(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0036853
(43) 공개일자 2025년03월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/22 (2006.01) *A61K 31/439* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 471/22* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 498/22 (2013.01)
A61K 31/439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7004082
(22) 출원일자(국제) 2023년06월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년02월07일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2023/103621
(87) 국제공개번호 WO 2024/016986
국제공개일자 2024년01월25일
(30) 우선권주장
PCT/CN2022/106998 2022년07월21일 중국(CN)
(뒷면에 계속)

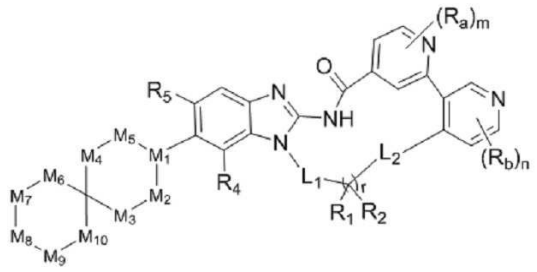
(71) 출원인
베타 파머수티컬 컴퍼니 리미티드
중국, 311100, 저장, 항저우, 유황, 씽종 로드 355
(72) 발명자
리우 시앙용
중국 100176 베이징 다씽 디스트릭트 놀쓰 디셍 로드 1 존 비 빌딩 29
푸 뱅
중국 100176 베이징 다씽 디스트릭트 놀쓰 디셍 로드 1 존 비 빌딩 29
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인태평양

전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 **거대고리 화합물 및 이의 약물 조성물과 응용**

(57) 요 약

본 발명은 거대고리류 함유 억제제, 조성물 및 이의 응용에 관한 것이고, 특히, 식(I)로 표시되는 화합물, 본 발명의 화합물을 함유하는 약물 조성물, 및 이의 EGFR 억제제로서 암 관련 질병을 치료함에서의 용도에 관한 것이다.



식 (I)

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 471/22 (2013.01)

(72) 발명자
치우 창용
중국 100176 베이징 다씽 디스트릭트 놀쓰 디셍 로드 1 존 비 빌딩 29
송 샤오동
중국 100176 베이징 다씽 디스트릭트 놀쓰 디셍 로드 1 존 비 빌딩 29
렌 웨이
중국 100176 베이징 다씽 디스트릭트 놀쓰 디셍 로드 1 존 비 빌딩 29
왕 이퀴안
중국 100176 베이징 다씽 디스트릭트 놀쓰 디셍 로드 1 존 비 빌딩 29
첸 지에
중국 100176 베이징 다씽 디스트릭트 놀쓰 디셍 로드 1 존 비 빌딩 29
바이 진룽
중국 100176 베이징 다씽 디스트릭트 놀쓰 디셍 로드 1 존 비 빌딩 29
쑨 윈
중국 100176 베이징 다씽 디스트릭트 놀쓰 디셍 로드 1 존 비 빌딩 29
장 젠
중국 100176 베이징 다씽 디스트릭트 놀쓰 디셍 로드 1 존 비 빌딩 29
장 춘후이
중국 100176 베이징 다씽 디스트릭트 놀쓰 디셍 로드 1 존 비 빌딩 29
리 인룽
중국 100176 베이징 다씽 디스트릭트 놀쓰 디셍 로드 1 존 비 빌딩 29
리우 리자
중국 100176 베이징 다씽 디스트릭트 놀쓰 디셍 로드 1 존 비 빌딩 29
구오 징
중국 100176 베이징 다씽 디스트릭트 놀쓰 디셍 로드 1 존 비 빌딩 29
란 홍
중국 100176 베이징 다씽 디스트릭트 놀쓰 디셍 로드 1 존 비 빌딩 29
딩 레밍
중국 311100 저장 항저우 유황 씽종 로드 355
왕 자빙
중국 100176 베이징 다씽 디스트릭트 놀쓰 디셍 로드 1 존 비 빌딩 29

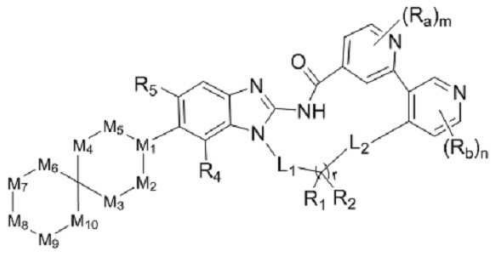
(30) 우선권주장
PCT/CN2022/122422 2022년09월29일 중국(CN)
PCT/CN2022/140964 2022년12월22일 중국(CN)
PCT/CN2023/095846 2023년05월23일 중국(CN)

명 세 서

청구범위

청구항 1

식(I)로 표시되는 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물에 있어서,



식 (I)

여기서,

L_1, L_2는 독립적으로 결합, $-CR_hR_i-$, $-NR_h-$ 또는 -O-로부터 선택되고;

각각의 R_a, R_b는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, CN, NO_2, $-OR_e$, $-SR_e$, $-S(O)R_e$, $-S(O)_2R_e$, $-NR_eR_f$, C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기 또는 C_{2-6}알키닐기로부터 선택되고; 여기서, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, R_e 및 R_f는 하나 이상의 중수소, 할로겐, CN, 옥소, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-OR_h$ 또는 $-NR_hR_i$로 임의로 치환되며;

각각의 R_1과 R_2는 동일하거나 상이하며, 독립적으로 Rh로부터 선택되고; 또는

R_1과 R_2는 이들에 연결된 원자와 함께 3-14원헤테로사이클릴기 또는 C_{3-14}카르보사이클릴기를 형성하며; 여기서, 상기 3-14원 헤테로사이클릴기 또는 C_{3-14}카르보사이클릴기는 하나 이상의 R_h로 임의로 치환되고;

M_1은 CR_c 또는 N로부터 선택되며;

M_3, M_4, M_7, M_8 및 M_9는 독립적으로 CR_cR_c 또는 NR_c로부터 선택되고;

M_2, M_5, M_6 및 M_{10}은 독립적으로 부재, CR_cR_c, $-CR_cR_c-CR_cR_c-$ 또는 NR_c로부터 선택되며;

R_4는 H, 중수소, 할로겐, $-NH_2$, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}할로겐화알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{2-6}할로겐화알키닐기, C_{1-6}알콕시기, C_{1-6}할로겐화알콕시기, C_{3-6}사이클로알킬기, C_{3-6}할로겐화사이클로알킬기 또는 시아노기이고;

R_5는 H, 중수소, 할로겐, $-NH_2$, $-N=S(O)ReR_f$, -OH, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{1-6}알콕시기, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, C_{3-8}사이클로알킬기, 3-8원 헤테로사이클릴기, C_{6-10}아릴기 또는 5-10원 헤테로아릴기이고; 여기서, 상기 $-NH_2$, $-N=S(O)ReR_f$, -OH, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{1-6}알콕시기, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, C_{3-8}사이클로알킬기, 3-8원 헤테로사이클릴기, C_{6-10}아릴기 및 5-10원 헤테로아릴기는 하나 이상의 R_h로 임의로 치환되며;

각각의 R_c는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, CN, NO_2, 옥소, C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-C_{0-6}$알킬렌-C_{6-14}아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌-5-14원 헤테로아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌-C_{3-14}카르보사

이클릴기, -C_{0-6}알킬렌-3-14원 헤테로사이클릴기, -OR_e, -NR_eR_f, -SR_e, -$C(O)R_e$, -$N(R_e)C(O)R_f$, -$C(O)NR_eR_f$, -$N(R_e)C(O)OR_f$, -$OC(O)NR_eR_f$, -$N(R_e)C(O)NR_fR_g$, -$S(O)R_e$, -$S(O)(=NR_e)R_f$, -$S(O)_2R_e$, -$S(O)NR_eR_f$, -$S(O)_2NR_eR_f$, -$N(R_e)S(O)R_f$, -$N(R_e)S(O)_2R_f$, -$C(O)OR_e$, -$OC(O)R_f$ 또는 -$OC(O)OR_g$로부터 선택되고; 여기서, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, -C_{0-6}알킬렌-C_{6-14}아릴기, -C_{0-6}알킬렌-5-14원 헤테로아릴기, -C_{0-6}알킬렌-C_{3-14}카르보사이클릴기, -C_{0-6}알킬렌-3-14원 헤테로사이클릴기, R_e, R_f 및 R_g는 하나 이상의 R_h, -OR_h, -NR_hR_i, -$C(O)OR_h$, -$OC(O)R_h$, -COR_h, -$C(O)NR_hR_i$로 임의로 치환되며;

R_e, R_f, R_g, R_h, R_i는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 할로겐, CN, OH, NH_2, -COOH, -$NH(C_{1-6}$알킬), -$N(C_{1-6}$알킬$)_2$, 옥소, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, -O-C_{3-14}사이클로알킬기, -O-C_{3-14}헤테로사이클릴기, -S-C_{3-14}헤테로사이클릴기, -S-C_{3-14}사이클로알킬기, -S-C_{1-6}알킬기, -$CONH_2$, -$CONH(C_{1-6}$알킬), -$CON(C_{1-6}$알킬$)_2$, -$CONH(C_{2-6}$알케닐), -$CON(C_{2-6}$알케닐$)_2$, -$CONH(C_{2-6}$알키닐), -$CON(C_{2-6}$알키닐$)_2$, -S(O)-C_{1-6}알킬기, -$S(O)_2$-C_{1-6}알킬기, -S(O)-C_{2-6}알케닐기, -$S(O)_2$-C_{2-6}알케닐기, -S(O)-C_{2-6}알키닐기, -$S(O)_2$-C_{2-6}알키닐기, -S(O)-C_{3-14}사이클로알킬기, -$S(O)_2$-C_{3-14}헤테로사이클릴기, -$S(O)NH_2$, -$S(O)NHC_{1-6}$알킬기, -$S(O)N(C_{1-6}$알킬$)_2$, -CHO, -C(O)-C_{1-6}알킬기, -C(O)-C_{2-6}알케닐기, -C_{0-6}알킬렌-C_{6-14}아릴기, -C_{0-6}알킬렌-5-14원 헤테로아릴기, -C_{0-6}알킬렌-C_{3-14}카르보사이클릴기 또는 -C_{0-6}알킬렌-3-14원 헤테로사이클릴기로부터 선택되고; 여기서, 상기 -$NH(C_{1-6}$알킬), -$N(C_{1-6}$알킬$)_2$, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, -O-C_{3-14}사이클로알킬기, -O-C_{3-14}헤테로사이클릴기, -S-C_{3-14}헤테로사이클릴기, -S-C_{3-14}사이클로알킬기, -S-C_{1-6}알킬기, -$CONH(C_{1-6}$알킬), -$CON(C_{1-6}$알킬$)_2$, -$CONH(C_{2-6}$알케닐), -$CON(C_{2-6}$알케닐$)_2$, -$CONH(C_{2-6}$알키닐), -$CON(C_{2-6}$알키닐$)_2$, -S(O)-C_{1-6}알킬기, -$S(O)_2$-C_{1-6}알킬기, -S(O)-C_{2-6}알케닐기, -$S(O)_2$-C_{2-6}알케닐기, -S(O)-C_{2-6}알키닐기, -$S(O)_2$-C_{2-6}알키닐기, -S(O)-C_{3-14}사이클로알킬기, -$S(O)_2$-C_{3-14}헤테로사이클릴기, -$S(O)NHC_{1-6}$알킬기, -$S(O)N(C_{1-6}$알킬$)_2$, -C(O)-C_{1-6}알킬기, -C(O)-C_{2-6}알케닐기, -C_{0-6}알킬렌-C_{6-14}아릴기, -C_{0-6}알킬렌-5-14원 헤테로아릴기, -C_{0-6}알킬렌-C_{3-14}사이클로알킬기 및 -C_{0-6}알킬렌-3-14원 헤테로사이클릴기는 하나 이상의 수소, 중수소, 할로겐, CN, OH, NH_2, -COOH, 옥소, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}할로겐화알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{2-6}할로겐화알키닐기, C_{1-6}알콕시기, C_{1-6}할로겐화알콕시기, -$NH(C_{1-6}$알킬), -$NH(C_{1-6}$할로겐화알킬), -$N(C_{1-6}$알킬$)_2$, -$N(C_{1-6}$할로겐화알킬$)_2$, -$N(C_{1-6}$알킬$)(C_{1-6}$할로겐화알킬), -S(O)-C_{1-6}알킬기, -$S(O)_2$-C_{1-6}알킬기, -S(O)-C_{2-6}알케닐기, -$S(O)_2$-C_{2-6}알케닐기, -S(O)-C_{2-6}알키닐기, -$S(O)_2$-C_{2-6}알키닐기, -S(O)-C_{3-14}사이클로알킬기, -$S(O)_2$-C_{3-14}헤테로사이클릴기, -$S(O)NHC_{1-6}$알킬기, -$S(O)N(C_{1-6}$알킬$)_2$, -$COO(C_{1-6}$알킬), -$COO(C_{1-6}$할로겐화알킬), -$CONH(C_{1-6}$알킬), -$CONH(C_{1-6}$할로겐화알킬), -$CON(C_{1-6}$알킬$)_2$, -$CON(C_{1-6}$할로겐화알킬$)_2$, -$CON(C_{1-6}$알킬$)(C_{1-6}$할로겐화알킬), -C_{0-6}알킬렌-$NHC(=O)C_{1-6}$알킬기, -C_{0-6}알킬렌-$NHC(=O)C_{1-6}$할로겐화알킬기, -C_{0-6}알킬렌-$NHC(=O)C_{2-6}$알케닐기, 치환 또는 미치환된 -C_{0-6}알킬렌-C_{3-14}카르보사이클릴기, 치환 또는 미치환된 -C_{0-6}알킬렌-3-14원 헤테로사이클릴기로 임의로 치환되며;

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

n은 0, 1, 2 또는 3이며; 또는

r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5인, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

L_1은 -CR_hR_i-로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

L_1은 $-CH_2-$로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 4

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서,

L_2는 결합 또는 -O-로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 5

청구항 1 내지 청구항 4 중 어느 한 항에 있어서,

R_1 또는 R_2는 독립적으로 H, C_{1-6}알킬기, 중수소화된 C_{1-6}알킬기, 하이드록시기, C_{1-6}할로겐화알킬기, 할로겐, $-NH_2$, C_{1-6}알콕시기 또는 C_{1-6}할로겐화알콕시기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

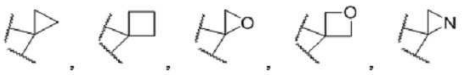
청구항 6

청구항 1 내지 청구항 5 중 어느 한 항에 있어서,

R_1 또는 R_2는 H 또는 C_{1-3}알킬기인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

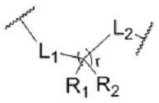
청구항 7

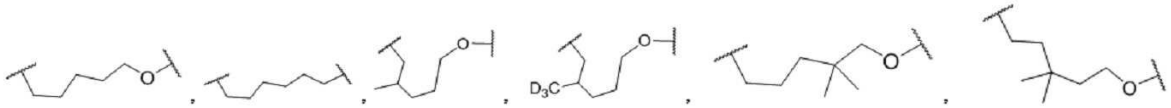
청구항 1 내지 청구항 4 중 어느 한 항에 있어서,

R_1과 R_2는 이들에 연결된 원자와 함께  또는 를 형성하는 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 8

청구항 1 내지 청구항 4 중 어느 한 항에 있어서,


는


또


는 인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 9

청구항 1 내지 청구항 8 중 어느 한 항에 있어서,

R_a는 H, 중수소, 할로겐, CN, OH, NH_2, C_{1-6}알킬기, 중수소화된 C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{1-6}알콕시기, C_{1-6}할로겐화알킬기 또는 -NH-C(O)-C_{1-6}알킬기인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 10

청구항 1 내지 청구항 9 중 어느 한 항에 있어서,

R_a는 H, 중수소, F, Cl, CN, NH_2, C_{1-3}알킬기, 중수소화된 C_{1-3}알킬기, C_{2-4}알키닐기, C_{1-3}알콕시기 또는 C_{1-3}할로겐화알킬기인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 11

청구항 1 내지 청구항 10 중 어느 한 항에 있어서,

R_a는 H 또는 CH_3인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 12

청구항 1 내지 청구항 11 중 어느 한 항에 있어서,

R_b는 H, 중수소, 할로겐, CN, OH, NH_2, C_{1-6}알킬기, 중수소화된 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{1-6}할로겐화알콕시기, -S-C_{1-6}알킬기, -S(=O)-CH_3, -S(=O)$_2$-C_{1-6}알킬기, -S(=O)$_2$-C_{3-6}사이클로알킬기 또는 -O-3-6원 헤테로사이클릴기인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 13

청구항 1 내지 청구항 12 중 어느 한 항에 있어서,

R_b는 H, 중수소, F, Cl, -OCH_3, C_{1-3}알킬기, CD_3, CF_3, CN, NH_2, -S-CH_3, -S(=O)-CH_3,  또는 인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 14

청구항 1 내지 청구항 13 중 어느 한 항에 있어서,

R_b는 H 또는 C_{1-3}알킬기이고; 바람직하게는, R_b는 H 또는 CH_3인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 15

청구항 1 내지 청구항 14 중 어느 한 항에 있어서,

R_4는 H인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 16

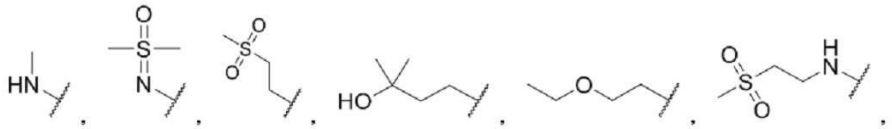
청구항 1 내지 청구항 15 중 어느 한 항에 있어서,

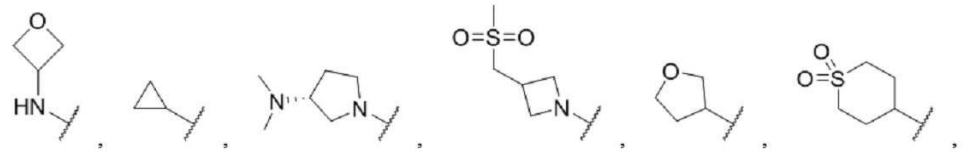
R_5는 H, 할로겐, C_{1-6}알킬기, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, C_{3-6}사이클로알킬기 또는 4-6원 헤테로사이클릴기이고; 여기서, 상기 C_{1-6}알킬기, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, C_{3-6}사이클로알킬기 및 4-6원 헤테로사이클릴기는 임의로 하나 이상의 OH, NH_2, 옥소, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬기, $-C_{1-6}$알킬기$-S(O)_2-C_{1-6}$알킬기, $-NH(C_{1-6}$알킬) 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$로 치환되는 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

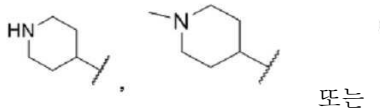
청구항 17

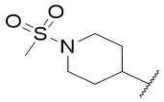
청구항 1 내지 청구항 16 중 어느 한 항에 있어서,

R_5는 H, F, Cl, CH_3, $-NH_2$,







또는  인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 18

청구항 1 내지 청구항 17 중 어느 한 항에 있어서,

R_5는 H인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 19

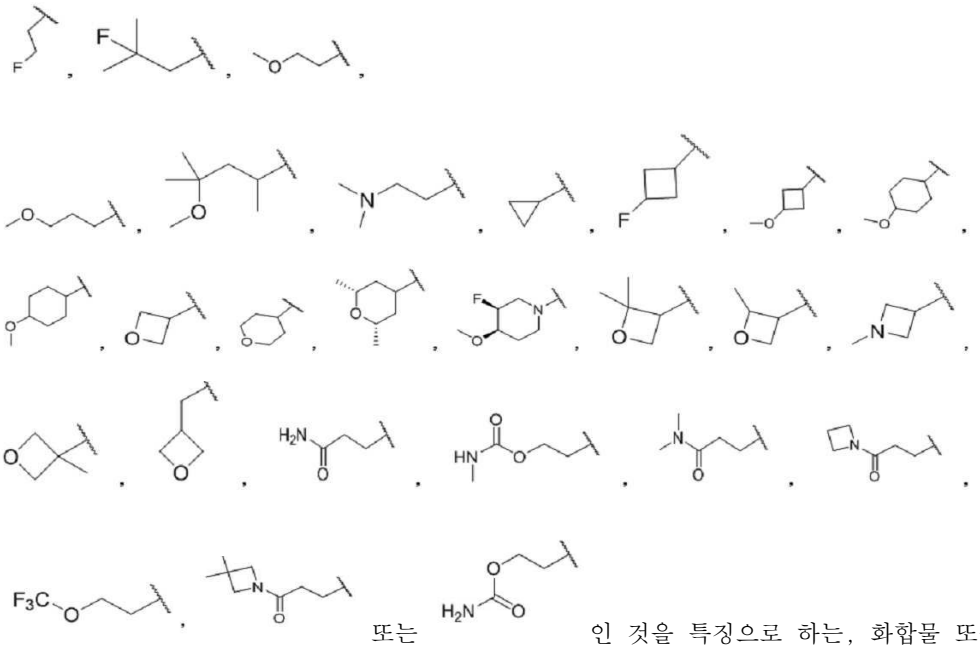
청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서,

R_c는 H, 중수소, 할로겐, NO_2, CN, OH, NH_2, C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{1-6}알콕시기, C_{1-6}할로겐화알킬기, C_{3-6}사이클로알킬기 또는 3-6원 헤테로사이클릴기이고; 여기서, 상기 -OH, NH_2, C_{1-6}알킬기, C_2-_6알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{1-6}알콕시기, C_{1-6}할로겐화알킬기, C_{3-6}사이클로알킬기, 및 3-6원 헤테로사이클릴기는 임의로 하나 이상의 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, NH_2, -COOH, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, C_{3-6}사이클로알킬기, 3-6원 헤테로사이클릴기, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-6}$알킬), $-CON(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-CONH(C_{2-6}$알케닐), $-CON(C_{2-6}$알케닐$)_2$, $-CONH(C_{2-6}$알키닐), $-CON(C_{2-6}$알키닐$)_2$, 치환 또는 미치환된 CO-3-6원 헤테로사이클릴기, $-O-C_{1-6}$할로겐화알킬기, $-OC(=O)NH_2$, $-OCONH(C_{1-6}$알킬) 또는 $-OCON(C_{1-6}$알킬$)_2$로 치환 가능하는 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 20

청구항 1 내지 청구항 19 중 어느 한 항에 있어서,

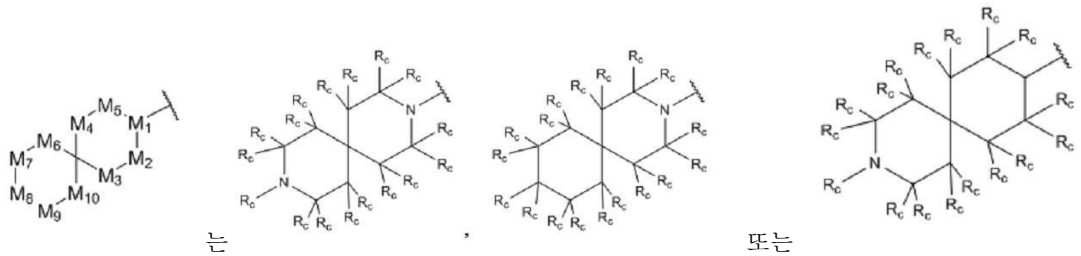
R_c는 H, 중수소, CH_3, CD_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, OH, F, Cl, NH_2,



또는 인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 21

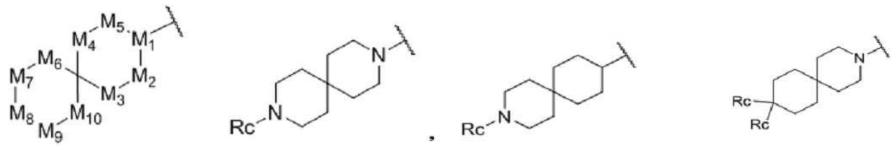
청구항 1 내지 청구항 20 중 어느 한 항에 있어서,



는 , 또는 인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 22

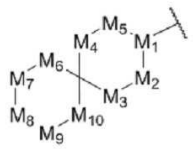
청구항 1 내지 청구항 21 중 어느 한 항에 있어서,



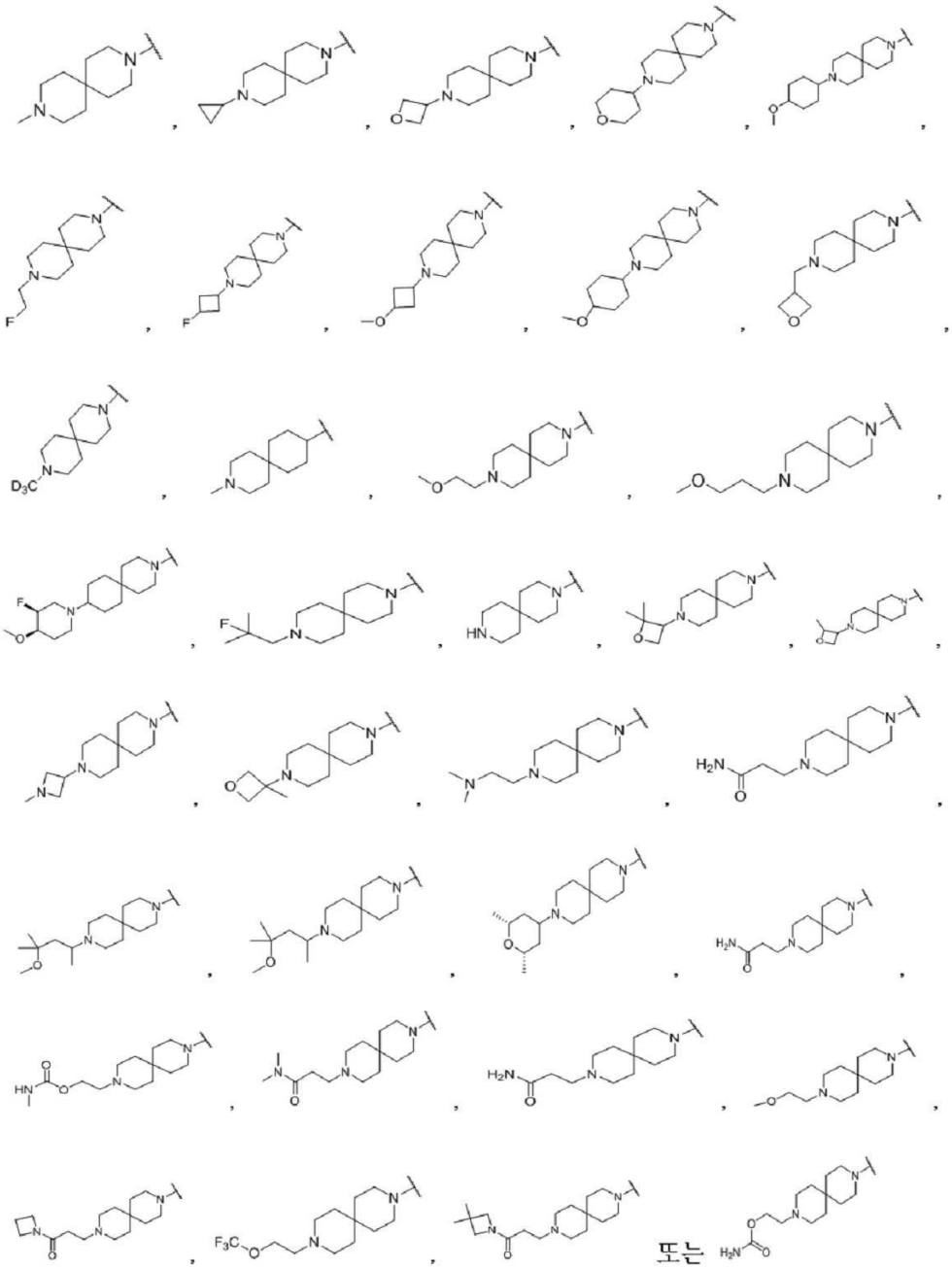
는 , 또는 인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 23

