회씩 투여함을 나타내며, BID는 하루에 2회씩 투여함을 나타낸다.

[1151] 실험 기간, 매주에 2회씩 종양 사이즈와 마우스 체중을 측정하고, 매회 투여시 당일 동물 체중을 참조한다.

[1152] 종양 사이즈 측정 방법은, 버니어캘리퍼스로 종양의 길이(a)와 폭(b)을 측정하고, 종양 부피(Tumor volume, TV)의 계산 공식은: $TV=a*b^2/2$이다.

[1153] 투여한지 21일 후에, 각 투여군의 종양 성장 억제율(TGI), 결과는 표 10에 표시된 바와 같다.

표 10

군별	피험물질	TGI
G1	용매 대조군	/
G2	D1	38%
G3	2B	59%
G4		70%
G5		90%

[1154]

[1155] 표 10의 약물 효능 데이터로부터 볼 수 있듯이, 본 발명의 화합물은 대조 화합물 D1에 비해, TGI가 더 높고, 더 좋은 경구 약물 효능을 가진다.

[1156] 본 발명은 상기 실시 형태를 통해 전면적으로 설명되었지만, 다양한 변화와 수정이 있을 수 있고, 해당 변화와 수정은 본 출원이 속하는 분야의 통상적인 지식을 가진 자에게 있어서 자명한 것이고, 전부 다 본 발명에 첨부된 청구의 범위 내에 포괄된다는 점에 유의해야 한다.