청구항 1 내지 청구항 22 중 어느 한 항에 있어서,



는



또는

인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 24

청구항 1 내지 청구항 23 중 어느 한 항에 있어서,

m은 0, 1 또는 2인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 25

청구항 1 내지 청구항 24 중 어느 한 항에 있어서,

n은 0, 1 또는 2인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 26

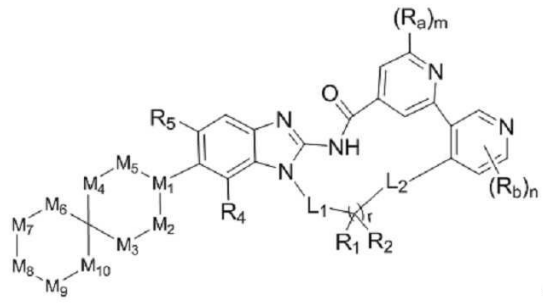
청구항 1 내지 청구항 25 중 어느 한 항에 있어서,

r은 2, 3 또는 4인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 27

청구항 1 내지 청구항 26 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식(I)의 화합물은 하기로 표시되는 식(II)의 화합물로부터 선택되고,



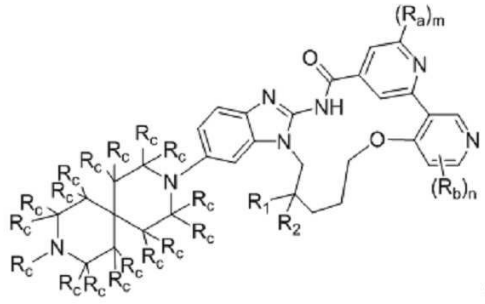
식 (II)

여기서, 식(II)의 화합물 중의 L_1, L_2, R_a, R_b, R_1, R_2, R_4, R_5, M_1, M_2, M_3, M_4, M_5, M_6, M_7, M_8, M_9, M_{10}, m, n 및 r의 정의는 청구항 1 내지 청구항 26 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 28

청구항 1 내지 청구항 26 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식(I)의 화합물은 하기로 표시되는 식(III)의 화합물로부터 선택되고,



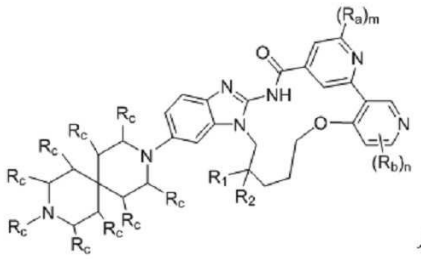
식 (III)

여기서, 식(III)의 화합물 중의 R_a, R_b, R_c, R_1, R_2, m 및 n의 정의는 청구항 1 내지 청구항 26 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 29

청구항 1 내지 청구항 26 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식(I)의 화합물은 하기로 표시되는 식(IV)의 화합물로부터 선택되고,



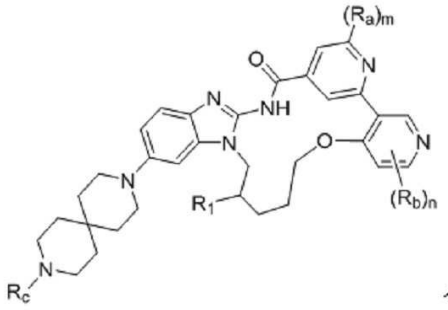
식 (IV)

여기서, 식(IV)의 화합물 중의 R_a, R_b, R_c, R_1, R_2, m 및 n의 정의는 청구항 1 내지 청구항 26 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 30

청구항 1 내지 청구항 26 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식(I)의 화합물은 하기로 표시되는 식(V)의 화합물로부터 선택되고,



식 (V)

여기서, 식(V)의 화합물 중의 R_a, R_b, R_c, R_1, m 및 n의 정의는 청구항 1 내지 청구항 26 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 31

청구항 1에 있어서,

상기 화합물은,

2^6-메틸-5^6-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

2^6-메틸-5^6-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-2^6,7-디메틸-5^6-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-2^6,7-디메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^5-플루오로-2^6,7-디메틸-5^6-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조

[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^{5}-플루오로-2^{6},7-디메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

2^{6},9,9-트리메틸-5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^{5}-((디메틸(옥소)-1^{6}설파닐리덴)아미노)-2^{6},7-디메틸5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥소-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-1^{6}-플루오로-2^{6},7-디메틸5^{6}-(3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-1^{6}-플루오로-2^{6},7-디메틸-5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-2^{6},5^{5},7-트리메틸-5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-2^{6},5^{5},7-트리메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

2^{6},5^{5}-디메틸-5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

5^{5}-플루오로-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

5^{6}-(9-((3S,4R)-3-플루오로-4-메톡시피페리딘-1-일)-3-아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-1^{6},5^{5}-디플루오로-5^{6}-(9-(3-메톡시프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

1^{6}-플루오로-5^{6}-(9-(3-메톡시프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

3-(9-(2^{6}-메틸-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-5^{6}-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로판아미드;

(R)-2^{6},7-디메틸5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{5}-((2-(메틸술포닐)에틸)아미노)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-2^{6},7-디메틸5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{5}-(메틸아미노)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-7-메틸-2^{6}-(메틸-d_3)5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-1^{6}-플루오로-5^{6}-(9-(2-메톡시에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

1^{6},2^{6}-디메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미

다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

1^{2},2^{6}-디메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

1^{2}-플루오로-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

1^{2}-플루오로-1^{5},2^{6}-디메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]-1^{6}-(트리플루오로메틸)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

1^{5},2^{6}-디메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

1^{6}-아미노-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

1^{6}-플루오로-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

1^{6}-클로로-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

1^{5}-플루오로-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

1^{6}-메톡시-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

1^{5}-메톡시-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-1^{2}-카르보니트릴;

2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-1^{6}-카르보니트릴;

2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-1^{5}-카르보니트릴;

2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-1^{5}-(옥세탄-3-일옥시)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

1^{5}-플루오로-1^{6}-메톡시-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^{6}-(9-(3-메톡시사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-2^{6},7-디메틸-5^{6}-(9-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-

5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^{6}-(9-(2-플루오로에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^{6}-(9-(3-플루오로사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^{6}-(9-(4-메톡시사이클로헥실)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^{6}-(9-사이클로프로필-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^{5}-플루오로-5^{6}-(9-(3-메톡시사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^{5}-플루오로-5^{6}-(9-(2-플루오로에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^{5}-플루오로-2^{6},7-디메틸-5^{6}-(9-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^{5}-플루오로-5^{6}-(9-(4-메톡시사이클로헥실)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^{6}-(9-사이클로프로필-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{5}-플루오로-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^{6}-(9-(3-메톡시사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},5^{5},7-트리메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥사테트라사이클로-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

2^{6}-메틸-5-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-10-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나데카펜-3-온;

5^{6}-(9-(3-메톡시사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

5^{6}-(9-(3-플루오로사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},5^{5}-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

5^{6}-(9-사이클로프로필-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},5^{5}-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

5^{6}-(9-(3-메톡시사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},5^{5}-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

2^{6},5^{5}-디메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일메틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

5^{6}-(9-(2-플루오로에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},5^{5}-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조

[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

5^{6}-(9-(2-플루오로에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},5^{5}-디메틸-5^{1}H-12-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로도데카펜-3-온;

5^{5}-플루오로-5^{6}-(9-(2-플루오로에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

5^{5}-플루오로-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일메틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

5^{5}-플루오로-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-51H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

5^{5}-플루오로-5^{6}-(9-(3-플루오로사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

5_{6}-(9-사이클로프로필-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{5}-플루오로-2_{6}-메틸-5_{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-2^{6},7-비스(메틸-d_3)-5^{6}-(9-(메틸-d_3)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(메틸-d_3)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^{5}-플루오로-2^{6},7-디메틸-5^{6}-(9-(메틸-d_3)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

5^{5}-플루오로-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(메틸-d_3)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

2^{6},5^{5}-디메틸-5^{6}-(9-(메틸-d_3)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-2^{6},5^{5},7-트리메틸-5^{6}-(9-(메틸-d_3)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

2^{6}-메틸-5^{6}-(3-메틸-3-아자스피로[5.5]운데칸-9-일)-5^{1}H-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

5^{6}-(9-(2-메톡시에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^{6}-(9-(3-메톡시프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

5^{6}-(9-(2-메톡시에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

5^{6}-(9-(3-메톡시프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^{6}-(9-(3-메톡시프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

5^{6}-(9-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^{5}-아미노-2^{6},7-디메틸-5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-1^{6}-플루오로-5^{6}-(9-(2-플루오로에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-1^{6}-플루오로-2^{6},7-디메틸5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(7R)-5^{6}-(9-(2,2-디메틸옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(7R)-2^{6},7-디메틸5^{6}-(9-(2-메틸옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온

(R)-2^{6},7-디메틸5^{6}-(9-(1-메틸아제티딘-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-2^{6},7-디메틸5^{6}-(9-(3-메틸옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^{5}-플루오로-5^{6}-(9-(3-메톡시프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

5^{6}-(9-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(7R)-5^{6}-(9-(4-메톡시-4-메틸펜탄-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

5^{6}-(9-사이클로프로필-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

5^{6}-(9-(4-메톡시-4-메틸펜탄-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

5^{6}-(9-((2R,6S)-2,6-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

5^{5}-클로로-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^{5}-클로로-2^{6},7-디메틸-5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

6'-메틸-6'-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)스피로[사이클로프로판-1,7'-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜]-3'-온;

2^{6},8,8-트리메틸5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-

1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-3-(9-(2^{6},7-디메틸-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-5-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로판아미드;

(R)-2^{6},7-디메틸-5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{5}-(옥세탄-3-일아미노)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-2-(9-(16-플루오로-2^{6},7-디메틸-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-5^{6}-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)에틸메틸카바메이트;

(R)-3-(9-(2^{6},7-디메틸-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-5^{6}-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-N, N-디메틸프로판아미드;

(R)-3-(9-(1^{6},5^{5}-디플루오로-2^{6},7-디메틸-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-5^{6}-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로판아미드;

(R)-1^{6},5^{5}-디플루오로-5^{6}-(9-(2-메톡시에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-3-(9-(1^{6}-플루오로-2^{6},7-디메틸-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-5^{6}-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-N, N-디메틸프로판아미드;

(R)-2^{6},7-디메틸5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-1^{6}-카르보니트릴;

(R)-5^{6}-(9-(3-(아제티딘-1-일)-3-옥소프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^{6}-(9-(3-(아제티딘-1-일)-3-옥소프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-1^{6}-플루오로-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-2^{6},7-디메틸5^{6}-(9-(2-(트리플루오로메톡시)에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-1^{6}-플루오로-2^{6},7-디메틸5^{6}-(9-(2-(트리플루오로메톡시)에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

(R)-5^{6}-(9-(3-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)-3-옥소프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온; 또는

(R)-2-(9-(2^{6},7-디메틸-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-5^{6}-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)에틸 카바메이트로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물.

청구항 32

약물 조성물에 있어서,

치료적 유효량의 적어도 1종의 청구항 1 내지 청구항 31 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 보조료를 포함하는 것을 특징으로 하는, 약물 조성물.

청구항 33

청구항 1 내지 청구항 31 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물 또는 청구항 32에 따른 약물 조성물의 항종양 약물 제조에서의 응용에 있어서, 상기 항종양 약물은 바람직하게는 하기 병증: 두경부암, 흑색종, 방광암, 식도암, 역형성 대세포 림프종, 신세포암, 유방암, 결장직장암, 난소암, 자궁경부암, 췌장암, 신경교종, 교모세포종, 전립선암, 백혈병, 림프종, 비호치킨성 림프종, 위암, 폐암, 간세포암, 위장관 간질 종양, 갑상선암, 담관암, 자궁내막암, 다발성 골수종 또는 중피종에 응용되는 것을 특징으로 하는, 응용.

청구항 34

청구항 33에 있어서,

상기 종양이 EGFR 유전자 돌연변이를 가진 악성 종양이고, 상기 EGFR 유전자 돌연변이는 바람직하게는, EGFR Del19 유전자 돌연변이, EGFR L858R 유전자 돌연변이, EGFR T790M 유전자 돌연변이 및 EGFR C797S 유전자 돌연변이로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는, 응용.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 의약품 분야에 속한 것이고, 상세하게는 거대고리 화합물 및 이의 약물 조성물과 응용에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 표피 성장 인자 수용체(EGFR)는 티로신 키나아제 수용체의 ErbB 패밀리에 속하는 막관통 당단백질이다. EGFR의 활성화는 수용체 티로신 키나아제의 자가 인산화를 초래하고, 세포 증식, 분화 및 생존을 조절하는데 참여하는 하류 신호 전달 경로의 케스케이드 반응을 개시한다. EGFR는 수용체의 과도 발현, 돌연변이, 리간드 의존성 수용체 이중화, 리간드 비의존성 활성화 등과 같은 여러가지 메커니즘에 의해 비상적으로 활성화되고, 다양한 인간 암의 진행과 연관이 있다.

[0003] 암 분야에서, 폐암은 발병률과 사망률의 증가 속도가 가장 빠르고, 인류의 건강과 생명에 대한 위협이 가장 큰 악성 종양 중의 하나이며, 따라서, 폐암에 대처하는 치료 수단은 항종양 약물 면의 연구 중점 중의 하나이다. 여기서, 표피 성장 인자 수용체(EGFR)가 주요한 폐암 구동 인자(돌연변이 점유율이 20%를 초과하고, 아시아권에서 경향이 높다)이기에, EGFR 억제제를 개발하는 것은 폐암 환자에 대하여 표적 치료를 실행할 수 있어, 약물 연구자들의 많은 관심을 받고 있다.

[0004] 여기서, 비소세포성폐암(NSCLC)에서, EGFR 돌연변이가 약 12-47%를 차지하고, 그 중 가장 흔한 두가지 돌연변이가 19번 엑손의 결실 돌연변이(del19)와 21번 엑손의 점 돌연변이(주로 L858R임)이다. 이로 인한 표피 성장 인자 수용체(EGFR)의 리간드에 의존하지 않는 비증상적인 활성화는 종양 세포의 증식을 촉진할 수 있는데, 이 또한 EGFR 억제제 개발의 과학적 근거이다. 임상에서 사용되는 1세대(제피티닙(Gefitinib)"Iressa®", 엘로티닙(Erlotinib)"Tarceva®", 및 이코티닙(icotinib)"Conmana®"), 2세대(아파티닙(Afatinib)"Gilotrif®", 다코미티닙(Dacomitinib)"VIZIMPRO®" 및 네라티닙(Neratinib)"Nerlynx®") 및 3세대(오시머티닙(osimertinib), AZD9291) EGFR 억제제는 두가지 돌연변이의 NSCLC종양에 대한 객관적 응답률이 약 60-85%이다. 그러나, 이러한 응답은 평생 지속되는 것이 아니고, 일반적으로 1세대 또는 2세대 EGFR 억제제를 복용한 후 9.2 내지 14.7월째 되면, 환자에 따라 어느 정도의 약물 내성이 나타날 수 있다. 이러한 약물 내성 돌연변이 중의 약 50-70%는 EGFR의 게이트키퍼(gatekeeper) T790M에서 발생된다. 상기 돌연변이는 EGFR의 입체 구조의 변화를 일으킬 수 있고, EGFR의 ATP에 대한 친화력을 향상시켜 억제제와 EGFR와의 결합력을 약화시킬 수 있다. 2세대 EGFR 억제제 아파티닙은 생체 외에서 EGFR-T790M 돌연변이에 대해 억제 활성을 가지고 있지만, 임상 응용에서 T790M 돌연변이에 의해 발생되는 약물 내성을 아직도 극복하지 못하고 있다. 또한, 1세대와 2세대의 EGFR 억제제는 모두가 야생형 EGFR에 대한 억제를 배제하기 어려워, 의미있는 피부 독성(예를 들면, 여드름모양 피부발진과 같은 것)을 유발한다. 이러한 상황은 3세대 억제제 오시머티닙이 나타나고서야 해결되었다.

[0005] 오시머티닙은 T790M 돌연변이의 문제를 해결하였지만, 임상 관찰에 의하면, 오시머티닙 2차 라인 치료에서 EGFRT790M 양성인 NSCLC 환자에게, 약물 복용한지 10개월 후에 약물 내성 현상이 일어나고, 그 중 20-40%가

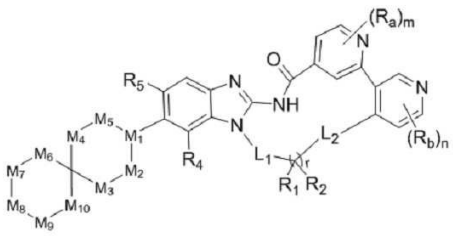
C797S 돌연변이(즉, del19/T790M/C797S 또는 L858R/T790M/C797S의 시스 또는 트랜스형 3가지 돌연변이를 포함함)이다. 아울러, 오시머티닙은 EGFR 민감형 돌연변이(del19 또는 L858R)에 대해서도 양호한 효과가 있고, 1차 라인(first-line) 적응증이 승인되었으며, 사용한지 약 19개월이 되면 약물 내성 돌연변이가 발생하고, 그 중의 7%가 C797S 이중돌연변이, 즉, del19/C797S 또는 L858R/C797S이다.

[0006] 현재, EGFR 억제제는, 총 3개 세대의 약물이 승인받아 출시되었는데, 1차 라인, 2차 라인 적응증이 승인됨에 따라 임상에서 늘리 응용되고 있지만, 종종 일정 기간 약물 투여 후 약물 내성 문제가 발생하여, 환자의 유효 생존 기간이 크게 개선되지 않았다. 따라서, 차세대 EGFR 억제제의 개발하여 더 많은 임상 요구를 만족하는 것이 시급히 필요하다.

발명의 내용

[0007] 상술한 문제를 해결하기 위해, 본 발명은 거대고리 화합물을 제공하는 바, 상기 거대고리 화합물은 EGFR의 여러 가지 다른 돌연변이에 대한 억제제로서, 암 치료에 적용된다.

[0008] 본 발명에서 제공되는 거대고리 화합물은 식(I)로 표시되는 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물이고,



식 (I)

[0009]

[0010] 여기서,

[0011] L_1, L_2는 독립적으로 결합, $-CR_hR_i-$, $-NR_h-$ 또는 -O-로부터 선택되고;

[0012] 각각의 R_a, R_b는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, CN, NO_2, $-OR_e$, $-SR_e$, $-S(O)R_e$, $-S(O)_2R_e$, $-NR_eR_f$, C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기 또는 C_{2-6}알키닐기로부터 선택되고; 여기서, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, R_e 및 R_f는 하나 이상의 중수소, 할로겐, CN, 옥소, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-OR_h$ 또는 $-NR_hR_i$로 임의로 치환되며;

[0013] 각각의 R_1과 R_2는 동일하거나 상이하며, 독립적으로 Rh로부터 선택되고; 또는

[0014] R_1과 R_2는 이들에 연결된 원자와 함께 3-14원 헤테로사이클릴기 또는 C_{3-14}카르보사이클릴기를 형성하며; 여기서, 상기 3-14원 헤테로사이클릴기 또는 C_{3-14}카르보사이클릴기는 하나 이상의 R_h로 임의로 치환되고;

[0015] M_1은 CR_c 또는 N로부터 선택되며;

[0016] M_3, M_4, M_7, M_8 및 M_9는 독립적으로 CR_cR_c 또는 NR_c로부터 선택되고;

[0017] M_2, M_5, M_6 및 M_{10}은 독립적으로 부재, CR_cR_c, $-CR_cR_c-CR_cR_c-$ 또는 NR_c로부터 선택되며;

[0018] R_4는 H, 중수소, 할로겐, $-NH_2$, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}할로겐화알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{2-6}할로겐화알키닐기, C_{1-6}알콕시기, C_{1-6}할로겐화알콕시기, C_{3-6}사이클로알킬기, C_{3-6}할로겐화사이클로알킬기 또는 시아노기이고;

[0019] R_5는 H, 중수소, 할로겐, $-NH_2$, $-N=S(O)R_eR_f$, -OH, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{1-6}알콕시기, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, C_{3-8}사이클로알킬기, 3-8원 헤테로사이클릴기, C_{6-10}아릴기 또는 5-

10원 헤테로아릴기이고; 여기서, 상기 $-NH_2$, $-N=S(O)R_eR_f$, -OH, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{1-6}알콕시기, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, C_{3-8}사이클로알킬기, 3-8원 헤테로사이클릴기, C_{6-10}아릴기 및 5-10원 헤테로아릴기는 하나 이상의 R_h로 임의로 치환된다.

[0020] 각각의 R_e는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, CN, NO_2, 옥소, C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-C_{0-6}$알킬렌-C_{6-14}아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌-5-14원 헤테로아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌-C_{3-14}카르보사이클릴기, $-C_{0-6}$알킬렌-3-14원 헤테로사이클릴기, $-OR_e$, $-NR_eR_f$, $-SR_e$, $-C(O)R_e$, $-N(R_e)C(O)R_f$, $-C(O)NR_eR_f$, $-N(R_e)C(O)OR_f$, $-OC(O)NR_eR_f$, $-N(R_e)C(O)NR_fR_g$, $-S(O)R_e$, $-S(O)(=NR_e)R_f$, $-S(O)_2R_e$, $-S(O)NR_eR_f$, $-S(O)_2NR_eR_f$, $-N(R_e)S(O)R_f$, $-N(R_e)S(O)_2R_f$, $-C(O)OR_e$, $-OC(O)R_f$ 또는 $-OC(O)OR_g$로부터 선택되고; 여기서, 상기 C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-C_{0-6}$알킬렌-C_{6-14}아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌-5-14원 헤테로아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌-C_{3-14}카르보사이클릴기, $-C_{0-6}$알킬렌-3-14원 헤테로사이클릴기, R_e, R_f 및 R_g는 하나 이상의 R_h, $-OR_h$, $-NR_hR_i$, $-C(O)OR_h$, $-OC(O)R_h$, $-COR_h$ 또는 $-C(O)NR_hR_i$로 임의로 치환되며;

[0021] R_e, R_f, R_g, R_h, R_i는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 할로겐, CN, OH, $-NH_2$, -COOH, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, 옥소, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-O-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-O-C_{3-14}$헤테로사이클릴기, $-S-C_{3-14}$헤테로사이클릴기, $-S-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-S-C_{1-6}$알킬기, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-6}$알킬), $-CON(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-CONH(C_{2-6}$알케닐), $-CON(C_{2-6}$알케닐$)_2$, $-CONH(C_{2-6}$알키닐), $-CON(C_{2-6}$알키닐$)_2$, $-S(O)-C_{1-6}$알킬기, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬기, $-S(O)-C_{2-6}$알케닐기, $-S(O)_2-C_{2-6}$알케닐기, $-S(O)-C_{2-6}$알키닐기, $-S(O)_2-C_{2-6}$알키닐기, $-S(O)-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-S(O)_2-C_{3-14}$헤테로사이클릴기, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NHC_{1-6}$알킬기, $-S(O)N(C_{1-6}$알킬$)_2$, -CHO, $-C(O)-C_{1-6}$알킬기, $-C(O)-C_{2-6}$알케닐기, $-C_{0-6}$알킬렌-C_{6-14}아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌-5-14원 헤테로아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌-C_{3-14}카르보사이클릴기 또는 $-C_{0-6}$알킬렌-3-14원 헤테로사이클릴기로부터 선택되고; 여기서, 상기 $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, $-O-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-O-C_{3-14}$헤테로사이클릴기, $-S-C_{3-14}$헤테로사이클릴기, $-S-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-S-C_{1-6}$알킬기, $-CONH(C_{1-6}$알킬), $-CON(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-CONH(C_{2-6}$알케닐), $-CON(C_{2-6}$알케닐$)_2$, $-CONH(C_{2-6}$알키닐), $-CON(C_{2-6}$알키닐$)_2$, $-S(O)-C_{1-6}$알킬기, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬기, $-S(O)-C_{2-6}$알케닐기, $-S(O)_2-C_{2-6}$알케닐기, $-S(O)-C_{2-6}$알키닐기, $-S(O)_2-C_{2-6}$알키닐기, $-S(O)-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-S(O)_2-C_{3-14}$헤테로사이클릴기, $-S(O)NHC_{1-6}$알킬기, $-S(O)N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-C(O)-C_{1-6}$알킬기, $-C(O)-C_{2-6}$알케닐기, $-C_0-_6$알킬렌-C_{6-14}아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌-5-14원 헤테로아릴기, $-C_{0-6}$알킬렌-C_{3-14}사이클로알킬기, 및 $-C_{0-6}$알킬렌-3-14원 헤테로사이클릴기는 하나 이상의 수소, 중수소, 할로겐, CN, OH, $-NH_2$, -COOH, 옥소, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}할로겐화알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{2-6}할로겐화알키닐기, C_{1-6}알콕시기, C_{1-6}할로겐화알콕시기, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-NH(C_{1-6}$할로겐화알킬), $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-N(C_{1-6}$할로겐화알킬$)_2$, $-N(C_{1-6}$알킬$)(C_{1-6}$할로겐화알킬), $-S(O)-C_{1-6}$알킬기, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬기, $-S(O)-C_{2-6}$알케닐기, $-S(O)_2-C_{2-6}$알케닐기, $-S(O)-C_{2-6}$알키닐기, $-S(O)_2-C_{2-6}$알키닐기, $-S(O)-C_{3-14}$사이클로알킬기, $-S(O)_2-C_{3-14}$헤테로사이클릴기, $-S(O)NHC_{1-6}$알킬기, $-S(O)N(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-COO(C_{1-6}$알킬), $-COO(C_{1-6}$할로겐화알킬), $-CONH(C_{1-6}$알킬), $-CONH(C_{1-6}$할로겐화알킬), $-CON(C_{1-6}$알킬$)_2$, $-CON(C_{1-6}$할로겐화알킬$)_2$, $-CON(C_{1-6}$알킬$)(C_{1-6}$할로겐화알킬), $-C_{0-6}$알킬렌-$NHC(=O)C_{1-6}$알킬기, $-C_{0-6}$알킬렌-$NHC(=O)C_{1-6}$할로겐화알킬기, $-C_{0-6}$알킬렌-$NHC(=O)C_{2-6}$알케닐기, 치환 또는 미치환된 $-C_{0-6}$알킬렌-C_{3-14}카르보사이클릴기, 또는 치환 또는 미치환된 $-C_{0-6}$알킬렌-3-14원 헤테로사이클릴기로 임의로 치환되며;

[0022] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0023] n은 0, 1, 2 또는 3이며; 또는

[0024] r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0025] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 L_1은 $-CR_hR_i-$로부터 선택된다.

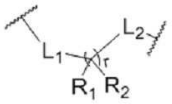
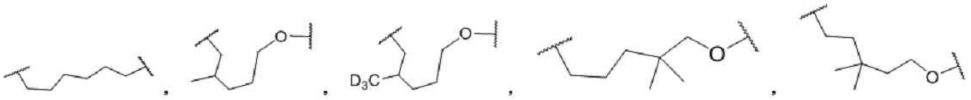
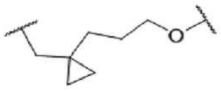
[0026] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 L_1은 $-CH_2-$로부터 선택된다.

[0027] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 L_2는 결합 또는 -O-이다.

[0028] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 R_1 또는 R_2는 독립적으로 H, C_{1-6}알킬기, 중수소화된 C_{1-6}알킬기, 하이드록시기, C_{1-6}할로겐화알킬기, 할로겐, $-NH_2$, C_{1-6}알콕시기 또는 C_{1-6}할로겐화알콕시기로부터 선택된다.

[0029] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 R_1 또는 R_2는 H 또는 C_{1-3}알킬기이다.

[0030] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 R_1과 R_2는 이들에 연결된 원자와 함께 , 또는 를 형성한다.

[0031] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 는 , , 또는 이다.

[0032] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 R_a는 H, 중수소, 할로겐, CN, OH, $-NH_2$, C_{1-6}알킬기, 중수소화된 C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{1-6}알콕시기, C_{1-6}할로겐화알킬기 또는 $-NH-C(O)-C_{1-6}$알킬기이다.

[0033] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 R_a는 H, 중수소, F, Cl, CN, $-NH_2$, C_{1-3}알킬기, 중수소화된 C_{1-3}알킬기, C_{2-4}알키닐기, C_{1-3}알콕시기 또는 C_{1-3}할로겐화알킬기이다.

[0034] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 R_a는 H 또는 CH_3이다.

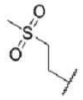
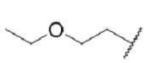
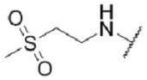
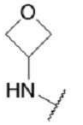
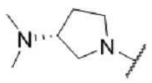
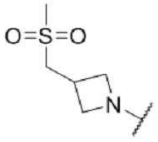
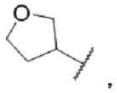
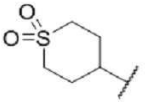
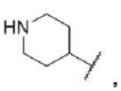
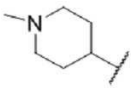
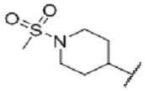
[0035] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 R_b는 H, 중수소, 할로겐, CN, OH, $-NH_2$, C_{1-6}알킬기, 중수소화된 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{1-6}할로겐화알콕시기, $-S-C_{1-6}$알킬기, $-S(=O)-CH_3$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$알킬기, $-S(=O)_2-C_{3-6}$사이클로알킬기 또는 -O-3-6원 헤테로사이클릴기이다.

[0036] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 R_b는 H, 중수소, F, Cl, $-OCH_3$, C_{1-3}알킬기, CD_3, CF_3, CN, $-NH_2$, $-S-CH_3$, $-S(=O)-CH_3$, 또는 이다.

[0037] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 R_b는 H 또는 C_{1-3}알킬기이고; 바람직하게는, R_b는 H 또는 CH_3이다.

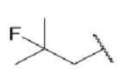
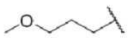
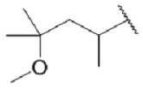
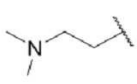
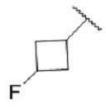
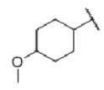
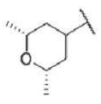
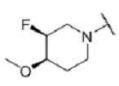
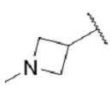
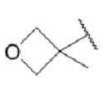
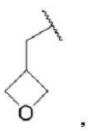
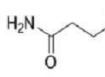
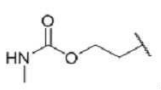
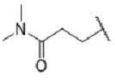
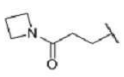
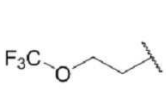
[0038] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 R_4는 H이다.

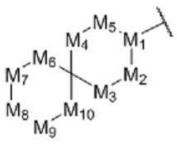
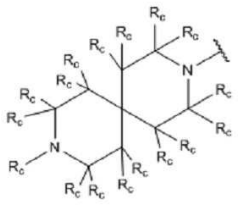
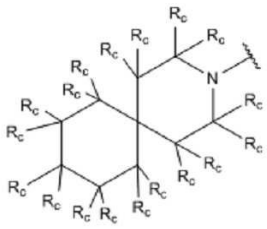
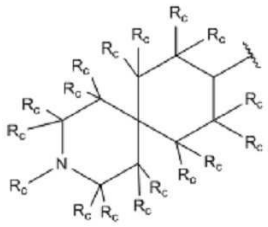
[0039] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 R_5는 H, 할로겐, C_{1-6}알킬기, NH_2, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, C_{3-6}사이클로알킬기 또는 4-6원 헤테로사이클릴기이고; 여기서, 상기 C_{1-6}알킬기, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, C_{3-6}사이클로알킬기, 및 4-6원 헤테로사이클릴기는 하나 이상의 OH, $-NH_2$, 옥소, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, $-S(O)_2-C_{1-6}$알킬기, $-C_{1-6}$알킬기$-S(O)_2-C_{1-6}$알킬기, $-NH(C_{1-6}$알킬) 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$로 임의로 치환된다.

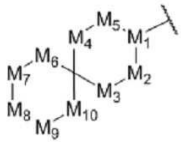
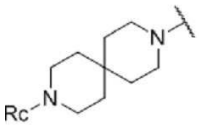
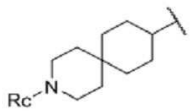
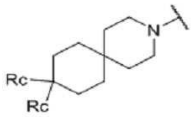
[0040] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 R_5는 H, F, Cl, CH_3, $-NH_2$, , , , , , , , , , , , , , , 또는 이다.

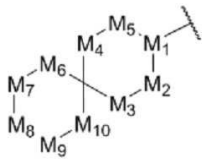
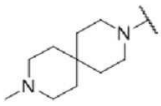
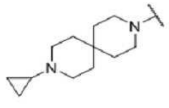
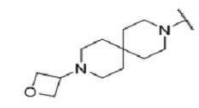
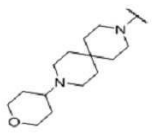
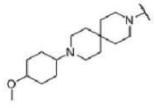
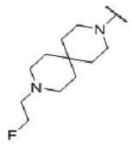
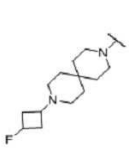
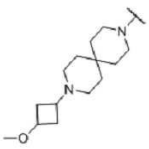
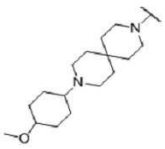
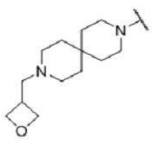
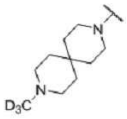
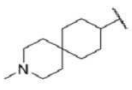
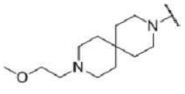
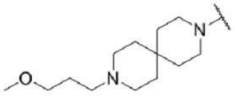
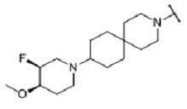
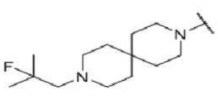
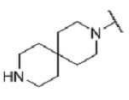
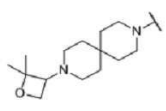
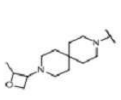
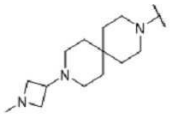
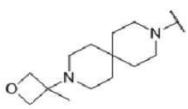
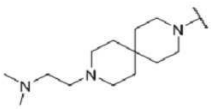
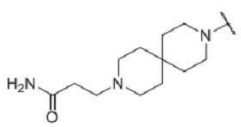
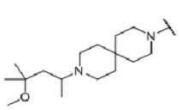
[0041] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 R_5는 H이다.

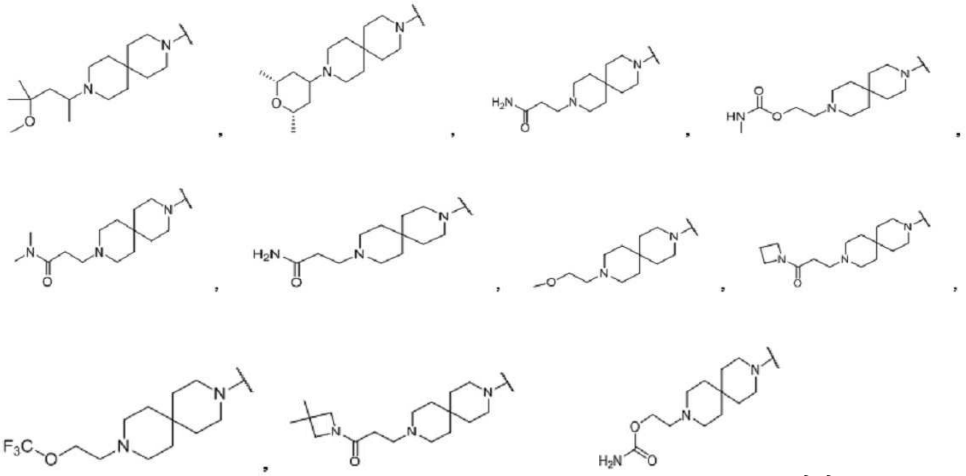
[0042] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 R_c는 H, 중수소, 할로겐, NO_2, CN, OH, $-NH_2$, C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{1-6}알콕시기, C_{1-6}할로겐화알킬기, C_{3-6}사이클로알킬기 또는 3-6원 헤테로사이클릴기이고; 여기서, 상기 OH, $-NH_2$, C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-6}알키닐기, C_{1-6}알콕시기, C_{1-6}할로겐화알킬기, C_{3-6}사이클로알킬기, 및 3-6원 헤테로사이클릴기는 하나 이상의 할로겐, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, $-NH_2$, -COOH, $-NH(C_{1-6}$알킬), $-N(C_{1-6}$알킬)$_2$, C_{3-6}사이클로알킬기, 3-6원 헤테로사이클릴기, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-6}$알킬), $-CON(C_{1-6}$알킬)$_2$, $-CONH(C_{2-6}$알케닐), $-CON(C_{2-6}$알케닐)$_2$, $-CONH(C_{2-6}$알키닐), $-CON(C_{2-6}$알키닐)$_2$, 치환 또는 미치환된 -CO-3-6원 헤테로사이클릴기, $-O-C_{1-6}$할로겐화알킬기, $-OC(=O)NH_2$, $-OCONH(C_{1-6}$알킬) 또는 $-OCON(C_{1-6}$알킬)$_2$로 임의로 치환될 수 있다.

[0043] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 R_c는 H, 중수소, CH_3, CD_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, OH, F, Cl, $-NH_2$, , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , 또는 이다.

[0044] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의  는, ,  또는  이다.

[0045] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의  는, ,  또는  이다.

[0046] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의  는, , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , .



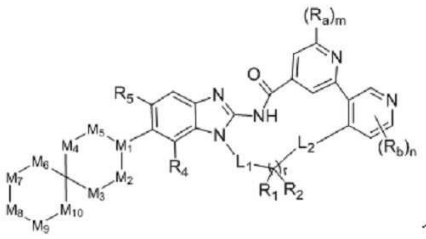
또는 이다.

[0047] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 m은 0, 1 또는 2이다.

[0048] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 n은 0, 1 또는 2이다.

[0049] 일부 실시형태에서, 식(I) 중의 r은 2, 3 또는 4이다.

[0050] 일부 실시형태에서, 상기 식(I)의 화합물은 하기로 표시되는 식(II)의 화합물로부터 선택되고,

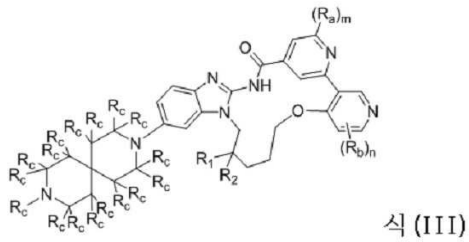


식 (II)

[0051]

[0052] 여기서, 식(II)의 화합물 중의 L_1, L_2, R_a, R_b, R_1, R_2, R_4, R_5, M_1, M_2, M_3, M_4, M_5, M_6, M_7, M_8, M_9, M_{10}, m, n 및 r의 정의는 상기 식(I)에서 정의된 바와 같다.

[0053] 일부 실시형태에서, 상기 식(I)의 화합물은 하기로 표시되는 식(III)의 화합물로부터 선택되고,

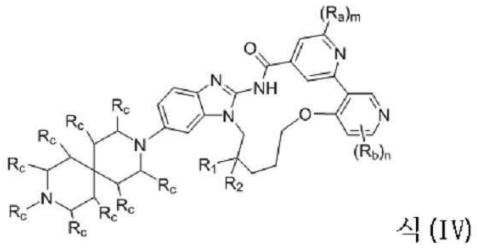


식 (III)

[0054]

[0055] 여기서, 식(III)의 화합물 중의 R_a, R_b, R_c, R_1, R_2, m 및 n의 정의는 상기 식(I)에서 정의된 바와 같다.

[0056] 일부 실시형태에서, 상기 식(I)의 화합물은 하기로 표시되는 식(IV)의 화합물로부터 선택되고,

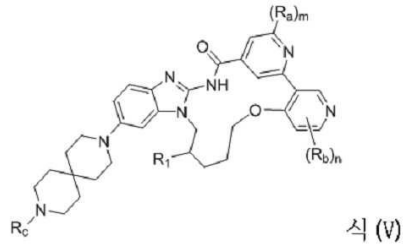


식 (IV)

[0057]

[0058] 여기서, 식(IV)의 화합물 중의 R_a, R_b, R_c, R_1, R_2, m 및 n의 정의는 상기 식(I)에서 정의된 바와 같다.

[0059] 일부 실시형태에서, 상기 식(I)의 화합물은, 하기로 표시되는 식(V)의 화합물로부터 선택되고,



식 (V)

[0060]

[0061] 여기서, 식(V)의 화합물 중의 R_a, R_b, R_c, R_1, m 및 n의 정의는 상기 식(I)에서 정의된 바와 같다.

[0062] 일부 실시형태에서, 상기 식(I)로 표시되는 화합물은 하기 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 중수소화물로부터 선택되고, 상기 화합물은,

[0063] 2^6-메틸-5^6-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0064] 2^6-메틸-5^6-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0065] (R)-2^6,7-디메틸-5^6-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0066] (R)-2^6,7-디메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0067] (R)-5^5-플루오로-2^6,7-디메틸-5^6-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0068] (R)-5^5-플루오로-2^6,7-디메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0069] 2^6,9,9-트리메틸-5^6-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0070] (R)-5^5-((디메틸(옥소)-1^6설파닐리덴)아미노)-2^6,7-디메틸5^6-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥소-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0071] (R)-1^6-플루오로-2^6,7-디메틸5^6-(3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0072] (R)-1^{6}-플루오로-2^{6},7-디메틸-5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0073] (R)-2^{6},5^{5},7-트리메틸-5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0074] (R)-2^{6},5^{5},7-트리메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0075] 2^{6},5^{5}-디메틸-5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0076] 5^{5}-플루오로-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0077] 5^{6}-(9-((3S,4R)-3-플루오로-4-메톡시피페리딘-1-일)-3-아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0078] (R)-1^{6},5^{5}-디플루오로-5^{6}-(9-(3-메톡시프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0079] 1^{6}-플루오로-5^{6}-(9-(3-메톡시프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0080] 3-(9-(2^{6}-메틸-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-5^{6}-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로판아미드;

[0081] (R)-2^{6},7-디메틸5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{5}-((2-(메틸술포닐)에틸)아미노)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0082] (R)-2^{6},7-디메틸5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{5}-(메틸아미노)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0083] (R)-7-메틸-2^{6}-(메틸-d_3)5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0084] (R)-1^{6}-플루오로-5^{6}-(9-(2-메톡시에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0085] 1^{6},2^{6}-디메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0086] 1^{2},2^{6}-디메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0087] 1^{2}-플루오로-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0088] 1^{2}-플루오로-1^{5},2^{6}-디메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0089] 2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]-1^{6}-(트리플루오로메틸)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0090] $1^{5},2^{6}$-디메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0091] 1^{6}-아미노-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0092] 1^{6}-플루오로-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0093] 1^{6}-클로로-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0094] 1^{5}-플루오로-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0095] 1^{6}-메톡시-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0096] 1^{5}-메톡시-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0097] 2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-1^{2}-카르보니트릴;

[0098] 2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-1^{6}-카르보니트릴;

[0099] 2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-1^{5}-카르보니트릴;

[0100] 2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-1^{5}-(옥세탄-3-일옥시)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0101] 1^{5}-플루오로-1^{6}-메톡시-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0102] (R)-5^{6}-(9-(3-메톡시사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0103] (R)-2^{6},7-디메틸-5^{6}-(9-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온

[0104] (R)-5^{6}-(9-(2-플루오로에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0105] (R)-5^{6}-(9-(3-플루오로사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0106] (R)-5^{6}-(9-(4-메톡시사이클로헥실)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0107] (R)-5^{6}-(9-사이클로프로필-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0108] (R)-5^{5}-플루오로-5^{6}-(9-(3-메톡시사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0109] (R)-5^{5}-플루오로-5^{6}-(9-(2-플루오로에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0110] (R)-5^{5}-플루오로-2^{6},7-디메틸-5^{6}-(9-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0111] (R)-5^{5}-플루오로-5^{6}-(9-(4-메톡시사이클로헥실)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0112] (R)-5^{6}-(9-사이클로프로필-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{5}-플루오로-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0113] (R)-5^{6}-(9-(3-메톡시사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},5^{5},7-트리메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0114] 2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥사테트라사이클로-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0115] 2^{6}-메틸-5-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-10-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나데카펜-3-온;

[0116] 5^{6}-(9-(3-메톡시사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0117] 5^{6}-(9-(3-플루오로사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},5^{5}-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0118] 5^{6}-(9-사이클로프로필-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},5^{5}-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0119] 5^{6}-(9-(3-메톡시사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},5^{5}-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0120] 2^{6},5^{5}-디메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일메틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0121] 5^{6}-(9-(2-플루오로에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},5^{5}-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0122] 5^{6}-(9-(2-플루오로에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},5^{5}-디메틸-5^{1}H-12-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로도데카펜-3-온;

[0123] 5^{5}-플루오로-5^{6}-(9-(2-플루오로에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0124] 5^{5}-플루오로-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일메틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0125] 5^{5}-플루오로-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-51H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0126] 5^{5}-플루오로-5^{6}-(9-(3-플루오로사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-26-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0127] 5_{6}-(9-사이클로프로필-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{5}-플루오로-2_{6}-메틸-5_{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0128] (R)-2^{6},7-비스(메틸-d_3)-5^{6}-(9-(메틸-d_3)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0129] 2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(메틸-d_3)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0130] (R)-5^{5}-플루오로-2^{6},7-디메틸-5^{6}-(9-(메틸-d_3)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0131] 5^{5}-플루오로-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-(메틸-d_3)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0132] 2^{6},5^{5}-디메틸-5^{6}-(9-(메틸-d_3)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0133] (R)-2^{6},5^{5},7-트리메틸-5^{6}-(9-(메틸-d_3)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0134] 2^{6}-메틸-5^{6}-(3-메틸-3-아자스피로[5.5]운데칸-9-일)-5^{1}H-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0135] 5^{6}-(9-(2-메톡시에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0136] (R)-5^{6}-(9-(3-메톡시프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0137] 5^{6}-(9-(2-메톡시에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0138] 5^{6}-(9-(3-메톡시프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0139] (R)-5^{6}-(9-(3-메톡시프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0140] 5^{6}-(9-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0141] (R)-5^{5}-아미노-2^{6},7-디메틸-5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0142] (R)-1^{6}-플루오로-5^{6}-(9-(2-플루오로에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0143] (R)-1^{6}-플루오로-2^{6},7-디메틸5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-

5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0144] (7R)-5^{6}-(9-(2,2-디메틸옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0145] (7R)-2^{6},7-디메틸5^{6}-(9-(2-메틸옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0146] (R)-2^{6},7-디메틸5^{6}-(9-(1-메틸아제티딘-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0147] (R)-2^{6},7-디메틸5^{6}-(9-(3-메틸옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0148] (R)-5^{5}-플루오로-5^{6}-(9-(3-메톡시프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0149] 5^{6}-(9-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0150] (7R)-5^{6}-(9-(4-메톡시-4-메틸펜탄-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0151] 5^{6}-(9-사이클로프로필-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0152] 5^{6}-(9-(4-메톡시-4-메틸펜탄-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0153] 5^{6}-(9-((2R,6S)-2,6-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6}-메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0154] 5^{5}-클로로-2^{6}-메틸-5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0155] (R)-5^{5}-클로로-2^{6},7-디메틸-5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0156] 6'-메틸-6'-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)스피로[사이클로프로판-1,7'-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜]-3'-온;

[0157] 2^{6},8,8-트리메틸5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0158] (R)-3-(9-(2^{6},7-디메틸-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-5-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로판아미드;

[0159] (R)-2^{6},7-디메틸-5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{5}-(옥세탄-3-일아미노)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0160] (R)-2-(9-(16-플루오로-2^{6},7-디메틸-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-5^{6}-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)에틸메틸카바메이트;

[0161] (R)-3-(9-(2^{6},7-디메틸-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클

로운데카펜-5^{6}-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-N, N-디메틸프로판아미드;

[0162] (R)-3-(9-(1^{6},5^{5}-디플루오로-2^{6},7-디메틸-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-5^{6}-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로판아미드;

[0163] (R)-1^{6},5^{5}-디플루오로-5^{6}-(9-(2-메톡시에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0164] (R)-3-(9-(1^{6}-플루오로-2^{6},7-디메틸-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-5^{6}-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-N, N-디메틸프로판아미드;

[0165] (R)-2^{6},7-디메틸5^{6}-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-1^{6}-카르보니트릴;

[0166] (R)-5^{6}-(9-(3-(아제티딘-1-일)-3-옥소프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0167] (R)-5^{6}-(9-(3-(아제티딘-1-일)-3-옥소프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-1^{6}-플루오로-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0168] (R)-2^{6},7-디메틸5^{6}-(9-(2-(트리플루오로메톡시)에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0169] (R)-1^{6}-플루오로-2^{6},7-디메틸5^{6}-(9-(2-(트리플루오로메톡시)에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온;

[0170] (R)-5^{6}-(9-(3-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)-3-옥소프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^{6},7-디메틸-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온; 또는

[0171] (R)-2-(9-(2^{6},7-디메틸-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-5^{6}-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)에틸 카바메이트이다.

[0172] 본 발명은 약물 조성물을 더 제공하되, 상기 약물 조성물은 치료적 유효량의 적어도 1종의 상기 식(I)로 표시되는 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 보조료를 포함한다.

[0173] 본 발명은 상기 화합물 및/또는 상기 화합물을 포함하는 약물 조성물이 항종양 약물의 제조에서의 응용을 더 제공한다. 어떤 실시형태에서, 상기 항종양 약물은 하기 병증, 즉, 두경부암, 흑색종, 방광암, 식도암, 역형성 대세포 림프종, 신세포암, 유방암, 결장직장암, 난소암, 자궁경부암, 췌장암, 신경교종, 교모세포종, 전립선암, 백혈병, 림프종, 비호치킨성 림프종, 위암, 폐암, 간세포암, 위장관 간질 종양, 갑상선암, 담관암, 자궁내막암, 다발성골수종 또는 중피종에 응용된다.

[0174] 어떤 실시형태에서, 상기 종양은 EGFR 유전자 돌연변이를 가진 악성 종양이고; 바람직하게, EGFR 유전자 돌연변이는 EGFR Del19 유전자 돌연변이, EGFR L858R 유전자 돌연변이, EGFR T790M 유전자 돌연변이 및 EGFR C797S 유전자 돌연변이로부터 선택되는 1종 이상이다.

[0175] 본 발명은 치료가 필요한 환자의 종양을 치료하는 방법을 제공하는 바, 상기 방법은 상기 환자에게 치료적 유효량의 상기 화합물 또는 약물 조성물을 투여하고, 상기 환자는 바람직하게는, 포유동물이고, 상기 포유동물은 바람직하게는, 인간이다.

[0176] 어떤 실시형태에서, 치료 과정에서의 약물 투여 방식은 경구, 점막, 설하, 안내, 국소, 비경구, 직장, 뇌수조, 질내, 복막내, 방광, 경비 투여를 포함한다.

[0177] 어떤 실시형태에서, 상기 종양은 두경부암, 흑색종, 방광암, 식도암, 역형성 대세포 림프종, 신세포암, 유방암, 결장직장암, 난소암, 자궁경부암, 췌장암, 신경교종, 교모세포종, 전립선암, 백혈병, 림프종, 비호치킨성 림프

종, 위암, 폐암, 간세포암, 위장관 간질 종양, 갑상선암, 담관암, 자궁내막암, 다발성골수종 또는 중피종을 포함한다.

[0178] 어떤 실시형태에서, 상기 종양은 EGFR 유전자 돌연변이를 가진 악성 종양이고; 바람직하게, EGFR 유전자 돌연변이는 EGFR Del19 유전자 돌연변이, EGFR L858R 유전자 돌연변이, EGFR T790M 유전자 돌연변이 및 EGFR C797S 유전자 돌연변이로부터 선택되는 1종 이상이다.

[0179] **정의와 설명**

[0180] 상기 구조 일반식에서 사용되는 일반 화학 용어는 통상적인 함의를 가진다.

[0181] 예를 들면, 달리 명시되지 않은 한, 본 발명에서 사용되는 용어 "할로겐화"와 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 지칭한다. 바람직한 할로겐 그룹은 불소, 염소 및 브롬을 포함한다.

[0182] 본 발명에서, 달리 명시되지 않은 한, 용어 "알킬기"는 직쇄 또는 분지쇄의 1가 포화 탄화수소기를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 알킬기 그룹은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 알킬기 그룹의 비제한적인 예로는, 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. 유사하게는, "C_{1-6}알킬기" 중의 "C_{1-6}"은 1, 2, 3,4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄, 분지쇄로 배열된 그룹을 지칭한다.

[0183] 용어 "알케닐기"와 "알키닐기"는 직쇄 또는 분지쇄의 알케닐기와 알키닐기를 포함한다. 마찬가지로, "C_{2-6}알케닐기"와 "C_{2-6}알키닐기"는 2, 3, 4, 5, 6개의 개의 탄소 원자를 함유하고, 직쇄 또는 분지쇄 형태로 배열된 알케닐기 또는 알키닐기를 지칭한다.

[0184] 용어 "알콕시"는 상기 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기의 산소 에테르 형태를 지칭한다.

[0185] 용어 "할로겐화알킬기"는 전술한 "알킬기"가 하나 이상의 할로겐으로 치환된 것을 지칭한다.

[0186] 본 발명에서, "하나", "1개", "해당", "적어도 하나" 및 "하나 이상"은 상호 교환하여 사용될 수 있다. 따라서, 예를 들면, "1종"의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물은 해당 조성물이 "1종 이상"의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다는 것을 나타내는 것으로 해석될 수 있다.

[0187] 본 발명에서, 달리 명시되지 않은 한, 용어 "아릴기"는 미치환 또는 치환된 탄소 원자를 포함하는 단일환, 융합환 또는 축합환 방향족그룹을 포함하고, 상기 아릴기는 바람직하게는 C_{6-14}아릴기이고, 상기 C_{6-14}아릴기는 더 바람직하게는 C_{6-10}아릴기이다. 이러한 방향고리의 예로는, 페닐기, 나프틸기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0188] 용어 "헤테로아릴기"는 적어도 하나의 헤테로 원자 고리 구성원(예를 들면, 1 내지 4개의 헤테로 원자 또는 바람직하게는 1 내지 3개의 헤테로 원자)을 가진 단일환 또는 다환(예를 들면, 융합된 이환)의 방향족 헤테로고리를 지칭하고, 상기 헤테로 원자는 N, O 및/또는 S로부터 선택된다. 또한, 이 중의 질소 또는 황 헤테로 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로 원자는 임의로 4차 암모늄화될 수 있다. 헤테로아릴기는 임의의 헤테로 원자 또는 탄소 원자에 연결되어, 안정한 구조를 형성될 수 있다. 상기 헤테로아릴기는 바람직하게는 5-14원 헤테로아릴기이고, 상기 5-14원 헤테로아릴기는 더 바람직하게는 5-10원 헤테로아릴기 또는 5-6원 헤테로아릴기이다. 헤테로아릴기의 예로는, 티에닐기, 푸라닐기, 이미다졸일기, 이소옥사졸릴기, 옥사졸릴기, 피라졸일기, 피롤일기, 티아졸릴기, 티아디아졸릴기, 트리아졸릴기, 피리딜기, 피리다지닐기, 인돌일기, 아자인돌일기, 인다졸일기, 벤즈이미다졸일기, 벤조푸라닐기, 벤조티에닐기, 벤즈이소옥사졸릴기, 벤즈옥사졸릴기, 벤조피라졸일기, 벤조티아졸릴기, 벤조티아디아졸릴기, 벤조트리아졸릴 아데닌기, 퀴놀리닐기 또는 이소퀴놀리닐기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0189] 용어 "카르보사이클릴기"는 방향성이 없는 포화 또는 불포화 고리형태의 기를 지칭한다. 이의 포화도가 서로 다름에 따라, "사이클로알킬기", "사이클로알케닐기" 또는 "사이클로알키닐기"를 포함할 수 있다. 단일환 카르보사이클릴기 그룹은 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산 또는 사이클로헥센 등의 유사 그룹을 포함하지만, 이에 제한되지 않으며; 다환 카르보사이클릴기는 스피로환, 축합환, 가교환의 카르보사이클릴기를 포함한다. 상기 카르보사이클릴기는 바람직하게는 C_{3-14}카르보사이클릴기이고, 상기 C_{3-14}카르보사이클릴기는 더 바람직하게는 C_{3-8}카르보사이클릴기이며, 상기 C_{3-8}카르보사이클릴기는 보다 더 바람직하게는 C_{3-6}카르보사이

클릴기이고, 상기 C_{3-8}카르보사이클릴기는 보다 더 바람직하게는 C_{5-6}카르보사이클릴기이다.

[0190] 용어 "사이클로알킬기"는 고리에 단지 탄소 원자를 함유하는 포화 단일환계 및 다환계를 지칭하고, 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. "사이클로알킬기"는 가교환, 축합환 및 스피로환을 포함한 고리계를 가질 수 있다. 사이클로알킬기의 비제한적인 예로는, 예를 들면, 사이클로프로필기, 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기, 스피로[3.4]옥틸기, 비사이클로[2.2.1]헵탄 등을 포함한다. 상기 사이클로알킬기는 바람직하게는 C_{3-14}사이클로알킬기이고, 상기 C_{3-14}사이클로알킬기는 더 바람직하게는 C_{3-8}사이클로알킬기이며, 상기 C_{3-8}사이클로알킬기는 보다 더 바람직하게는 C_{3-6}사이클로알킬기이고, 상기 C_{3-8}사이클로알킬기는 보다 더 바람직하게는 C_{5-6}사이클로알킬기이다.

[0191] 본 발명에서, 달리 명시되지 않은 한, 용어 "헤테로사이클릴기"는 탄소 원자와 N, O 또는 S로부터 선택되는 1-3개의 헤테로 원자로 이루어진 미치환 또는 치환된 단일환계 및 다환계이고, 포화 또는 불포화된 고리계와 불포화 부분 및/또는 방향 부분을 가진 다환계를 포함한다. 이 중의 질소 또는 황 헤테로 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로 원자는 선택적으로 4차 암모늄화될 수 있다. 상기 헤테로사이클릴기는 임의의 헤테로 원자 또는 탄소 원자에 연결되어 안정한 구조를 형성할 수 있다. 이해할 수 있듯이, 다환 헤테로사이클로알킬기 그룹은 축합환, 가교환 및 스피로환을 포함한 고리계를 가질 수 있다. 상기 헤테로사이클릴기는 바람직하게는 3-14원 헤테로사이클릴기이고, 상기 3-14원 헤테로사이클릴기는 더 바람직하게는 3-8원 헤테로사이클릴기 또는 5-10원 헤테로사이클릴기이며, 상기 3-8원 헤테로사이클릴기는 보다 더 바람직하게는 3-6원 헤테로사이클릴기이고, 상기 3-6원 헤테로사이클릴기는 보다 더 바람직하게는 5-6원 헤테로사이클릴기이다. 본 명세서에서 사용되는 헤테로사이클로알킬기 그룹은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 이러한 헤테로사이클릴기의 예로는, 아제티디닐기, 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기, 옥소피페라지닐기, 옥소피페리디닐기, 옥세탄, 테트라히드로푸라닐기, 디옥소라닐기, 테트라히드로이미다졸일기, 테트라히드로티아졸릴기, 테트라히드로옥사졸릴기, 테트라히드로피라닐기, 모르폴리닐기, 티오모르폴리닐기, 티오모르폴리닐설폭사이드기, 티오모르폴리닐술폰기 및 테트라히드로옥사디아졸릴기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0192] 그러나, 헤테로사이클릴기와 카르보사이클릴기는 그 어떤 경우에도 서로 교차되거나 상호 포함되지 않는다. 따라서, 상기 정의에 따라, 만약 적어도 하나의 올-카보사이클릭 고리와 하나의 헤테로사이클릴기가 축합하여 하나의 이환, 다환 또는 스피로환이 형성되면, 그것도 헤테로사이클릴기로 정의된다.

[0193] 또한, 만약 하나의 헤테로아릴기와 하나의 헤테로사이클릴기가 축합하여 하나의 이환, 다환 또는 스피로환이 형성되면, 그것은 헤테로아릴기로 정의되는 것이 아니라, 헤테로사이클릴기로 정의된다.

[0194] 용어 "치환된"은 그룹 중의 하나 이상의 수소 원자가 동일하거나 상이한 치환기로 각각 치환된 것을 지칭한다. 전형적인 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, $-S(O)_2R^1$, $-O-S(O_2)OR^1$, $-O-S(O)_2R^1$, $-OP(O)(OR^1)(OR^2)$를 포함하지만, 이에 제한되지 않고, 이 중의 R_1과 R_2는 독립적으로 -H, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}할로겐화알킬기로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 치환기는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, 메틸기, 에틸기, -OH, 트리플루오로메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, n-부톡시기, 이소부톡시기, tert-부톡시기, $-SCH_3$, $-SC_2H_5$, 포름알데하이드기, $-C(OCH_3)$, 시아노기, 니트로기, $-CF_3$, $-OCF_3$, 아미노기, 디메틸아미노기, 메틸티오기, 설포닐기 및 아세틸기를 포함한 그룹으로부터 선택된다.

[0195] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 약학적으로 허용 가능한 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 지칭한다. 본 발명에서 제공되는 화합물이 산인 경우, 무기 염기과 유기 염기를 포함한 약학적으로 허용 가능한 염기로부터 상응하는 염을 쉽게 제조될 수 있다.

[0196] 본 명세서에 기재된 "중수소화물"은 화합물 또는 화학 그룹 구조 중의 수소 원자는 일부 또는 전부가 그의 동위원소인 중수소로 대체되어 생성된 화합물 또는 그룹을 지칭한다. "D" 또는 "중수소"로 특별히 명시된 모든 위치는 중수소의 풍부도가 50%, 80%, 90%, 95%, 98% 또는 99%인 것으로 이해될 수 있다. "중수소의 풍부도(Deuterium enrichment)"는 일종의 몰 백분율로서, 표시된 위치에 함유된 중수소 화합물의 수에서 전부 화합물의 총수를 제한 값에 의해 결정된다. 한 위치가 "H" 또는 "수소"로 명시된 경우, 해당 위치에 자연 존재도의 수소를 가진다. 한 위치가 수소 또는 중수소의 존재에 대해 침묵을 유지할 때, 해당 위치의 수소는 그의 자연 존

재도에 처해 있다. 하나의 구체적인 대체 실시형태는 본 발명의 화합물에 관한 것이고, 상기 화합물은 "D" 또는 "중수소"로 특히 지정되지 않은 하나 이상의 위치에서 적어도 5%, 10%, 25%, 50%, 80%, 90%, 95%, 98% 또는 99%의 중수소 풍부도를 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 모든 화합물의 하나 이상의 수소 원자는 중수소로 치환되어 상응하는 표지화 또는 풍부화된 화합물을 제공할 수 있다.

[0197] 본 발명에 따른 "중수소화된 C_{1-6}알킬기"는 "C_{1-6}알킬기" 구조 중의 수소 원자의 일부 또는 전부가 그의 동위원소인 중수소로 대체되어 얻어진 그룹을 지칭하고; "중수소화 메틸"은 메틸 구조 중의 수소 원자의 일부 또는 전부가 그의 동위원소인 중수소로 대체되어 얻어진 그룹을 지칭한다. CD_3은 메틸 구조 중의 수소 원자의 전부가 그의 동위원소인 중수소로 대체되어 얻어진 그룹을 지칭한다. 상기 중수소화된 C_{1-6}알킬기는 바람직하게는 중수소화된 C_{1-3}알킬기이고; 상기 중수소화된 C_{1-3}알킬기는 바람직하게는 중수소화된 메틸이다.

[0198] 식(I)로 표시되는 화합물은 약물로 응용되므로, 보다 바람직하게는, 일정한 순수도로, 예를 들면, 적어도 60%인 순수도로 사용되고, 보다 적합한 순수도는 적어도 75%이고, 특히 적합한 순수도는 적어도 98%(%는 중량비임)이다.

[0199] 본 발명의 화합물의 약물 전구체는 본 발명의 보호 범위 내에 포함된다. 일반적으로, 상기 약물 전구체는 생체 내에서 필요되는 화합물로 쉽게 전환될 수 있는 기능성 유도체를 지칭한다. 예를 들면, 본 출원의 화합물의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 기타 유도체는, 수용체에게 투여 후 직접 또는 간접적으로 본 출원의 화합물 또는 이의 약학적 활성을 가진 대사물 또는 잔기를 제공한다. 특히 바람직한 유도체 또는 전구약은 환자에게 투여된 경우 본 출원의 화합물의 생체 이용도를 향상시킬 수 있는 그러한 화합물(예를 들면, 경구 투여된 화합물이 혈액으로 더 쉽게 흡수되도록 할 수 있는 것) 또는 모체 화합물이 생물 기관 또는 작용 부위(예를 들면, 뇌부 또는 림프계)로의 전달을 촉진시킬 수 있는 그러한 화합물이다. 따라서, 본 발명에서 제공되는 치료 방법 중의 용어 "약물 투여"는 상이한 질병을 치료할 수 있는 본 발명에서 개시된 화합물 또는 명확히 개시되지 않았지만 피험자에게 투여 후 생체내에서 본 발명에서 개시된 화합물로 전환될 수 있는 것을 투여하는 것을 지칭한다. 적절한 약물 전구체 유도체를 선택하고 제조하는 일반적인 방법에 관해서는, 예를 들면, 《약물 전구체 설계》(Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985)와 같은 책에 기재되어 있다.

[0200] 명백한 것은, 한 분자 중의 임의의 치환기 또는 특정 위치의 변량의 정의는 분자 중의 기타 위치의 것과 독립된다. 쉽게 이해하면, 본 출원이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진자라면 종래의 기술 수단과 본 발명에 기재된 방법을 통해 본 발명 중의 화합물의 치환기 또는 치환 형태를 선택하여, 화학면에서 안정하고 쉽게 합성되는 화합물을 얻을 수 있다.

[0201] 본 발명에 기재된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 이로부터 부분입체 이성질체와 광학 이성질체가 생성될 수 있다. 본 발명은 모든 가능한 부분입체 이성질체와 이의 라세미 혼합물을 포함하고, 이는 기본적으로 순수한 분할된 거울상 이성질체(pure resolved enantiomers), 모든 가능한 기하학적 이성질체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0202] 상기 식(I)은 상기 화합물의 어느 한 위치의 입체 구조를 확실하게 정의하지 않았다. 본 발명은 식(I)로 표시되는 화합물의 모든 입체 이성질체와 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 나아가, 입체 이성질체의 혼합물과 분리해낸 특정 입체 이성질체도 본 발명에 포함된다. 이러한 화합물을 제조하는 합성 과정에서 또는 본 출원이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진자가 공지하는 라세미화 또는 에피머화를 사용하는 과정에서 제조된 제품은 입체 이성질체의 혼합물일 수 있다.

[0203] 식(I)로 표시되는 화합물에 호변 이성질체가 존재하는 경우, 달리 명시되지 않은 한, 본 발명은 임의의 가능한 호변 이성질체와 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0204] 식(I)로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 용매화물 또는 다결정체가 존재하는 경우, 본 발명은 임의의 가능한 용매화물과 다결정체를 포함한다. 용매화물을 형성하는 용매의 종류에 대해서는, 상기 용매가 약학적으로 허용 가능한 것이라면 특별히 한정되지 않는다.

[0205] 본 발명에서, 용어 "조성물"은 지정 양의 각 지정 성분을 포함하는 제품과, 지정 양의 각 지정 성분의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 생산된 임의의 제품을 지칭한다. 따라서, 활성 성분로서의 본 발명의 화합물을 함유하는 약물 조성물과 본 발명의 화합물을 제조하는 방법도 본 발명의 일부분이다.

[0206] 또한, 화합물의 일부 결정 형태는 다결정체로 존재될 수 있고, 이러한 다결정체도 본 발명에 포함된다. 또한,

일부 화합물은 물(즉, 수화물) 또는 통상적인 유기 용매와 함께 용매화물을 형성할 수 있고, 이러한 용매화물도 본 발명의 범위 내에 포괄된다.

[0207] 본 발명에서 제공되는 약물 조성물은 활성 성분인 식(I)로 표시되는 화합물(또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염), 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제 및 기타 선택적인 치료 성분 또는 보조료를 포함한다. 주어진 모든 상황에서, 가장 적합한 활성 성분의 약물 투여 방식은 약물을 투여받는 특정 대상, 대상 성질 및 질병의 중증도에 의해 결정되지만, 본 발명의 약물 조성물은 경구, 직장, 국소 및 비경구(피하 투여, 근육 주사, 정맥 투여를 포함함) 투여에 적합되는 약물 조성물을 포함한다. 본 발명의 약물 조성물은 본 출원이 속하는 기술 분야에서 공지된 단위 제형으로 존재하고 약학 분야에서 공지된 임의의 제조 방법으로 쉽게 제조될 수 있다.

[0208] 본 발명의 약물 조성물은 임의의 제약학적 방법으로 제조될 수 있다. 일반의 경우, 이러한 방법은 활성 성분이 하나 이상의 필요 성분을 이루는 담체와 결합하는 단계를 포함한다. 일반의 경우, 상기 약물 조성물은 활성 성분과 액체 담체 또는 정밀히 분할된 고체 담체 또는 양자의 혼합물과의 일관적이고 치밀한 혼합을 통해 제조된다. 또한, 상기 제품은 필요되는 외관으로 쉽게 제조될 수 있다.

[0209] 따라서, 본 발명의 약물 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체와 식(I)로 표시되는 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 다결정체물, 용매화물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 약물 전구체를 포함한다. 식(I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과, 기타 1종 이상의 치료 활성을 가진 화합물과의 병용 투여도 본 발명의 약물 조성물에 포괄된다.

[0210] 본 발명에서 사용되는 약물 담체는 예를 들면, 고체 담체, 액체 담체 또는 기체 담체일 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0211] 상기 발명의 내용을 더 명확하고, 명백하기 위하여, 본 발명은 하기 실시예를 통해 본 발명의 기술 방안을 더 상세하게 설명한다. 하지만, 하기 실시예는 단지 본 발명의 구체적인 실시 형태를 예시하기 위한 것이고, 본 출원이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자가 본 발명을 이해할 수 있도록 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 보호 범위를 한정하기 위한 것이 아니다. 본 발명의 구체적인 실시 형태에서, 특별히 설명되지 않은 기술 수단 또는 방법 등은 본 출원이 속하는 기술 분야의 통상적인 기술 수단 또는 방법 등이다.

[0212] 달리 명시되지 않은 한, 본 발명 중의 모든 일부분 및 백분율은 모두 중량에 따라 계산되고, 모든 온도는 섭씨도이다.

[0213] 실시예에서 하기 약어가 사용된다.

[0214] AcOH: 빙초산;

[0215] (Boc)2O: 디-tert-부틸 디카보네이트;

[0216] CNBr: 시아노젠 브로마이드;

[0217] CMBP: 시아노 메틸렌 트리-n-부틸포스포란;

[0218] DCM: 디클로로메탄;

[0219] DIEA/DIPEA: N,N-디이소프로필에틸아미드;

[0220] Dioxane: 디옥산;

[0221] DMAP: 4-디메틸아미노피리딘;

[0222] DMF: N,N-디메틸포름아미드;

[0223] EA/EtOAc: 에틸 아세테이트;

[0224] EtOH: 에틸 알코올;

[0225] Fe: 철분말;

[0226] HATU: O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트;

[0227] LC-MS 또는 LCMS: 액체 크로마토그래피-질량분석;

[0228] Ruphos: 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시비페닐;

[0229] STAB: 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드;

[0230] t-BuONa: 나트륨 tert-부톡사이드;

[0231] TBAF: 테트라부틸암모늄 플루오라이드;

[0232] TEA: 트리에틸아민;

[0233] TFA: 트리플루오로아세트산;

[0234] THF: 테트라히드로푸란;

[0235] TLC: 박층 크로마토그래피;

[0236] Na_2CO_3: 탄산나트륨;

[0237] K_2CO_3: 탄산칼륨;

[0238] Pd(Amphos)Cl_2: 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로파라듐(II);

[0239] $Pd_2(dba)_3$: 트리(디벤질리덴아세톤)디파라듐;

[0240] Pd/C: 파라듐 카본;

[0241] PE: 석유 에테르;

[0242] Prep-HPLC: 고성능 액체크로마토그래피;

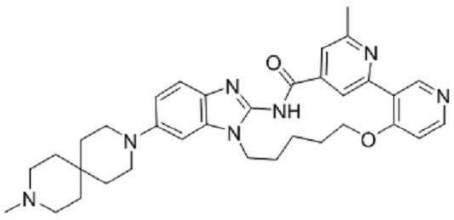
[0243] PLC: 분취용 액체크로마토그래피;

[0244] Xphos: 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐.

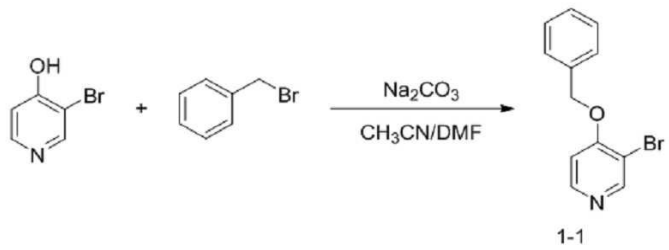
[0245] 실시예에서 사용되는 원료, 시약은 상품 구매를 통해 획득되거나 본 출원이 속하는 기술 분야의 통상적인 방법을 통해 제조될 수 있다.

[0246] 실시예 1 화합물 1의 합성

[0247] *2^6-메틸-5^6-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온*

[0248] 

[0249] 단계 1: 화합물 1-1의 합성

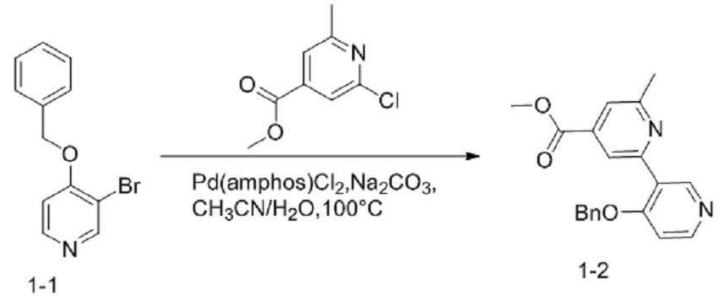
[0250] 

1-1

[0251] 3-브로모-4-하이드록시피리딘(1g, 5.75mmol)과 벤질 브로마이드(1.03g, 6.03mmol)를 아세토니트릴(20mL)과 DMF(5mL)에 용해시키고, 탄산나트륨(1.22g, 11.49mmol)을 첨가한다. 오일 욕조를 80℃까지 가열하고 3시간 반응

시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시킨다. 실온까지 냉각시킨다. 100mL의 에틸 아세테이트를 첨가하고, 4×30mL 포화 식염수로 세척한다. 유기상을 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 컬럼 크로마토그래피로 정제한다(DCM/MeOH=15/1). 제품 화합물 1-1(1.20g, 수율79.05%)을 얻는다. MS:263.99[M+H]$^+$.

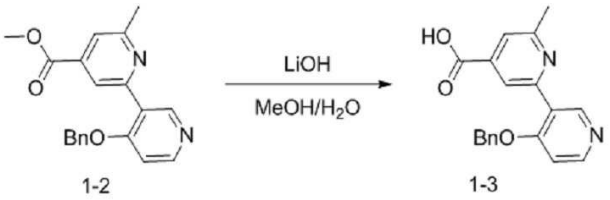
[0252] 단계 2: 화합물 1-2의 합성



[0253]

[0254] 화합물 1-1(500mg, 1.89mmol), 메틸 2-클로로-6-메틸 이소니코티네이트(1.05g, 5.68mmol), 비스(피나콜라토)디보론(1.45g, 5.68mmol), Pd(Amphos)Cl_2(135mg, 0.19mmol) 및 탄산나트륨(502mg, 4.73mmol)을 아세토니트릴(15mL)과 물(3mL)에 분산시킨다. 질소 가스로 보호하고, 오일 욕조를 100℃까지 가열시켜 2시간 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시킨다. 실온까지 냉각시킨다. 30mL 물을 첨가하고, 50mL 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 컬럼 크로마토그래피로 정제한다(DCM/MeOH=20/1). 제품 화합물 1-2(200mg, 수율31.60%)를 얻는다. MS:335.13[M+H]$^+$.

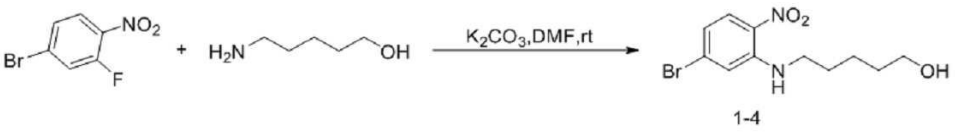
[0255] 단계 3: 화합물 1-3의 합성



[0256]

[0257] 화합물 1-2(200mg, 0.6mmol)를 메탄올(6mL)에 용해시키고, 수산화리튬(51mg, 1.2mmol)과 물(2mL)을 첨가한다. 실온에서 1시간 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시킨다. 6mL 물을 첨가하고, 농축시키며 메탄올을 제거한다. 2mol/L 희염산을 사용하여, pH를 6으로 조정한다. 체계를 농축시킨다. 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제한다(A: 0.1% 포름산 수용액, B: 아세토니트릴; 아세토니트릴 10-40%, 15mins). 제품1-3(110mg, 수율: 57.41%)을 얻는다. MS:321.12[M+H]$^+$.

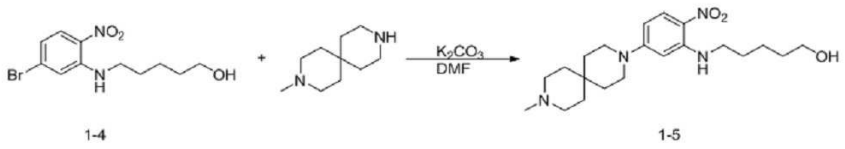
[0258] 단계 4: 화합물 1-4의 합성



[0259]

[0260] 반응 플라스크에서, 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠(1.00 g, 4.55 mmol), 5-아미노펜탄-1-올(0.52 g, 5.00 mmol), 탄산칼륨(1.88 g, 13.64 mmol), DMF(10mL)을 균일하게 혼합시키고, 실온에서 밤새 교반하며, 반응액을 50 mL 빙수에 부어 넣고, 여과하며, 여과 케이크를 3×15 mL 물로 드립워싱시키고, 진공 건조시켜 제품 화합물 1-4(1.2 g, 수율: 87.01%)를 얻는다. MS:303.03, 305.03 [M+H]$^+$.

[0261] 단계 5: 화합물 1-5의 합성

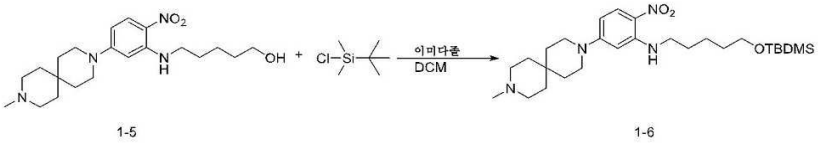


1-4 1-5

[0262]

[0263] 반응 플라스크에서, 화합물 1-4(24.00 g, 90.91 mmol), 2-메틸-2,7-디아자스피로[3.5]노난(15.61 g, 92.78 mmol), 무수 탄산칼륨(25.64 g, 185.55 mmol)을 DMF(200 mL)에 용해시키고, 120℃까지 가열시켜 6.5h 교반한다. LCMS로 모니터링하고 원료가 완전히 반응되면 교반을 멈춘다. 반응액을 실온까지 냉각시키고, 1 L의 물에 부어 넣어, 실온에서 1h 교반하며, 여과하고, 여과 케이크를 수집하며, 여과액을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 유기상을 합병하며, 물로 3회 세척하고, 포화 식염수로 1회 세척하며, 건조하고, 여과하며, 농축시키며, 잔여물과 여과 케이크를 합병하고, 200 mL 에틸 아세테이트를 첨가하여 슬러리화하며, 여과하고, 여과 케이크를 에틸 아세테이트로 드립워싱시키며, 여과 케이크를 수집하고, 가열 건조시켜 노란색 고체인 화합물 1-5(24.15 g, 수율: 75.35 %)를 얻는다. MS: 391.26 $[M+H]^+$.

[0264] 단계 6: 화합물 1-6의 합성

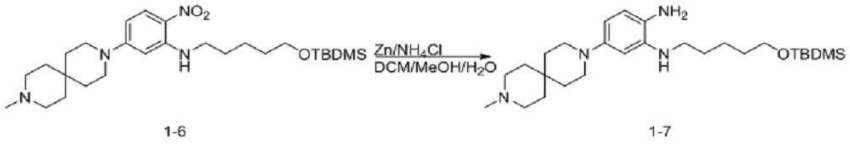


1-5 1-6

[0265]

[0266] 500 mL의 1구 플라스크에서, 화합물 1-5(16.00 g, 40.97 mmol), 이미다졸(5.58 g, 61.46 mmol)을 디클로로메탄(240 mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 화합물TBDMSCl(9.26 g, 61.46 mmol)를 적하하여 첨가하며, 첨가가 완료되면, 실온까지 승온시키고 12h 교반한다. LCMS로 모니터링하여, 반응이 완료되면, 교반을 멈춘다. 반응액에 300 mL 물을 첨가하여 퀀칭하고, 교반하고 층분리하며, DCM상을 수집한 다음, 물로 1회 세척하고, 포화 식염수로 1회 세척하며, 건조하고, 여과하며, 농축시킨다. 잔여물에 실리카겔을 섞어서 Flash 실리카겔 컬럼에 통과시키는 것으로 정제한다(A: DCM, B: MeOH, 상(phase) 0-20%, 15mins). 노란색 오일상태의 화합물 1-6(19.64 g, 수율: 94.96 %)을 얻는다. MS: 505.35 $[M+H]^+$.

[0267] 단계 7: 화합물 1-7의 합성

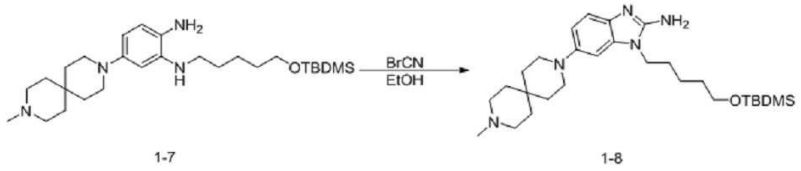


1-6 1-7

[0268]

[0269] 1000 mL의 1구 플라스크에서, 화합물 1-6(15.00 g, 29.72 mmol)을 DCM/MeOH/H_2O(100 mL/100 mL/150 mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 아연 분말(10.00 g, 297.16 mmol), 염화암모늄(15.89 g, 297.16 mmol)을 첨가하며, 첨가가 완료되면, 실온에서 3h 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 원료의 반응이 완료되면, 반응을 멈춘다. 규조토를 깔고 흡입 여과시키며, 여과 케이크를 디클로로메탄으로 드립워싱시키고, 여과액을 수집하며, 층분리하고, 디클로로메탄 상을 수집하며, 물로 2회 세척하고, 포화 식염수로 1회 세척하며, 건조하고, 여과하며, 농축시켜 화합물 1-7(13.26 g, 수율: 94.00%)을 얻는다. MS:475.38 $[M+H]^+$.

[0270] 단계 8: 화합물 1-8의 합성

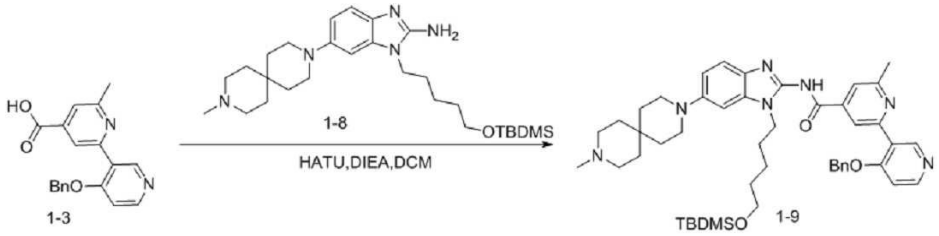


1-7 1-8

[0271]

[0272] 250mL의 1구 플라스크에서, 화합물 1-7(8.00 g, 16.85 mmol)을 무수 에틸 알코올(100 mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 시아노젠 브로마이드(3.14 g, 20.22 mmol) 고체를 첨가하며, 가열이 완료된 후, 빙수욕에서 계속하여 2h 교반한다. LCMS로 모니터링하고 원료를 완전히 반응시킨다. 반응액에 탄산칼륨 수용액(0.5 N)과 DCM을 첨가하고, 교반하며 층분리하고, 디클로로메탄 상을 수집하며, 물로 2회 세척하고, 포화 식염수로 1회 세척하며, 건조하고, 여과하며, 농축시킨다. 잔여물을 Flash C18 역상 컬럼에 통과시키는 것으로 정제하여(A: 0.1% 포름산 수용액, B: 아세토니트릴; 아세토니트릴 0-50%, 15mins), 화합물 1-8을 얻는다(3.80 g, 수율: 45.12%). MS:500.37 $[M+H]^+$.

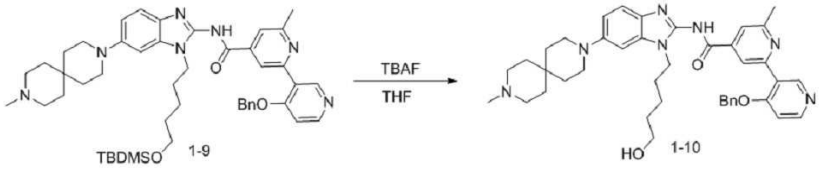
[0273] 단계 9: 화합물 1-9의 합성



[0274]

[0275] 화합물 1-3(90mg, 0.28mmol), 화합물 1-8(141mg, 0.28mmol) 및 HATU(118mg, 0.31mmol)를 DCM(3mL)에 용해시킨다. 교반하고, 냉각시킨다. 0℃에서 DIEA(91mg, 0.70mmol)를 첨가한다. 원료 첨가가 완료된 후, 실온까지 자연적으로 승온시키고, 2시간 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시킨다. 30mL DCM을 첨가하고, 20mL 포화 식염수로 세척한다. 유기상을 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 조제품 화합물 1-9(300mg)를 얻는다. MS:802.48$[M+H]^+$.

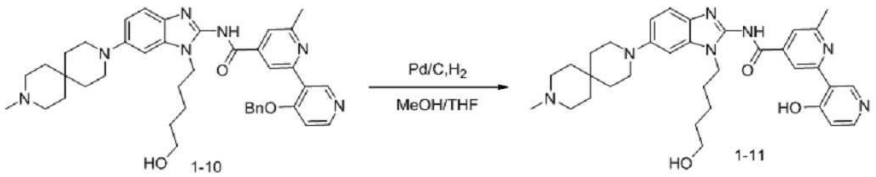
[0276] 단계 10: 화합물 1-10의 합성



[0277]

[0278] 화합물 1-9(300mg, 0.37mmol)를 THF(8mL)에 용해시키고, TBAF(1mL)를 첨가한다. 오일 욕조를 60℃까지 가열시키고, 6시간 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시킨다. 체계를 직접 농축시킨다. Flash C18 역상 컬럼에 통과시켜 정제한다(A: 0.1% 포름산 수용액, B: 아세토니트릴; 아세토니트릴 0-100%, 20mins). 제품 1-10(200mg, 수율77.74%)을 얻는다. MS:688.39$[M+H]^+$.

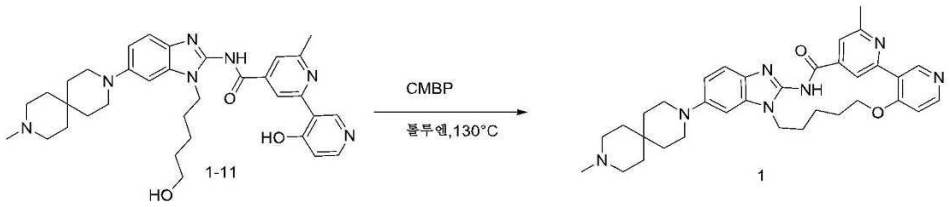
[0279] 단계 11: 화합물 1-11의 합성



[0280]

[0281] 화합물 1-10(170mg, 0.25mmol)을 메탄올(6mL)과 THF(2mL)에 용해시키고, 팔라듐카본(132mg)을 첨가한다. 수소 가스로 대체한다. 실온에서 12시간 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시킨다. 규조토를 깔고 체계를 여과한다. 여과액을 농축시킨다. Flash C18 역상 컬럼에 통과시켜 정제(A: 0.1% 포름산 수용액, B: 아세토니트릴; 아세토니트릴 0-80%, 15mins)하는 것으로, 제품 화합물 1-11(100mg, 수율: 67.70%)을 얻는다. MS:598.34[M+H]$^+$.

[0282] 단계 12: 화합물 1의 합성



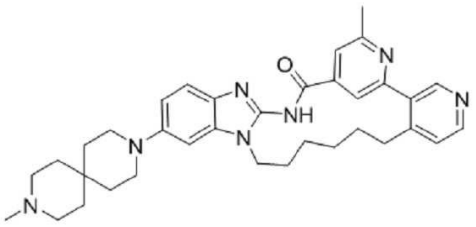
[0283]

[0284] 화합물 1-11(100mg, 0.17mmol)을 톨루엔(2mL)에 용해시키고, CMBP(130mg, 0.54mmol)를 첨가한다. 오일 욕조를 130℃까지 가열시키고 1시간 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시킨다. 실온까지 냉각시킨다. 체계를 직접 농축시킨다. Prep-HPLC(크로마토그래피 컬럼 luna C18, 30*250 mm, 이동상(A: 0.1% 포름산 수용액, B:아세토니트릴; 아세토니트릴 17-50%, 20mins))로 정제하고, 제품 화합물 1(15mg, 수율: 16%)을 얻는다. MS:580.33[M+H]$^+$.

[0285] ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49(s, 1H), 9.25(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.46(d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.36(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.19(d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 7.06(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.91(dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.23(dt, *J* = 44.5,5.3 Hz, 4H), 3.16(dd, *J* = 11.4, 5.7 Hz, 3H), 2.81(s, 3H), 2.64(s, 3H), 2.57(s, 1H), 2.53(s, 3H), 2.01(h, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.91(dp, *J* = 19.3, 6.8, 5.6 Hz, 4H), 1.61(d, *J* = 6.1 Hz, 9H).

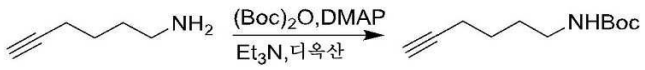
[0286] 실시예 2 화합물 2의 합성

[0287] *2^6-메틸-5^6-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온*



[0288]

[0289] 단계 1: 화합물 2-2의 합성

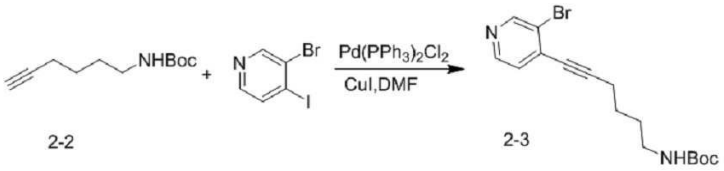


2-1 2-2

[0290]

[0291] 250mL의 1구 플라스크에서, 화합물 2-1(5.0g, 51.46mmol),(Boc)$_2$O(13.48g, 61.7의 5mmol), TEA(15.62g, 154mmol), DMAP(1.26g, 10.29mmol)를 1,4-디옥산(80mL)에 첨가하고, 실온에서 5h 교반한다. TLC로 모니터링하고 반응을 완료시키고, 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제한다(디클로로메탄:메탄올=40:1). 화합물 2-2(9.83g, 수율: 96.85%)를 얻는다. MS:198.14[M+H]$^+$.

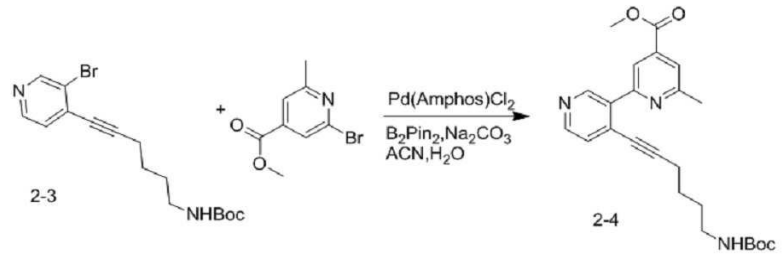
[0292] 단계 2: 화합물 2-3의 합성



[0293]

[0294] 250mL의 반응 플라스크에서, 화합물 2-2(9.83 g, 49.84 mmol), 3-브로모-4-아이오드피리딘(16.98 g, 59.81 mmol), 비스(트리페닐포스핀) 팔라듐 디클로라이드(7.00 g, 9.97 mmol), CuI(4.75g, 24.92mmol), DMF(80mL)을 균일하게 혼합시키고, 질소 가스 보호 하에, 100℃까지 가열시키고, 4h 반응시키며, 냉각시키고, 반응액에 200 mL의 EA, 200 mL의 물을 첨가하여 추출하며, 액분리하고, 유기층을 포화 식염수(200mL*3)로 세척하며, 유기층을 건조하고, 여과하며, 여과액을 농축시키고, 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 정제하며, 용리제는 PE:EA=2:1이고, 용리액을 농축시켜 제품 화합물 2-3(13.81 g, 수율: 78.42%)을 얻는다. MS:353.08, 355.08 $[M+H]^+$.

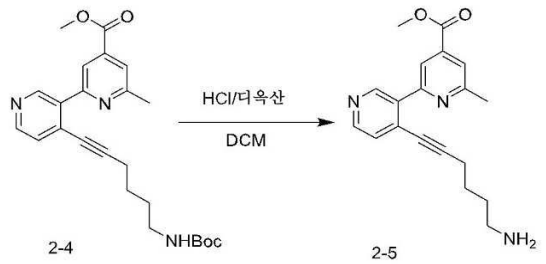
[0295] 단계 3: 화합물 2-4의 합성



[0296]

[0297] 250mL의 반응 플라스크에서, 화합물 2-3(10.0 g, 28.31 mmol), 메틸 2-브로모-6-메틸 이소니코티네이트(14.32 g, 62.27 mmol), $Pd(Amphos)_2Cl_2$(1.60 g, 2.26 mmol), B_2Pin_2(14.38 g, 56.62 mmol), 탄산나트륨(9.00g, 84.93 mmol), 아세토니트릴(100 mL), 물(20 mL)을 균일하게 혼합시키고, 질소 가스 보호 하에, 100℃까지 가열시키고, 2h 반응시키며, 냉각시키고, 감압 증발로 용매를 제거하며, 잔여물을 200 mL DCM로 용해시키고, 물(200 mL)과 포화 식염수(200 mL)로 차례로 세척하며, 유기층을 건조하고, 여과하며, 여과액을 농축시키고, 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 정제하며, 용리제는 DCM:MeOH=25:1이고, 용리액을 농축시켜 제품 화합물 2-4(5.18 g, 수율: 43.22%)를 얻는다. MS:424.22 $[M+H]^+$.

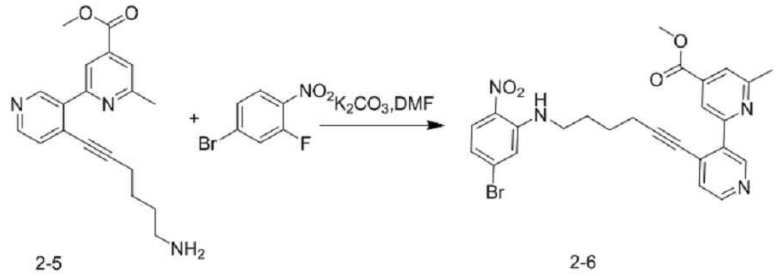
[0298] 단계 4: 화합물 2-5의 합성



[0299]

[0300] 화합물 2-4(5.00 g, 11.81 mmol)를 DCM(20 mL)에 첨가하고, 교반하며 용해시킨다. 염화수소의 1,4-디옥산 용액(4M, 30 mL)을 적하하여 첨가한다. 첨가가 완료되면, 실온에서 교반하면서 1시간 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키고, 농축시키며, 얻어진 조제품 화합물 2-5(4.10 g)은 다음 단계의 반응에 직접 사용된다. MS: 324.16$[M+H]^+$.

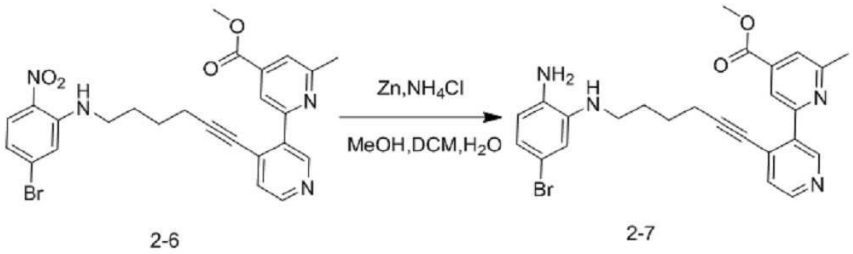
[0301] 단계 5: 화합물 2-6의 합성



[0302]

[0303] 100mL의 반응 플라스크에서, 화합물 2-5(4.10 g, 11.81 mmol), 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠(3.12 g, 14.17 mmol), 탄산칼륨(4.90 g, 35.43 mmol), DMF(20 mL)를 균일하게 혼합시키고, 50℃까지 가열시키고 밤새 반응시키며, 냉각시키고, 반응액에 100 mL의 EA, 100 mL의 물을 첨가하여 추출하며, 액분리하고, 유기층을 포화 식염수(100 mL*3)로 세척하며, 유기층을 건조하고, 여과하며, 여과액을 농축시키고, 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 정제하며, 용리제는 DCM:MeOH=18:1이고, 용리액을 농축시켜 제품 화합물 2-6(5.45 g, 수율: 88.2%)을 얻는다. MS:523.09, 525.09 $[M+H]^+$.

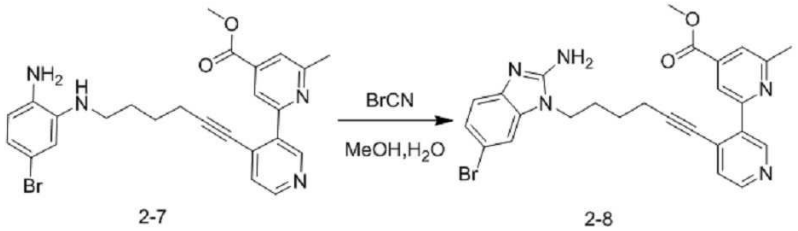
[0304] 단계 6: 화합물 2-7의 합성



[0305]

[0306] 100 mL의 1구 플라스크에서, 화합물 2-6(2.48 g, 4.73 mmol)을 DCM/MeOH/H_2O(20 mL/10 mL/20 mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 아연 분말(2.47 g, 37.84 mmol), 염화암모늄(5.06 g, 94.6 mmol)을 첨가하며, 첨가가 완료되면, 실온까지 승온시키고 4h 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 원료의 반응이 완료되면, 반응을 멈춘다. 후처리: 흡입 여과시키고, 여과 케이크를 디클로로메탄과 메탄올로 드립워싱시키며, 여과액을 수집하고, 층분리하며, 유기상을 수집하고, 물로 2회 세척하며, 포화 식염수로 1회 세척하고, 건조하며, 여과하고, 농축시켜 화합물 2-7(2.22 g, 수율: 95.20%)을 얻는다. MS:493.12,495.12 $[M+H]^+$.

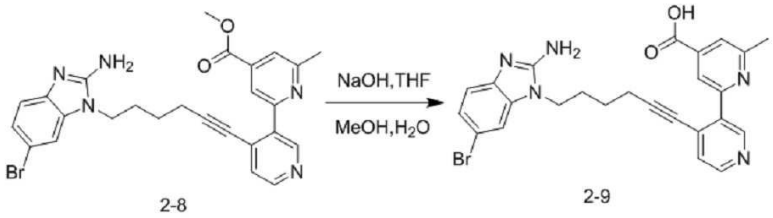
[0307] 단계 7: 화합물 2-8의 합성



[0308]

[0309] 100mL의 1구 플라스크에서, 화합물 2-7(2.22 g, 4.50 mmol)을 무수 메탄올(30 mL)과 물(6 mL)에 용해시키고, 20℃에서 시아노젠 브로마이드(0.52 g, 4.95 mmol) 고체를 첨가하며, 첨가가 완료되면, 이 온도에서 4h 교반한다. LCMS로 모니터링하고 원료를 완전히 반응시킨다. 반응액에 탄산수소나트륨 수용액(0.5 N)과 DCM을 첨가하고, 교반하며 층분리하고, 유기상을 수집하며, 물로 2회 세척하고, 포화 식염수로 1회 세척하며, 건조하고, 여과하며, 농축시킨다. 잔여물에 실리카겔을 섞어서 Flash 컬럼 크로마토그래피(용리제는 DCM:MeOH=12:1임)에 통과시키는 것으로 화합물 2-8(1.99 g, 수율: 85.4%)을 얻는다. MS:518.11, 520.11$[M+H]^+$.

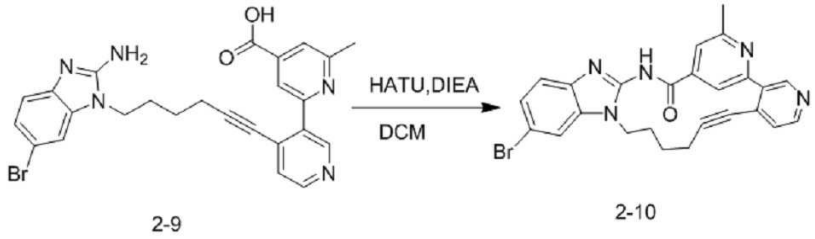
[0310] 단계 8: 화합물 2-9의 합성



[0311]

[0312] 화합물 2-8(1.99 g, 3.84 mmol)을 메탄올(8 mL)과 테트라히드로푸란(8 mL)에 용해시키고, 수산화나트륨(0.31 g,7.68 mmol)과 물(8 mL)을 첨가한다. 실온에서 2시간 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시킨다. 농축시키고 메탄올과 테트라히드로푸란을 제거한다. 2N의 희염산을 사용하여 pH를 7로 조정한다. 체계를 농축시킨다. Flash C18 역상 컬럼에 통과시켜 정제한다(A: 0.1% 포름산 수용액, B: 아세토니트릴; 아세토니트릴 10-100%, 20mins). 제품 화합물 2-9(1.89 g, 수율: 97.8%)를 얻는다. MS:504.10, 506.10[M+H]$^+$.

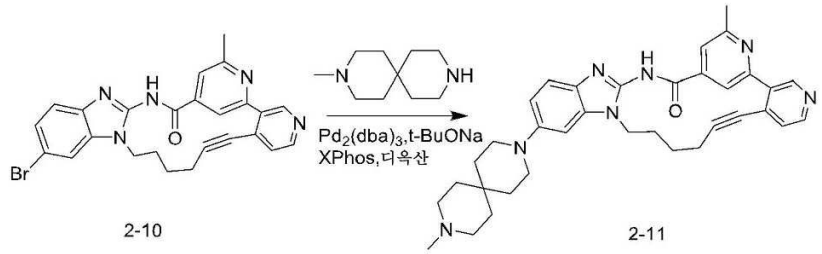
[0313] 단계 9: 화합물 2-10의 합성



[0314]

[0315] 화합물 2-9(1.89g, 3.75 mmol)를 DCM(30 mL)에 용해시킨다. 교반하고, 냉각시킨다. 0℃에서 HATU(1.43 g, 3.75 mmol), DIEA(3.1 mL, 18.75 mmol)를 첨가한다. 원료 첨가가 완료된 후, 이 온도에서 계속하여 2시간 교반한다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시킨다. 30 mL DCM을 첨가하고, 50 mL의 물과 50 mL의 포화 식염수로 차례로 세척한다. 유기상을 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔여물에 실리카겔을 섞어서 Flash 컬럼 크로마토그래피(용리제는 DCM:MeOH=15:1임)에 통과시키는 것으로 화합물 2-10(0.99 g, 수율: 54.32%)을 얻는다. MS:486.09, 488.09 [M+H]$^+$.

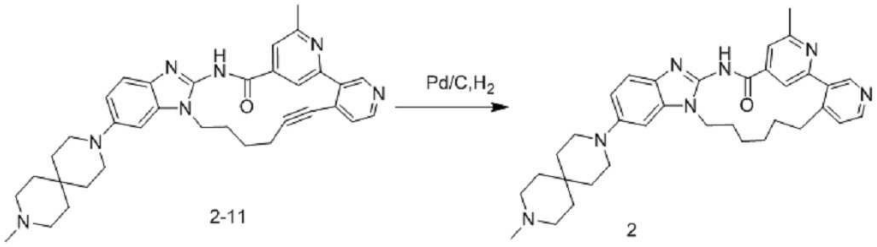
[0316] 단계 10: 화합물 2-11의 합성



[0317]

[0318] 화합물 2-10(0.99 g, 2.03 mmol)을 반응 플라스크에 첨가하고, 용매로서의 무수 디옥산(20 mL)을 첨가한 다음, 나트륨 tert-부톡사이드(0.39g, 4.06 mmol), Xphos(195 mg, 0.41 mmol), $Pd_2(dba)_3$(183 mg, 0.2 mmol), 3-메틸-3,9-디아자스피로[5,5]운데칸(0.68 g, 4.06 mmol)을 차례로 첨가하며, 질소 가스를 도입하여 대체하고, 100℃에서 3시간 반응시킨다. LCMS로 반응을 모니터링하여, 가열을 멈추며, 감압 증발로 용매를 제거하고, 잔여물에 실리카겔을 섞어서 Flash 컬럼 크로마토그래피(용리제는 DCM:MeOH=12:1임)에 통과시키는 것으로 화합물 2-11(0.81 g, 수율: 69.45%)을 얻는다. MS:574.32 [M+H]$^+$.

[0319] 단계 11: 화합물 2의 합성

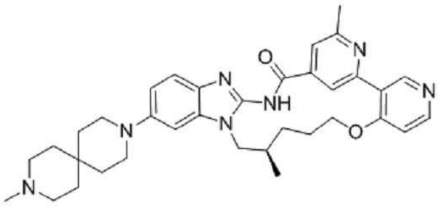


[0320]

[0321] 화합물 2-11(100 mg , 0.174 mmol)을 MeOH(8 mL)에 첨가하고, 그런 후 15% Pd/C(15 mg)을 첨가한다. 첨가가 완료되면, 수소 가스로 3회 대체하고, 실온에서 교반하면서 2시간 반응시킨다. LCMS로 반응이 완료될 때까지 모니터링한다. 반응을 멈추고, 여과하며, 여과 케이크를 메탄올로 드립워싱시키고, 여과액을 농축시키며, Prep-HPLC(크로마토그래피 컬럼 luna C18, 30*250 mm, 이동상(A: 0.1% 포름산 수용액, B:아세토니트릴; 아세토니트릴 17-50%, 20mins))로 분취하고, 제품 화합물 2(53mg, 52.34%)를 얻는다. MS:578.35[M+H]$^+$.

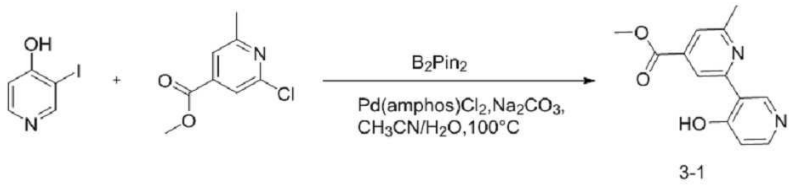
[0322] 실시예 3 화합물 3의 합성

[0323] *(R)-2^6,7-디메틸-5^6-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온*



[0324]

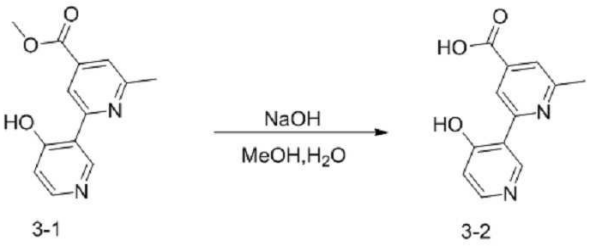
[0325] 단계 1: 화합물 3-1의 합성



[0326]

[0327] 4-하이드록시-3-아이오드피리딘(15 g, 67.87 mmol), 메틸 2-클로로-6-메틸 이소니코티네이트(25 g, 135.74 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(52g, 203.61 mmol), Pd(amphos)Cl_2(4.7 g, 6.8 mmol) 및 탄산나트륨(28 g, 203 mmol)을 아세토니트릴(900 mL)과 물(90 mL)에 분산시킨다. 질소 가스로 보호하고, 오일 욕조를 100℃까지 가열시켜 2시간 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시킨다. 실온까지 냉각시킨다. 1 L의 물을 첨가하고, 1N의 희염산을 사용하여 pH값을 중성으로 조정하며, 500 mL의 에틸 아세테이트로 3회 추출한다. 유기상을 합병하고, 건조하며, 농축시킨다. 컬럼 크로마토그래피로 정제한다(DCM/MeOH=10/1). 제품3-1(10 g, 수율62%)을 얻는다. MS:245.08[M+H]$^+$.

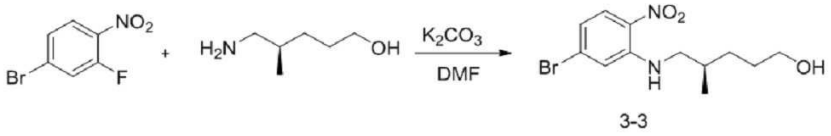
[0328] 단계 2: 화합물 3-2의 합성



[0329]

[0330] 화합물 3-1(10 g, 40.98 mmol)을 메탄올(100 mL)에 첨가하고, NaOH(3.28 g, 81.97 mmol, 20 mL물에 용해됨) 수용액을 적하하여 첨가하며, 첨가가 완료되면, 실온에서 1h 반응시키고, LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키고, 1 N의 HCl으로 pH를 4로 조정하고, 다량의 고체가 석출되면, 여과하며, 가열 건조시켜 제품 화합물 3-2(7.22 g, 수율: 76%)를 얻는다. MS:231.07[M+H]$^+$.

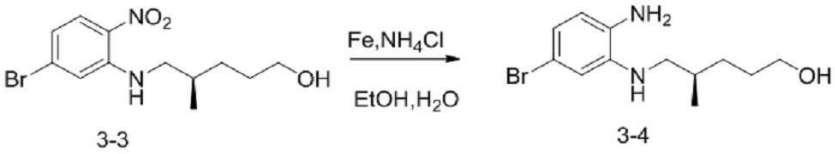
[0331] 단계 3: 화합물 3-3의 합성



[0332]

[0333] 화합물 3-3의 합성 방법은 화합물 1-4의 합성 방법과 동일하되, 단지 5-아미노펜탄-1-올을 (R)-5-아미노-4-메틸펜탄-1-올로 대체한다. 화합물 3-3의 MS:317.04, 319.04[M+H]$^+$.

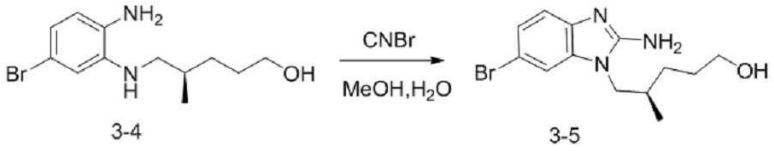
[0334] 단계 4: 화합물 3-4의 합성



[0335]

[0336] 화합물 3-3(2.90 g, 9.14 mmol), 철분말(2.55 g, 45.72 mmol), 염화암모늄(2.45 g, 45.72 mmol), 에틸 알코올(30 mL), H_2O(10 mL)을 균일하게 혼합시키고, 60℃에서 1h 반응시키며, 반응이 완료될 때까지 LCMS로 모니터링하여, 여과하며, 회전 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피 DCM/MeOH=10/1로 제품 화합물 3-4(2.60 g, 수율: 99%)를 얻는다. MS:287.07, 289.07[M+H]$^+$.

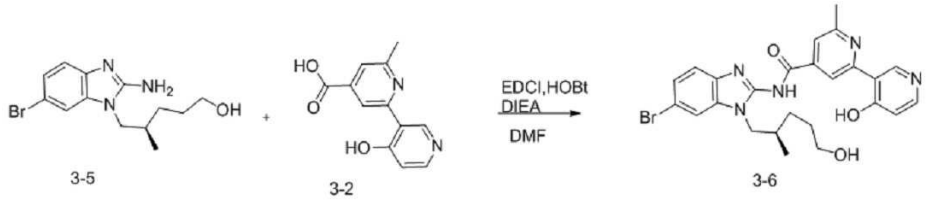
[0337] 단계 5: 화합물 3-5의 합성



[0338]

[0339] 화합물 3-4(2.60 g, 9.05 mmol), 시아노젠 브로마이드(1.15 mg, 10.86 mmol), 메탄올(30 mL), 물(6 mL)을 균일하게 혼합시키고, 60℃에서 0.5h 반응시키며, 반응이 완료될 때까지 LCMS로 모니터링하여, pH를 8로 조정하며, 3×50 mL DCM로 추출하며, 회전 건조시켜 제품 화합물 3-5(2.70 mg, 수율: 95%)를 얻는다. MS:312.06, 314.06[M+H]$^+$.

[0340] 단계 6: 화합물 3-6의 합성

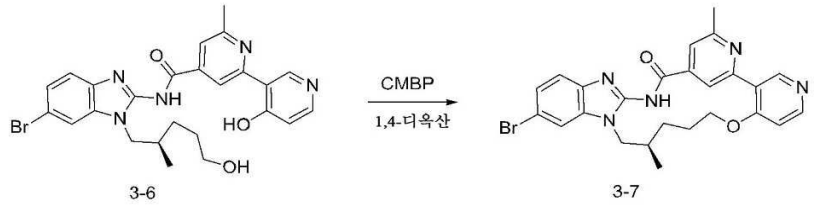


3-5 3-2 3-6

[0341]

[0342] 화합물 3-5(0.40 g, 1.28 mmol), 화합물 3-2(0.35 g, 1.54 mmol), DIEA(1.06 mL, 6.41 mmol)를 DMF(8 mL)에 첨가하고, HOBt(0.26 mg, 1.92 mmol)과 EDCI(0.37 g, 1.92 mmol)를 첨가하며, 60℃에서 1h 반응시키고, LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키고, 200 mL의 물을 첨가하여 반응을 퀀칭하고, 3×10 mL DCM로 추출하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하며, 회전 건조시키고, PTLC로 정제하여(DCM/MeOH=15/1), 제품 화합물 3-6(0.16 g, 수율: 23.8%)을 얻는다. MS:524.12, 526.12[M+H]$^+$.

[0343] 단계 7: 화합물 3-7의 합성

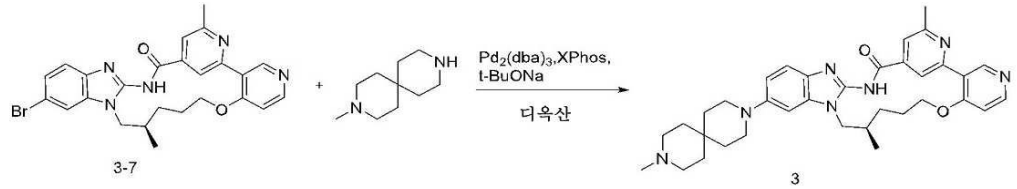


3-6 3-7

[0344]

[0345] 화합물 3-6(150 mg, 0.29 mmol)을 디옥산(4 mL)에 첨가하고, CMBP(1380 mg, 5.72 mmol)를 첨가한다. 오일 욕조를 110℃까지 가열시키고 2시간 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시킨다. 실온까지 냉각시킨다. 체계를 직접 농축시킨다. PTLC에 통과시켜 정제한다(DCM/MeOH=15/1). 제품 화합물 3-7(70 mg, 수율: 48%)을 얻는다. MS:506.11, 508.11[M+H]$^+$.

[0346] 단계 8: 화합물 3의 합성



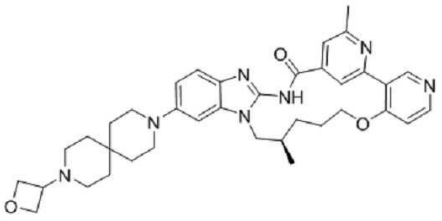
3-7 3

[0347]

[0348] 화합물 3의 합성 방법은 화합물 2-11 의 합성 방법과 동일하되, 단지 화합물 2-10을 화합물 3-7로 대체하고, 얻어진 조제품을 prep-HPLC(크로마토그래피 컬럼 luna C18, 30*250 mm, 이동상(A: 0.1% 포름산 수용액, B:아세토니트릴; 아세토니트릴 17-50%, 20mins))에 통과시켜 정제하고, 화합물 3을 얻는다. MS:594.35[M+H]$^+$.

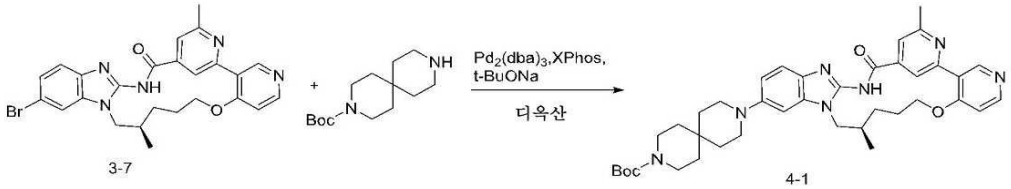
[0349] 실시예 4 화합물 4의 합성

[0350] *(R)-2^6,7-디메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온*



[0351]

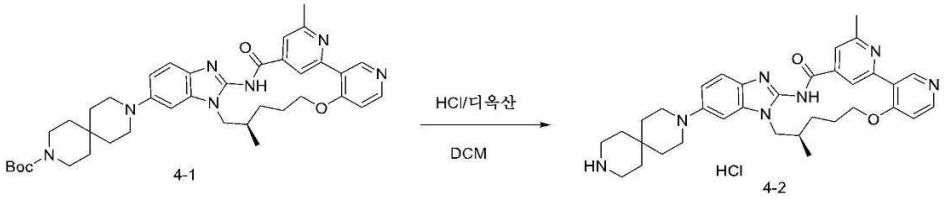
[0352] 단계 1: 화합물 4-1의 합성



[0353]

[0354] 화합물 4-1의 합성 방법은 화합물 3의 합성 방법과 동일하되, 단지 3-메틸-3,9-디아자스피로[5,5]운데칸을 tert-부틸 3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카르복실레이트로 대체하여, 화합물 4-1을 얻는다. MS: 636.36 $[M+H]^+$.

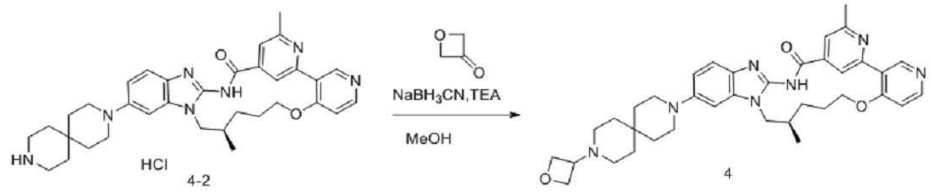
[0355] 단계 2: 화합물 4-2의 합성



[0356]

[0357] 100 mL의 반응 플라스크에, 화합물 4-1(7.2 g, 10.59 mmol), DCM(70 mL)을 첨가하고, 실온에서 염산 디옥산 용액(26.48 mL, 105.91 mmol, 4M)을 적하하여 첨가하며, 실온에서 2h 반응시키고, LCMS로 모니터링하고 원료가 완전히 반응되면 교반을 멈춘다. 반응액을 직접 여과하고, 여과 케이크를 디클로로메탄로 2회 헹군 다음, n-헥산으로 1회 헹구며, 여과 케이크를 수집하고, 건조하며, 생성물 화합물 4-2(6.50 g, 수율: 99.6%)를 얻는다. MS:580 $[M+H]^+$.

[0358] 단계 3: 화합물 4의 합성



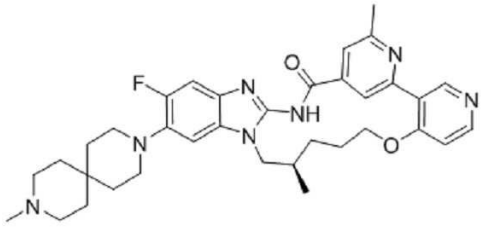
[0359]

[0360] 100 mL의 1구 플라스크에서, 화합물 4-2(3.50 g, 5.68 mmol)를 무수 메탄올(30 mL)에 용해시키고, 그런 후 트리에틸아민(1.72 g, 17.04 mmol), 3-옥세타논(4.09 g, 56.80 mmol), 나트륨 시아노보로하이드라이드(7.14 g, 113.60 mmol)를 차례로 첨가하고, 교반하여 균일하게 혼합시키며, 60℃까지 승온시켜 1h 반응시키고, LCMS로 모니터링하고 원료가 완전히 반응되면 교반을 멈춘다. 반응액을 실온까지 냉각시키고, 디클로로메탄(150mL)을 첨가하며, 포화 탄산나트륨 수용액으로 2회 세척하고, 물로 1회, 포화 식염수로 1회 세척하며, 건조시키고, 여과하며, 여과액을 농축시키고, 농축 과정에서 아세토니트릴을 첨가하여 2회 찌우고(steamed), 여과하며, 여과 케이크를 소량의 아세토니트릴로 드립워싱시키고, 여과 케이크를 수집하며, 건조시키고, 생성물 화합물 4(1.91g, 수율: 47.84%)를 얻는다. MS:636 $[M+H]^+$

[0361] ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.45(d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.36(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.19(d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.06(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.88(dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.51(t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.40(t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.23(td, J = 10.8, 6.8 Hz, 2H), 4.08(dd, J = 14.0, 2.8 Hz, 1H), 4.00(dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 3.38(q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.12(t, J = 5.7 Hz, 4H), 2.63(s, 3H), 2.30 - 2.22(m, 2H), 2.19(q, J = 8.3, 5.7 Hz, 4H), 2.03(d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.72(d, J = 4.4 Hz, 0H), 1.70(s, 1H), 1.56(t, J = 5.7 Hz, 5H), 1.48(d, J = 5.7 Hz, 4H), 0.93(d, J = 6.5 Hz, 3H).

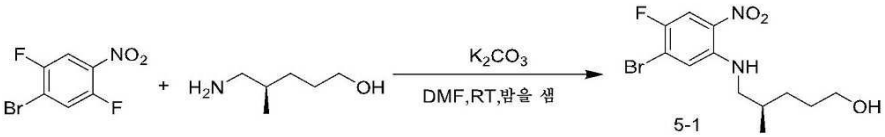
[0362] 실시예 5 화합물 5의 합성

[0363] *(R)-5[5]-플루오로-2[6],7-디메틸-5[6]-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5[1]H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온*



[0364]

[0365] 단계 1: 화합물 5-1의 합성

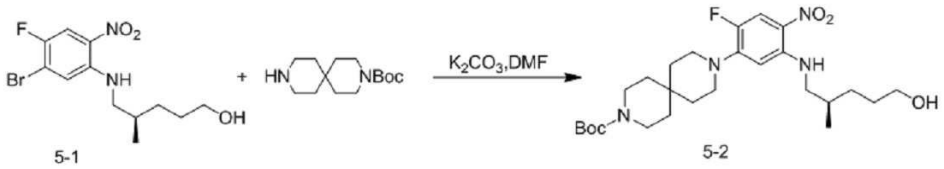


5-1

[0366]

[0367] 화합물 5-1의 합성 방법은 화합물 3-3과 동일하되, 단지 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠을 4-브로모-2,5-디플루오로니트로벤젠으로 대체하는 것이고, 화합물 5-1의 MS:335.03, 337.03 $[M+H]^+$.

[0368] 단계 2: 화합물 5-2의 합성



5-1 5-2

[0369]

[0370] 500 mL의 1구 플라스크에서, 화합물 5-1(10.25 g, 30.58 mmol), tert-부틸 3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카르복실레이트(11.67 g, 45.87 mmol), 무수 탄산칼륨(10.57 g,76.45 mmol)을 DMF(200 mL)에 용해시키고, 100℃까지 가열시키며, 8h 교반한다. LCMS로 모니터링하고 원료가 완전히 반응되면 교반을 멈춘다. 반응액을 실온까지 냉각시키고, 600 mL의 물에 부어 넣으며, 실온에서 1h 교반하고, 여과하며, 여과 케이크를 수집하며, 여과 케이크를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM：MeOH=50:1-15:1), 노란색 고체인 화합물 5-2(13.00 g, 수율: 83.58 %)를 얻는다. MS: 509.31 $[M+H]^+$.

[0371] 단계 3: 화합물 5-3의 합성



5-2 5-3

[0372]

[0373] 100 mL의 1구 플라스크에서, 화합물 5-2(2.00 g, 3.93 mmol), 이미다졸(0.54 g, 7.86 mmol)을 디클로로메탄(50 mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 화합물TBDMSCl(0.71 g, 4.72 mmol)을 첨가하며, 첨가가 완료되면, 실온까지 승온시키고 밤새 교반한다. LCMS로 모니터링하여, 반응이 완료되면, 교반을 멈춘다. 반응액을 100 mL의 물에 부어 넣어 퀀칭하고, 교반하며 층분리하고, DCM상을 수집한 다음, 물로 1회 세척하고, 포화 식염수로 1회 세척하며, 건조시키고, 여과하며, 농축시킨다. 잔여물에 실리카겔을 섞어서 Flash 실리카겔 컬럼에 통과시키는 것으로 정제(A: PE, B: EtOAc, B상 0-30%, 15mins)한다. 화합물 5-3(2.10 g, 수율: 85.74 %)을 얻는다. MS: 623.39 $[M+H]^+$.

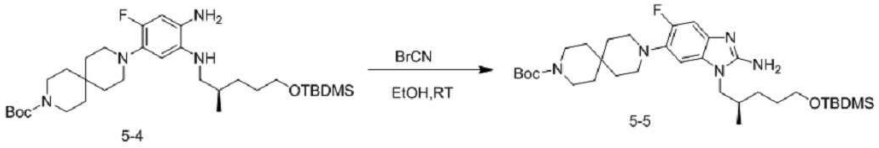
[0374] 단계 4: 화합물 5-4의 합성



[0375]

[0376] 화합물 5-4의 합성 방법은 화합물 1-7과 동일하되, 단지 화합물 1-6을 화합물 5-3로 대체하는 것이고, 화합물 5-4의 MS:593.42 $[M+H]^+$이다.

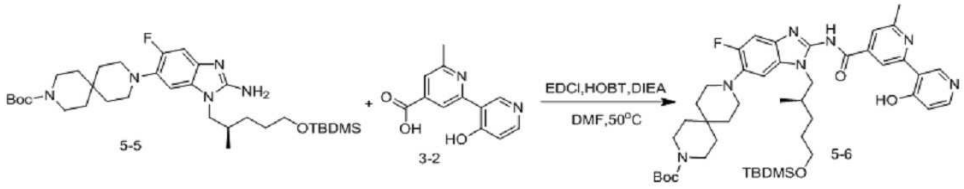
[0377] 단계 5: 화합물 5-5의 합성



[0378]

[0379] 화합물 5-5의 합성 방법은 화합물 1-8과 동일하되, 단지 화합물 1-7을 화합물 5-4로 대체하는 것이고, 화합물 5-5의 MS:618.41 $[M+H]^+$이다.

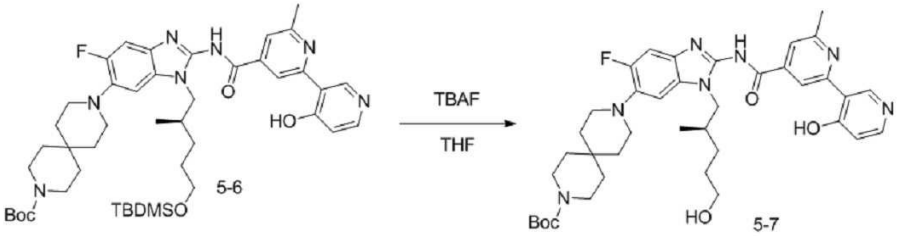
[0380] 단계 6: 화합물 5-6의 합성



[0381]

[0382] 화합물 5-5(1.70 g, 2.75 mmol), 화합물 3-2(0.63g, 2.75 mmol), EDCI(1.58 g, 8.25 mmol), HOBt(1.12 g, 8.25 mmol), DIEA(1.78 g, 13.76 mmol), DMF(15 mL)을 균일하게 혼합시키고, 40℃에서 2h 반응시키며, LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키고, 반응 체계를 100 mL의 빙수에 부어 넣으며, 3×50 mL DCM로 추출하고, 회전 건조시켜 컬럼 크로마토그래피 DCM/MeOH=30/1를 통해 제품 화합물 5-6(1.70 g, 수율: 74.44%)을 얻는다. MS:830.47$[M+H]^+$.

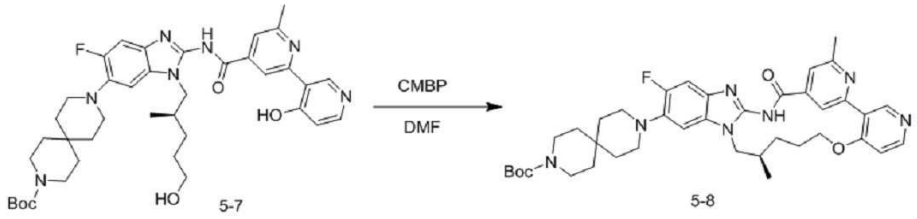
[0383] 단계 7: 화합물 5-7의 합성



[0384]

[0385] 화합물 5-6(1.60 g, 1.93 mmol), TBAF(5.78 mL, 1 mol/L), THF(10 mL)를 균일하게 혼합시키고, 70℃에서 4h 반응시키며, LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키고, 회전 건조시키며, 50 mL의 물을 사용하여 3회 슬러리화하고, 여과하며, 여과 케이크를 3×15 mL 물로 세척하며, 여과 케이크를 진공 건조시켜 제품 화합물 5-7(1.15 g, 수율: 83.35%)을 얻는다. MS:716.39$[M+H]^+$

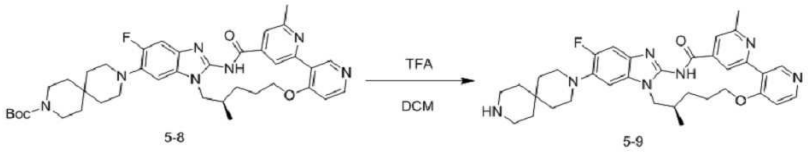
[0386] 단계 8: 화합물 5-8의 합성



[0387]

[0388] 화합물 5-7(300 mg, 0.42 mmol)을 DMF(3 mL)에 용해시키고, CMBP(1011 mg, 4.19 mmol)를 첨가한다. 오일 욕조를 110℃까지 가열시키고 2시간 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시킨다. 실온까지 냉각시킨다. 체계를 직접 농축시킨다. Prep-HPLC(크로마토그래피 컬럼 luna C18, 30*250 mm, 이동상(A: 0.1% 포름산 수용액, B:아세토니트릴; 아세토니트릴 17-40%, 20mins))로 정제하고,, 제품 화합물 5-8을 얻는다. MS:698.38[M+H]$^+$.

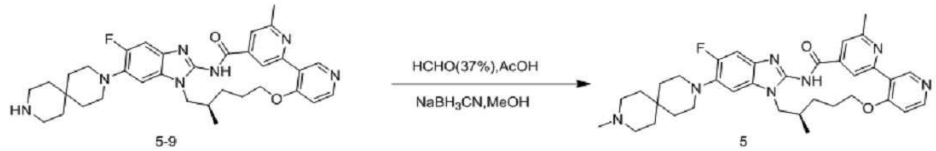
[0389] 단계 9: 화합물 5-9의 합성



[0390]

[0391] 화합물 5-8(220 mg, 0.31 mmol)을 DCM(4 mL)에 용해시키고, TFA(2 mL)를 첨가한다. 첨가가 완료되면, 실온에서 1시간 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시킨다. 체계를 직접 농축시키고, 농축물을 20 mL DCM에 용해시키며, 포화 탄산칼륨 수용액을 사용하여 pH를 염기성으로 조정하고, 액분리하며, 수상을 DCM로 추출하고, 유기상을 합병하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하며, 농축시켜, 제품 화합물 5-9(156 mg, 수율: 85.37%)를 얻는다. MS:598.32[M+H]$^+$.

[0392] 단계 10: 화합물 5의 합성

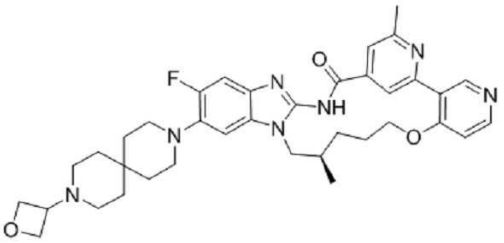


[0393]

[0394] 화합물 5-9(50 mg, 0.08 mmol), 포름알데하이드의 수용액 0.5 mL, 1방울의 HOAc, MeOH(3 mL)을 균일하게 혼합시키고, 실온에서 $NaBH_3CN$(52.60 mg, 0.84 mmol)을 첨가하며, 실온에서 1h 반응시킨다. 반응액을 직접 Prep-HPLC(크로마토그래피 컬럼 luna C18, 30*250 mm, 이동상(A: 0.1% 포름산 수용액, B: 아세토니트릴; 아세토니트릴 17-50%, 20mins))로 분취하고, 제품 화합물 5(11.20 mg, 수율: 21.87%)를 얻는다. MS:612.34[M+H]$^+$.

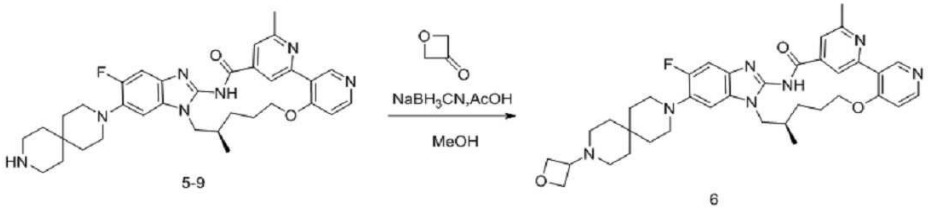
[0395] 실시예 6 화합물 6의 합성

[0396] *(R)-5^5-플루오로-2^6,7-디메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온*



[0397]

[0398] 단계 1: 화합물 6의 합성



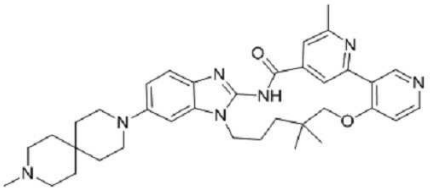
[0399]

[0400] 화합물 5-9(100 mg, 0.17 mmol)를 무수 메탄올(4 mL)에 용해시키고, 그런 후 빙초산(100 mg, 1.67 mmol), 3-옥세타논(121 mg, 1.67 mmol), 나트륨 시아노보로하이드라이드(105 mg, 1.67 mmol)를 첨가하며, 교반하여 균일하게 혼합시키고, 실온에서 2h 반응시키며, LCMS로 모니터링하고 원료가 완전히 반응되면 교반을 멈춘다. 반응액을 디클로로메탄(15 mL)을 첨가하고, 포화 탄산나트륨 수용액으로 2회 세척하며, 물로 1회, 포화 식염수로 1회 세척하고, 건조시키며, 여과하고, 농축시키며, Prep-HPLC(크로마토그래피 컬럼 luna C18, 30*250 mm, 이동상(A: 0.1% 포름산 수용액, B:아세토니트릴; 아세토니트릴 17-50%, 20mins))로 분취하고, 제품 화합물 6(22.90 mg, 수율: 19.56%)을 얻는다. MS:654.35[M+H]$^+$.

[0401] ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.46(d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.75(d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.25(m, 2H), 7.20(d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.52(t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.41(t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.26(d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.15 - 4.00(m, 2H), 3.39(p, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.96(dt, *J* = 17.3, 6.7 Hz, 4H), 2.64(s, 3H), 2.24(d, *J* = 32.8 Hz, 6H), 2.03(s, 1H), 1.76 - 1.70(m, 1H), 1.60(t, *J* = 5.9 Hz, 5H), 1.53(d, *J* = 5.8 Hz, 4H), 0.93(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

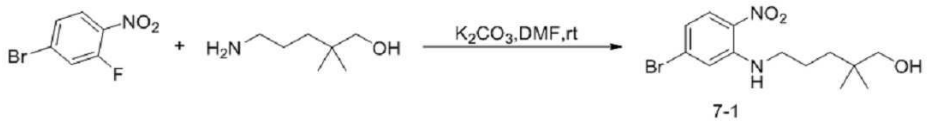
[0402] 실시예 7 화합물 7의 합성

[0403] *2^6,9,9-트리메틸-5^6-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온*



[0404]

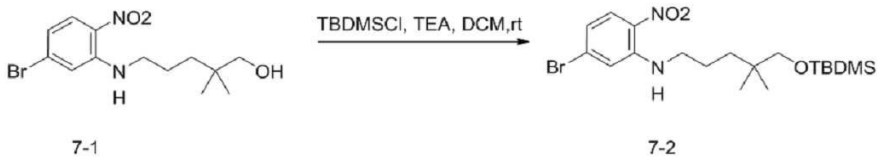
[0405] 단계 1: 화합물 7-1의 합성



[0406]

[0407] 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠(2.00 g, 9.09 mmol), 5-아미노-2,2-디메틸-펜탄-1-올(1.31 g, 10.00 mmol), 탄산칼륨(3.77 g, 27.27 mmol), DMF(20 mL)을 균일하게 혼합시키고, 실온에서 밤새 교반하며, 60 mL 에틸 아세테이트를 첨가하고, 3×40 mL 포화 식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하며 회전 건조시켜, 제품 화합물 7-1(3.00 g, 수율: 99.6%)을 얻는다. MS:331.06 [M+H]$^+$.

[0408] 단계 2: 화합물 7-2의 합성



7-1 7-2

[0409]

[0410] 화합물 7-1(2.10 g, 6.97 mmol), 트리에틸아민(2.91 mL, 20.91 mmol), DCM(20 mL)을 균일하게 혼합시키고, 실온에서 TBDMSCl(1.58 g, 10.46 mmol)을 첨가하며, 온도를 유지하면서 2h 반응시킨다. 반응액을 회전 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피 PE/EA=10/1를 통해 제품 화합물 7-2(3.00 g, 수율: 96.6%)를 얻는다. MS:445.14 $[M+H]^+$.

[0411] 단계 3: 화합물 7-3의 합성

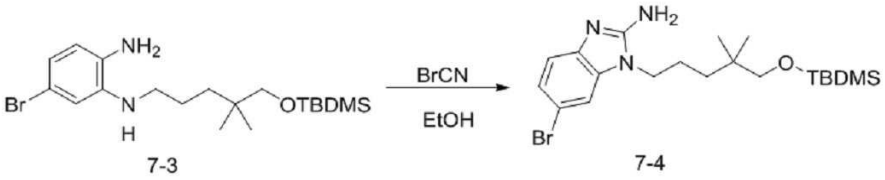


7-2 7-3

[0412]

[0413] 반응 플라스크에서, 화합물 7-2(1.50 g, 3.37 mmol), Zn(2.20 g, 33.67 mmol), 염화암모늄(1.80 g, 33.67 mmol), DCM(10 mL), H_2O(10 mL), MeOH(10 mL)를 첨가하고, 40℃에서 1h 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키고, 여과하며, 액분리하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 여과하고, 회전 건조시켜 제품 화합물 7-3(0.90 g, 수율: 64%)을 얻는다. MS:415.17$[M+H]^+$.

[0414] 단계 4: 화합물 7-4의 합성

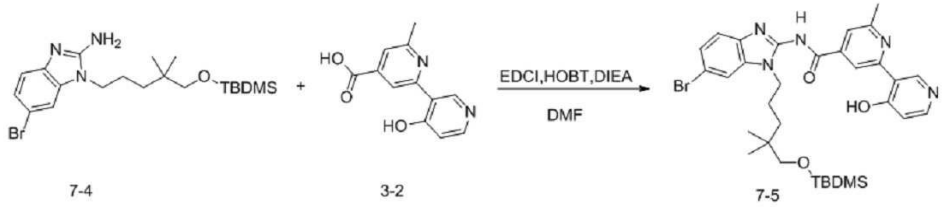


7-3 7-4

[0415]

[0416] 화합물 7-3(0.90 g, 2.17 mmol), 무수 에틸 알코올(20 mL), 시아노젠 브로마이드(0.25 g, 2.38 mmol)를 균일하게 혼합시키고, 실온에서 1h 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키고, 직접 회전 건조시켜, 다음 단계의 반응에 사용된다. 화합물 7-4(0.60 g, 수율: 95%)를 얻는다. MS:440.17 $[M+H]^+$.

[0417] 단계 5: 화합물 7-5의 합성

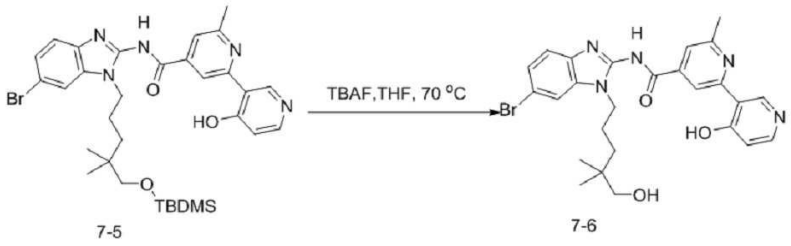


7-4 3-2 7-5

[0418]

[0419] 화합물 7-4(0.90 g, 2.04 mmol), 화합물 3-2(0.56 g, 2.45 mmol), EDCI(0.78 g, 4.09 mmol), HOBT(0.55 g, 4.09 mmol), DIEA(1.69 mmL, 10.22 mmol), DMF(10 mL)를 균일하게 혼합시키고, 70℃에서 30 min 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키고, 30 mL에틸 아세테이트를 첨가하며, 3×20 mL포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 여과하고, 회전 건조시켜 제품 화합물 7-5(1.20 g, 수율: 90%)를 얻는다. MS:652.22$[M+H]^+$.

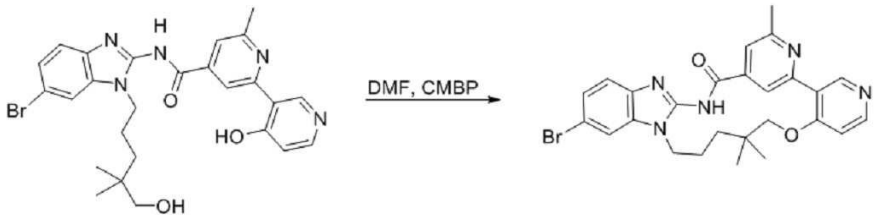
[0420] 단계 6: 화합물 7-6의 합성



[0421]

[0422] 화합물 7-5(900 mg, 1.38 mmol), TBAF(10 mL, 1M)를 균일하게 혼합시키고, 70℃에서 1h 반응시키며, LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키고, 직접 Flash C18(이동상(A: 0.05% 포름산 수용액; B: MeOH; 구배 60-100% B; 20 min))로 역상 정제하며, 회전 건조시켜 제품 화합물 7-6(560 mg, 수율: 95%)을 얻는다. MS:538.14[M+H]$^+$.

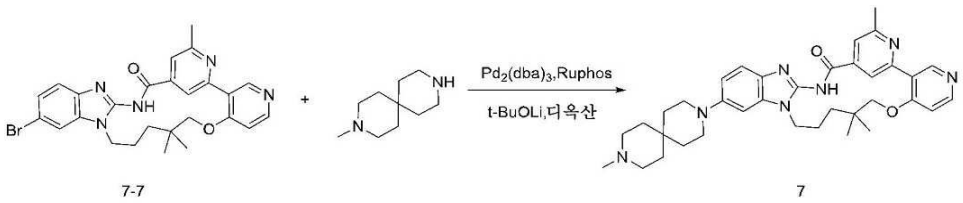
[0423] 단계 7: 화합물 7-7의 합성



[0424]

[0425] 화합물 7-6(560 mg, 1.04 mmol), CMBP(2.51 g, 10.40 mmol), DMF(10mL)를 균일하게 혼합시키고, 130℃에서 4h 반응시키며, LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키고, 직접 역상(이동상(A 0.05% 포름산 수용액; B: MeOH; 구배 60-100% B; 20min))에 통과시켜 정제한다. 회전 건조시켜 제품 화합물 7-7(120 mg, 수율: 22%)을 얻는다. MS:520.13[M+H]$^+$.

[0426] 단계 8: 화합물 7의 합성



[0427]

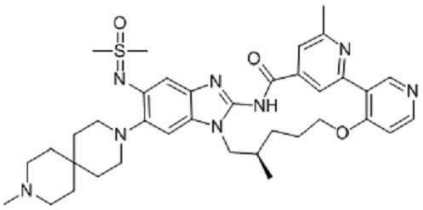
[0428] 화합물 7-7(35 mg, 0.07 mmol), 2-메틸-2,7-디아자스피로[3.5]노난(45.30 mg, 0.27 mmol), $Pd_2(dba)_3$(25 mg, 0.03 mmol), dioxane(2 mL), Ruphos(19mg, 0.04 mmol), 리튬 tert-부톡사이드(32 mg, 0.40 mmol)를 균일하게 혼합시키고, 질소 가스로 보호하며, 100℃에서 1 h 반응시킨다. 직접 Prep-HPLC(크로마토그래피 컬럼 luna C18, 30*250 mm, 이동상(A: 0.1% 포름산 수용액, B:아세토니트릴; 아세토니트릴 17-50%, 20mins))로 분취하고, 제품 화합물 7(26 mg, 0.02 mmol, 60 %)을 얻는다. MS:608.36[M+H]$^+$.

[0429] ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50(s, 1H), 9.11(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.46(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.35(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.12(d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.90(dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 4.21 - 4.15(m, 2H), 3.94(s, 2H), 3.15(t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.64(s, 3H), 2.46(s, 4H), 2.27(s, 3H), 2.11(dd, *J* = 11.2,6.2 Hz, 2H), 1.83(s, 2H), 1.58(t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 1.53(t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 1.23(s, 2H), 0.90(s, 6H).

[0430] 실시예 8 화합물 8의 합성

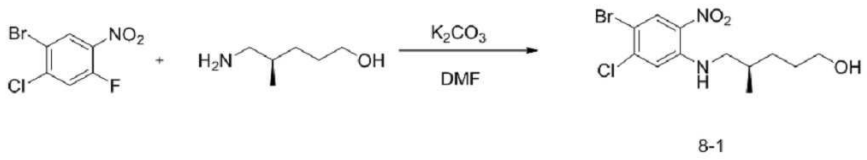
[0431] *(R)-5^5-((디메틸(옥소)-1^{6}설파닐리덴)아미노)-2^6,7-디메틸5^6-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-*

11-옥소-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온



[0432]

[0433] 단계 1: 화합물 8-1의 합성

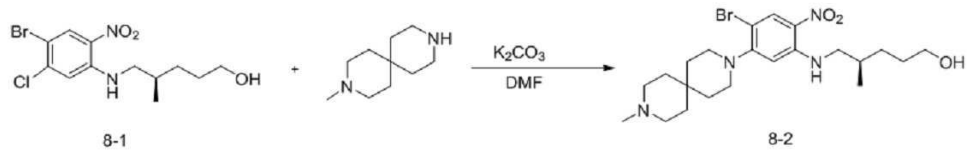


8-1

[0434]

[0435] 1-브로모-2-클로로-4-플루오로-5-니트로벤젠(0.60 g, 2.36 mmol),(R)-5-아미노-4-메틸펜탄-1-올(0.33 g, 2.83 mmol), 탄산칼륨(1.30 g, 9.43 mmol) 및 DMF(6 mL)을 균일하게 혼합시키고, 질소 가스로 보호하며, 60℃에서 1h 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키고, 반응을 실온까지 냉각시키며, 50 mL의 빙수에 부어 넣고, 여과하며, 3×15 mL 물로 세척하고, 여과 케이크를 진공 건조시켜 제품 화합물 8-1(0.8 g, 2.27 mmol, 수율: 96.48%)을 얻는다. MS:351.00, 353.00[M+H]$^+$.

[0436] 단계 2: 화합물 8-2의 합성

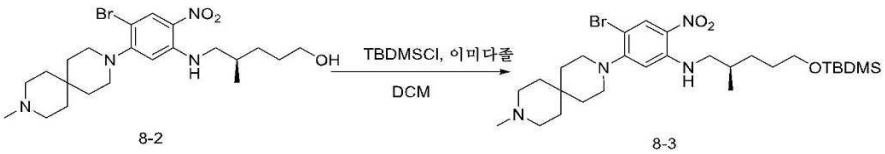


8-1 8-2

[0437]

[0438] 화합물 8-1(0.8 g, 2.27 mmol), 3-메틸-3,9-디아자스피로[5,5]운데칸(0.50 g, 2.96 mmol), 탄산칼륨(1.26 g, 9.10 mmol) 및 DMF(8 mL)을 균일하게 혼합시키고, 질소 가스로 보호하고, 100℃에서 18h 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키고, 반응을 실온까지 냉각시키며, 50 mL의 빙수에 부어 넣고, 여과하며, 3×15 mL 물로 세척하고, 여과 케이크를 진공 건조시켜 제품 화합물 8-2(1.0 g, 2.07mmol, 수율: 96.48%)를 얻는다. MS:483.19, 485.19[M+H]$^+$.

[0439] 단계 3: 화합물 8-3의 합성

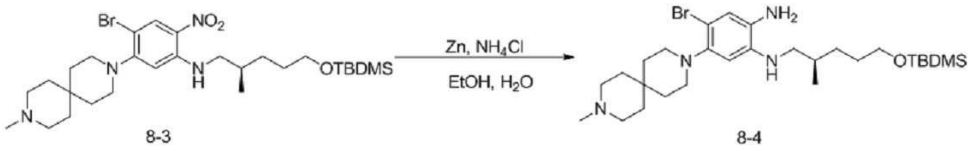


8-2 8-3

[0440]

[0441] 반응 플라스크에서, 화합물 8-2(1.0 g, 2.07 mmol), 이미다졸(0.51 g,7.45 mmol), DCM(20 mL)을 첨가하고, 0℃에서 TBDMSCl(0.56 g, 3.72 mmol)을 첨가하며, 계속하여 1h 반응시키고, LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키며, 회전 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피 PE/EA=1/1를 통해 제품 화합물 8-3(1.20 g, 2.00 mmol수율: 80.88%)을 얻는다. MS:597.28, 599.28 [M+H]$^+$.

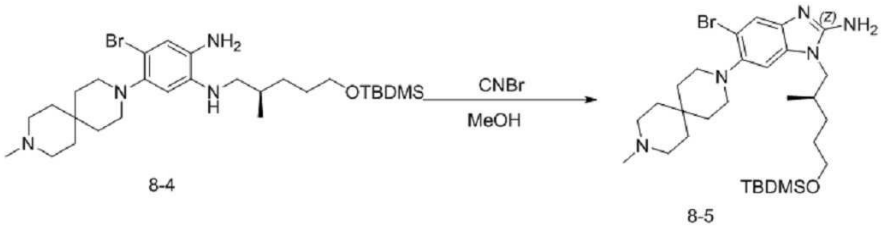
[0442] 단계 4: 화합물 8-4의 합성



[0443]

[0444] 화합물 8-3(1.90 g, 4.40 mmol), 아연 분말(1.09 g, 16.73 mmol), 염화암모늄(0.89 g, 16.73 mmol), 에틸 알코올(20 mL), H_2O(10 mL)을 균일하게 혼합시키고, 55℃에서 1h 반응시키며, LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키고, 여과하며, 냉각시키고, 회전 건조시키며, 컬럼 크로마토그래피 DCM/MeOH=10/1를 통해 제품 화합물 8-4(0.95 g, 1.69 mmol, 수율: 99%)를 얻는다. MS:567.30, 569.30$[M+H]^+$.

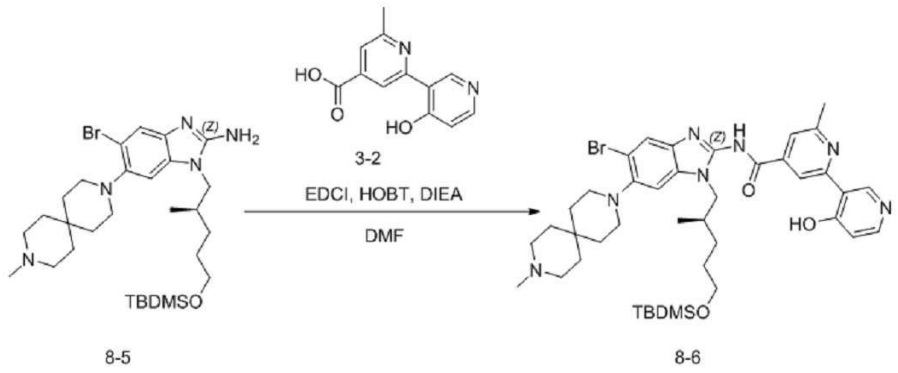
[0445] 단계 5: 화합물 8-5의 합성



[0446]

[0447] 화합물 8-4(0.95 g, 1.69 mmol), 시아노젠 브로마이드(0.21 mg, 2.03 mmol), 메탄올(5 mL), 물(1 mL)을 균일하게 혼합시키고, 15℃에서 1h 반응시키고, LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키며, pH를 8로 조정하고, 3×50 mL DCM로 추출하고, 회전 건조시켜 제품 화합물 8-5(0.90 g, 1.52 mmol, 수율: 89.79%)를 얻는다. MS:592.30, 594.29$[M+H]^+$.

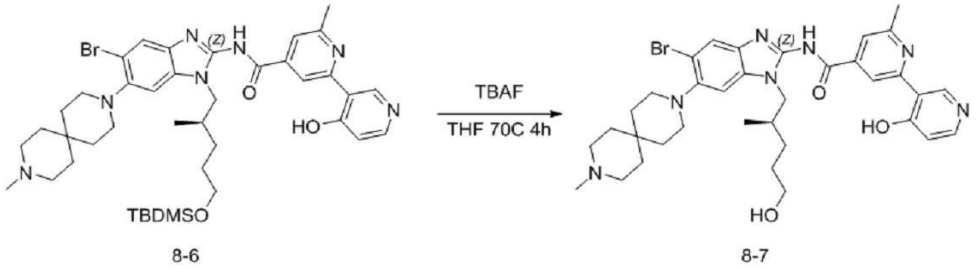
[0448] 단계 6: 화합물 8-6의 합성



[0449]

[0450] 화합물 8-5(0.90 g, 1.52 mmol), 4'-하이드록시-6-메틸-[2,3'-비피리딘]-4-카르복실산(0.30 g, 1.29 mmol), EDCI(0.58 g, 3.04 mmol), HOBt(0.41 g, 3.04 mmol), DIEA(0.79 g, 6.07 mmol), DMF(10 mL)을 균일하게 혼합시키고, 60℃에서 12h 반응시키며, LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키고, 반응 체계를 500 mL 빙수에 부어 넣어 3×50 mL DCM로 추출하며, 회전 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피 DCM/MeOH=10/1를 통해 제품 화합물 8-6(0.8 g, 0.93 mmol, 수율: 65.46%)을 얻는다. MS:804.36, 806.35$[M+H]^+$.

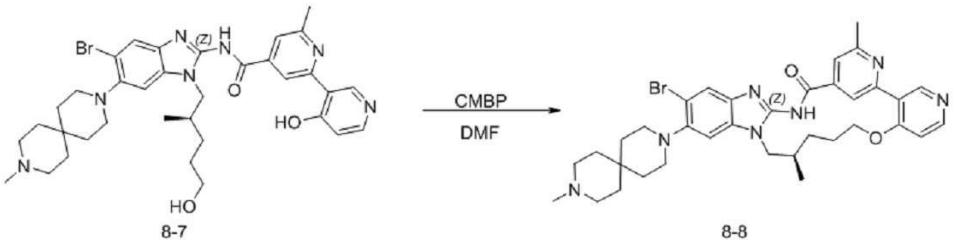
[0451] 단계 7: 화합물 8-7의 합성



[0452]

[0453] 화합물 8-6(0.8 g, 0.93 mmol), TBAF(1.57 mL, 3.98mmol), THF(5 mL)를 균일하게 혼합시키고, 70℃에서 4h 반응시키며, LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키고, 회전 건조시키며, 5 mL의 물로 3회 슬러리화하고, 여과하고 3×5 mL 물로 드립워싱(drip washing)시키며, 여과 케이크를 진공 건조시켜 제품 화합물 8-7(0.5 g, 0.72 mmol, 수율: 72.83%)을 얻는다. MS:690.27, 692.27[M+H]$^+$.

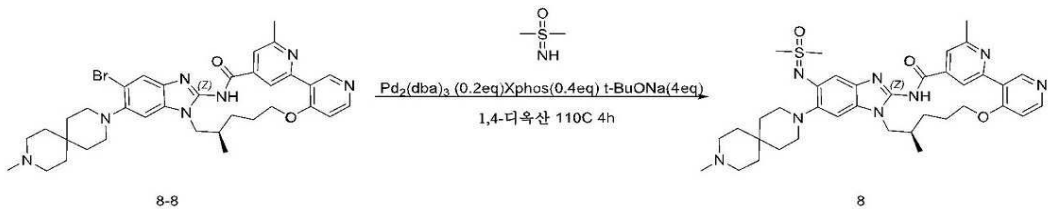
[0454] 단계 8: 화합물 8-8의 합성



[0455]

[0456] 화합물 8-7(0.5 g, 0.72 mmol), CMBP(2.62 g, 10.86 mmol), DMF(10 mL)를 균일하게 혼합시키고, 100℃에서 4h 반응시키며, LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키고, 회전 건조시키며, 컬럼 크로마토그래피 DCM/MeOH=10/1로 제품 화합물 8-8(300 mg, 4.46 mmol, 수율: 61.61%)을 얻는다. MS:672.26, 674.26[M+H]$^+$.

[0457] 단계 9: 화합물 8의 합성

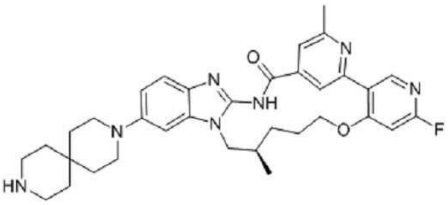


[0458]

[0459] 화합물 8-8(300 mg, 4.46 mmol), 디메틸설페닐이미드(82.95 mg, 0.90 mmol), $Pd_2(dba)_3$(108.5 mg, 0.12 mmol), Xphos(112.98 mg, 0.24 mmol), t-BuONa(170.8 mg, 1.76 mmol), 1,4-dioxane(5 mL)을 균일하게 혼합시키고, 110℃에서 4h 반응시키며, LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키고, 회전 건조시키고, Prep-HPLC(크로마토그래피 컬럼 luna C18, 30*250 mm, 이동상(A: 0.1% 포름산 수용액, B:아세토니트릴; 아세토니트릴 17-40%, 20mins)로 분취하며, 제품 화합물 8(30 mg, 0.59 mmol, 수율: 6.09%)을 얻는다. MS:685.36, 686.36[M+H]$^+$.

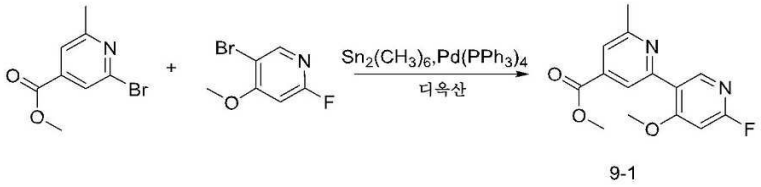
[0460] 실시예 9 화합물 9의 합성

[0461] *(R)-1^6-플루오로-2^6,7-디메틸5^6-(3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온*



[0462]

[0463] 단계 1: 화합물 9-1의 합성



9-1

[0464]

[0465] 메틸 2-브로모-6-메틸 이소니코티네이트(3.50 g, 15.21 mmol), 헥사메틸디스탄난(5.48 g, 16.73 mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)파라듐(1.76 g, 1.52 mmol), 디옥산(20 mL)을 균일하게 혼합시키고, 질소 가스로 보호하며, 100℃에서 40 min 반응시키고, 5-브로모-2-플루오로-4-메톡시피리딘(2.82 g, 13.69 mmol)을 첨가하고, 온도를 유지하면서 밤새 반응시키며, LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시킨다. 실온으로 냉각시키고, 회전 건조시키며, 컬럼 크로마토그래피PE/EA=2/1를 통해 제품 화합물 9-1(1.70 g, 수율: 40%)을 얻는다. MS:277.09$[M+H]^+$.

[0466] 단계 2: 화합물 9-2의 합성

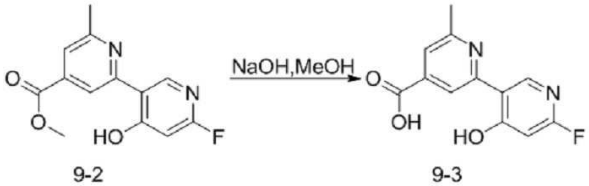


9-1 9-2

[0467]

[0468] 화합물 9-1(1.70 g, 6.15 mmol)을 BBr_3의 DCM 용액(30 mL, 1M)에 첨가하고, 빙수욕에서 10 min 반응시키며, 30 mL물을 첨가하고, 3×20 mL DCM로 추출하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하며, 회전 건조시키고, 조제품 화합물 9-2(2.0 g)를 얻는다. 화합물 9-2의 MS:263.08$[M+H]^+$.

[0469] 단계 3: 화합물 9-3의 합성

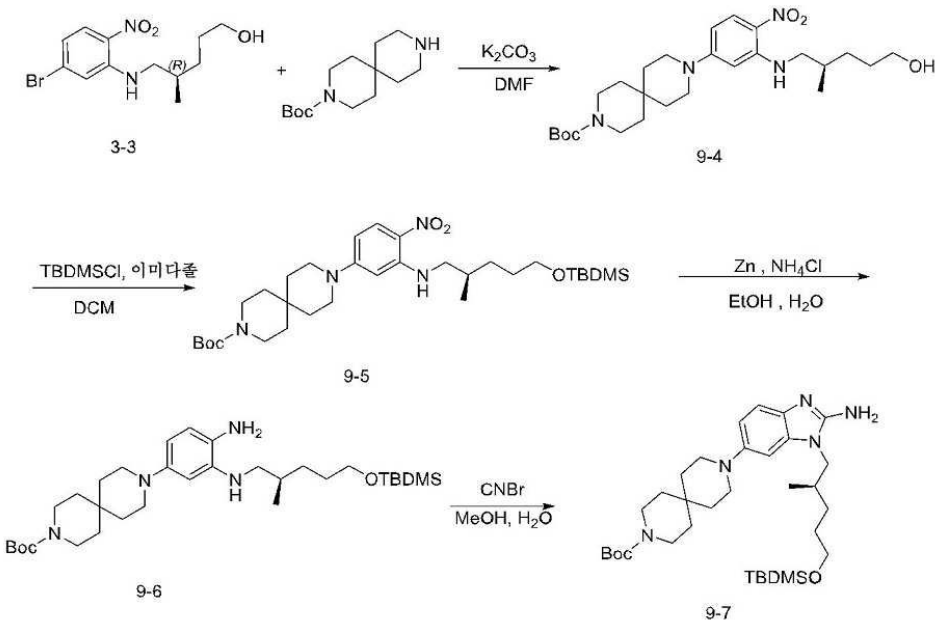


9-2 9-3

[0470]

[0471] 화합물 9-2(1.60 g, 6.10 mmol)를 MeOH(30 mL)에 용해시키고, 실온에서 NaOH(1.22 g, 30.51 mmol)의 수용액(20 mL)을 첨가하며, 온도를 유지하면서 30min 반응시키고, LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키며, 유기 용매를 회전 건조시키고, 20 mL DCM로 수상을 추출하며, 수상의 pH를 4로 조정하고, 여과하며, 진공 건조시켜 제품 화합물 9-3(1.00 g, 66%)을 얻는다. 화합물 9-3의 MS:249.06$[M+H]^+$.

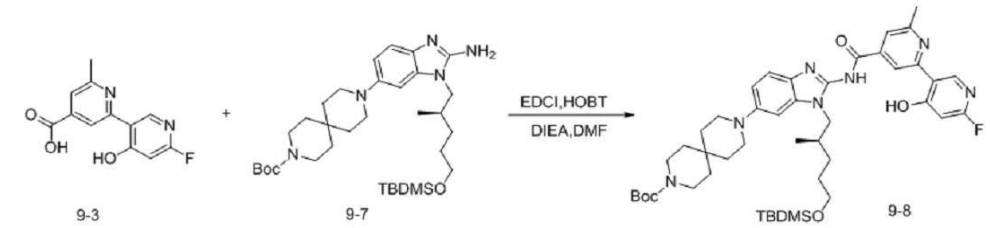
[0472] 단계 4: 화합물 9-7의 합성



[0473]

[0474] 화합물 9-7의 제조는 화합물 8-5와 동일한 합성 방법을 사용한다. 화합물 9-7의 MS: 600.42 $[M+H]^+$이다.

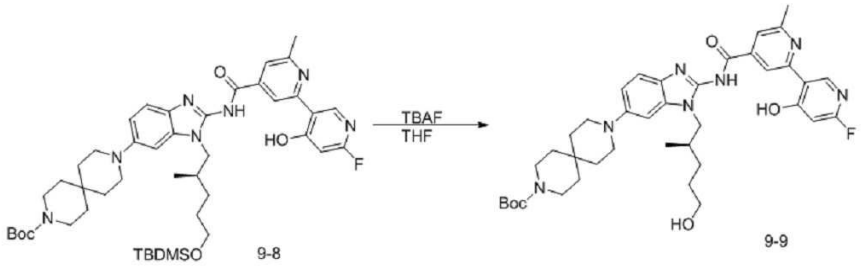
[0475] 단계 5: 화합물 9-8의 합성



[0476]

[0477] 화합물 9-3(0.52 g, 2.10 mmol), 화합물 9-7(1.20 g, 2.00 mmol), EDCI(0.96 g, 5.00 mmol), HOBT(0.68 g, 5.00 mmol), DIEA(1.29 g, 10.00 mmol), DMF(15 mL)를 균일하게 혼합시키고, 70 ℃에서 30min 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키고, 30 mL 에틸 아세테이트를 첨가하며, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 여과하고, 회전 건조시켜 조제품 화합물 9-8을 얻는다. 화합물 9-8의 MS:830.47$[M+H]^+$이다.

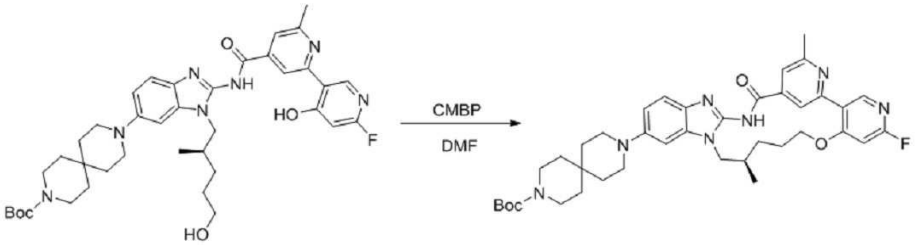
[0478] 단계 6: 화합물 9-9의 합성



[0479]

[0480] 화합물 9-9의 제조는 화합물 5-7과 동일한 합성 방법을 사용하되, 단지 원료 화합물 5-6을 화합물 9-8로 대체한다. 화합물 9-9의 MS: 716.39$[M+H]^+$이다.

[0481] 단계 7: 화합물 9-10의 합성

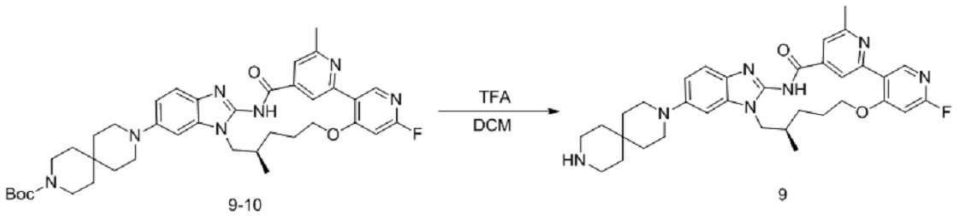


9-9 9-10

[0482]

[0483] 화합물 9-10의 제조는 화합물 5-8과 동일한 합성 방법을 사용하되, 단지 원료 화합물 5-7을 화합물 9-9로 대체한다. 화합물 9-10의 MS: 698.38$[M+H]^+$이다.

[0484] 단계 8: 화합물 9의 합성



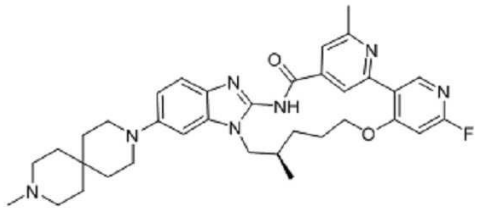
9-10 9

[0485]

[0486] 화합물 9-10(1.20 g, 1.72 mmol)을 DCM(10 mL)에 용해시키고, 실온에서 TFA(3 mL)를 첨가하며, 실온에서 1h 반응시키고, LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키며, 포화 탄산나트륨 수용액을 첨가하여 pH를 8로 조정하고, 3×20 mL DCM/MeOH(10/1)의 혼합 용매로 추출하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하며, 회전 건조시켜 제품 화합물 9를 얻는다. MS: 598.32$[M+H]^+$.

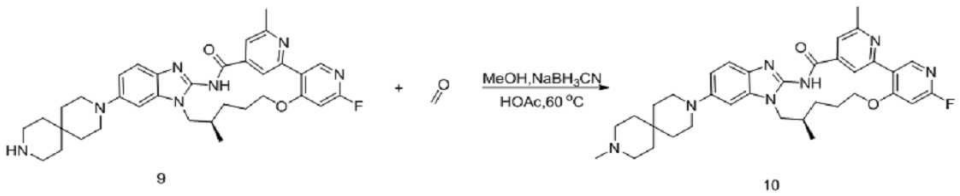
[0487] 실시예 10 화합물 10의 합성

[0488] *(R)-1^{6}-플루오로-2^{6},7-디메틸-5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온*



[0489]

[0490] 단계 1: 화합물 10의 합성



9 10

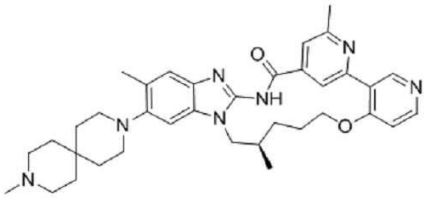
[0491]

[0492] 화합물 9(20 mg, 0.03 mmol), 포름알데하이드의 수용액 0.1 mL, 1방울의 HOAc, MeOH(2 mL)을 균일하게 혼합시키고, 실온에서 $NaBH_3CN$(4 mg, 0.06 mmol)을 첨가하며, 60℃에서 1h 반응시킨다. 반응액을 직접 Prep-HPLC(크로마토그래피 컬럼 luna C18, 30*250 mm, 이동상(A: 0.1% 포름산 수용액, B:아세토니트릴; 아세토니트릴 17-50%,

20mins))로 분취하고, 제품을 얻는다. 화합물 10의 MS:612.34[M+H]$^+$.

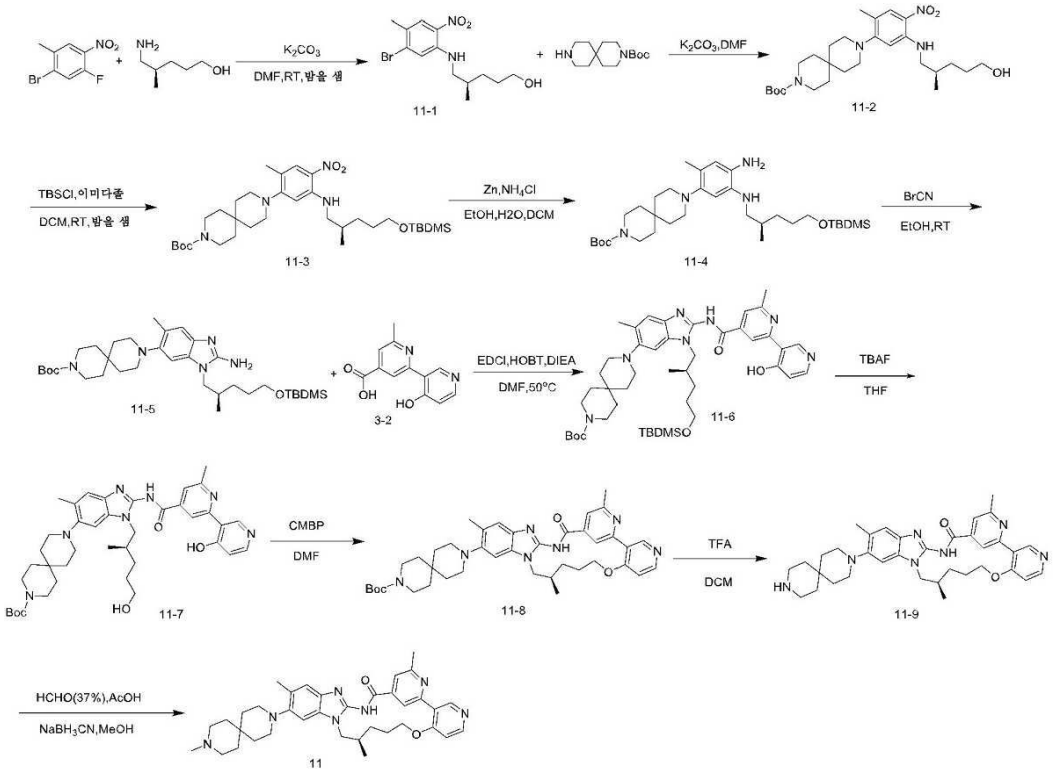
[0493] 실시예 11 화합물 11의 합성

[0494] *(R)-2^6,5^5,7-트리메틸-5^6-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온*



[0495]

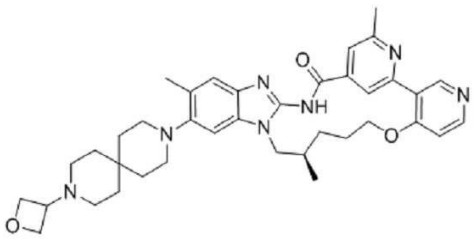
[0496] 화합물 11의 합성 방법은 화합물 5와 동일하되, 단지 4-브로모-2,5-디플루오로니트로벤젠을 2-브로모-4-플루오로-5-니트로톨루엔으로 대체한다. 합성 경로는 아래와 같고, 화합물 11의 MS:608.36 [M+H]$^+$.



[0497]

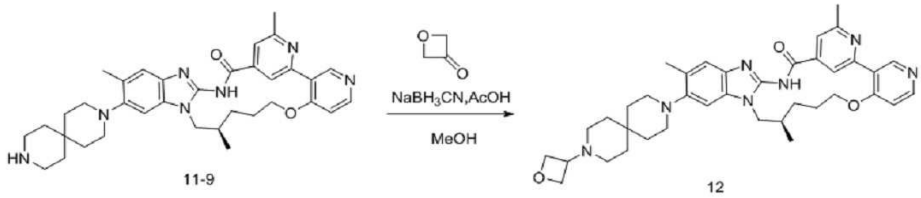
[0498] 실시예 12 화합물 12의 합성

[0499] *(R)-2^6,5^5,7-트리메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온*



[0500]

[0501] 단계 1: 화합물 12의 합성

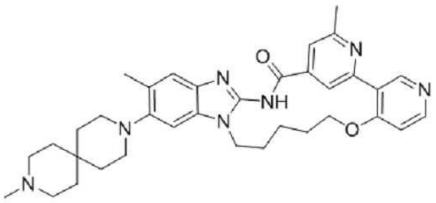


[0502]

[0503] 화합물 12의 합성 방법은 화합물 6과 동일하되, 단지 화합물 5-9를 화합물 11-9로 대체한다. 화합물 12의 MS:650.37 $[M+H]^+$.

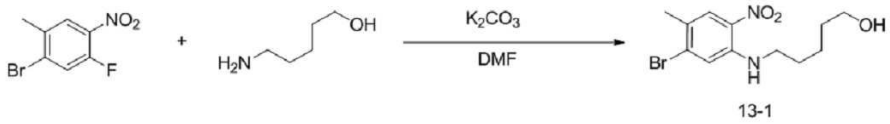
[0504] 실시예 13 화합물 13의 합성

[0505] *2^6,5^5-디메틸-5^6-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온*



[0506]

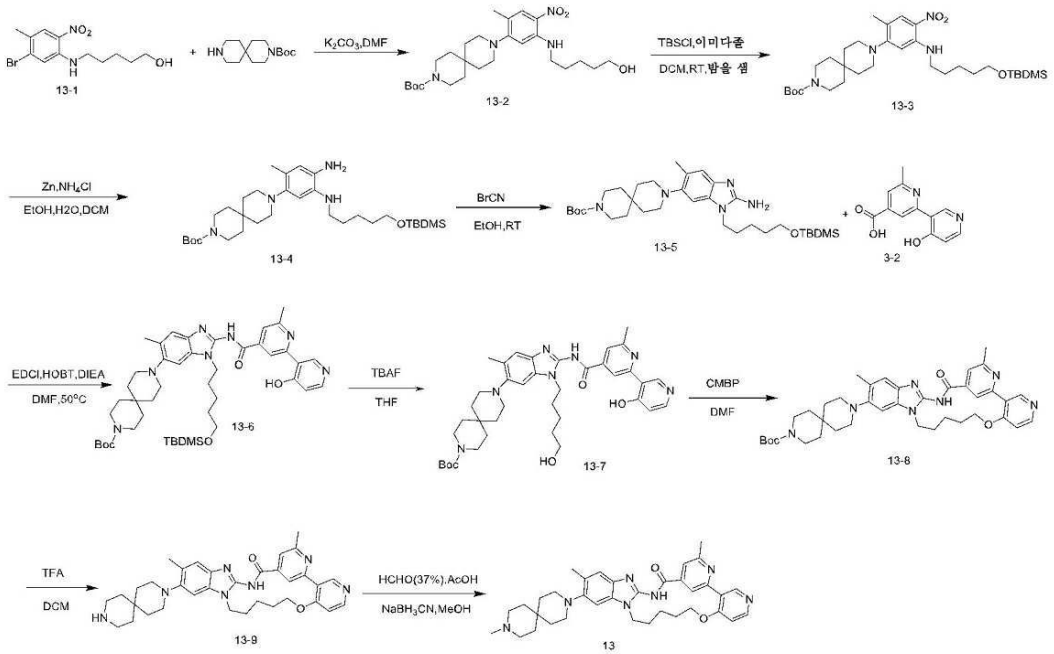
[0507] 단계 1: 화합물 13-1의 합성



[0508]

[0509] 250 mL의 1구 플라스크에서, 2-브로모-4-플루오로-5-니트로톨루엔(5 g, 21.0 mmol)을 DMF(50 mL)에 용해시키고, 탄산칼륨(5.81g, 42.0 mmol)과 5-아미노펜탄-1-올(2.38 g, 23.10 mmol)을 첨가하고, 실온에서 밤새 반응시키며, TLC로 모니터링하고 원료가 사라지면, 반응액을 300 mL의 물에 부어 넣고, 다량의 주홍색 고체가 석출되면, 여과하고, 100 mL ×2 물로 드립워싱시키며, 여과 케이크를 진공 건조시켜 제품 화합물 13-1(6.1 g, 수율: 92%)을 얻는다. MS:317.04, 319.03$[M+H]^+$.

[0510] 단계 2: 화합물 13의 합성

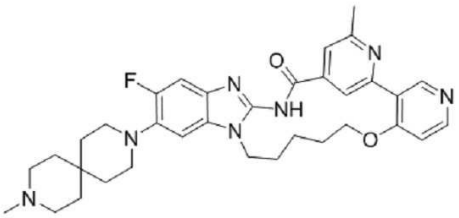


[0511]

[0512] 화합물 13의 기타 합성 단계는 화합물 11과 동일하되, 단지 화합물 11-1을 화합물 13-1로 대체한다. 화합물 13의 MS:594.35 $[M+H]^+$.

[0513] 실시예 14 화합물 14의 합성

[0514] *5^5-플루오로-2^6-메틸-5^6-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온*



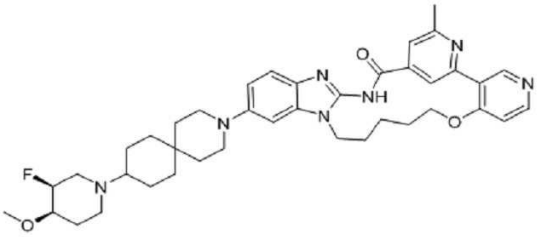
[0515]

[0516] 화합물 14의 합성 단계는 화합물 13과 동일하되, 단지 2-브로모-4-플루오로-5-니트로톨루엔을 4-브로모-2,5-디플루오로니트로벤젠으로 대체한다. 화합물 14의 MS:598.32 $[M+H]^+$이다.

[0517] ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62(s, 1H), 9.24(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.46(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.28(t, J = 9.1 Hz, 2H), 7.20(d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.28(s, 2H), 4.20(s, 2H), 2.98(t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.64(s, 3H), 2.56(s, 4H), 2.34(s, 3H), 2.01(s, 2H), 1.91(s, 4H), 1.59(dt, J = 19.8, 5.4 Hz, 8H).

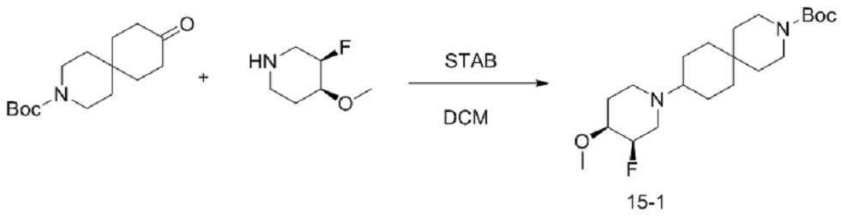
[0518] 실시예 15 화합물 15의 합성

[0519] *5^6-(9-((3S,4R)-3-플루오로-4-메톡시피페리딘-1-일)-3-아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^6-메틸-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온*



[0520]

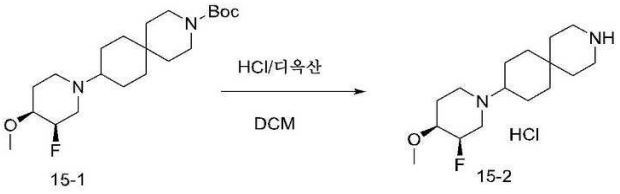
[0521] 단계 1: 화합물 15-1의 합성



[0522]

[0523] 50 mL의 1구 플라스크에서, 3-Boc-9-옥소-3-아자스피로[5.5]운데칸 (0.50 g, 1.87 mmol)을 DCM(10 mL)에 용해시키고, (3R,4S)-3-플루오로-4-메톡시피페리딘(0.25g, 1.87 mmol) 및 트리아세틸보로하이드라이드(1.19 g, 5.61 mmol)를 첨가하며, 실온에서 밤새 반응시키며, LCMS로 모니터링하고 원료의 반응이 완료되면, 반응액을 20 mL의 탄산수소나트륨 수용액에 부어 넣고, 액분리하며, 유기상을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 DCM: MeOH=30:1-10:1를 통해, 제품15-1(0.62 g, 수율: 86%)을 얻는다. MS:385.28[M+H]$^+$.

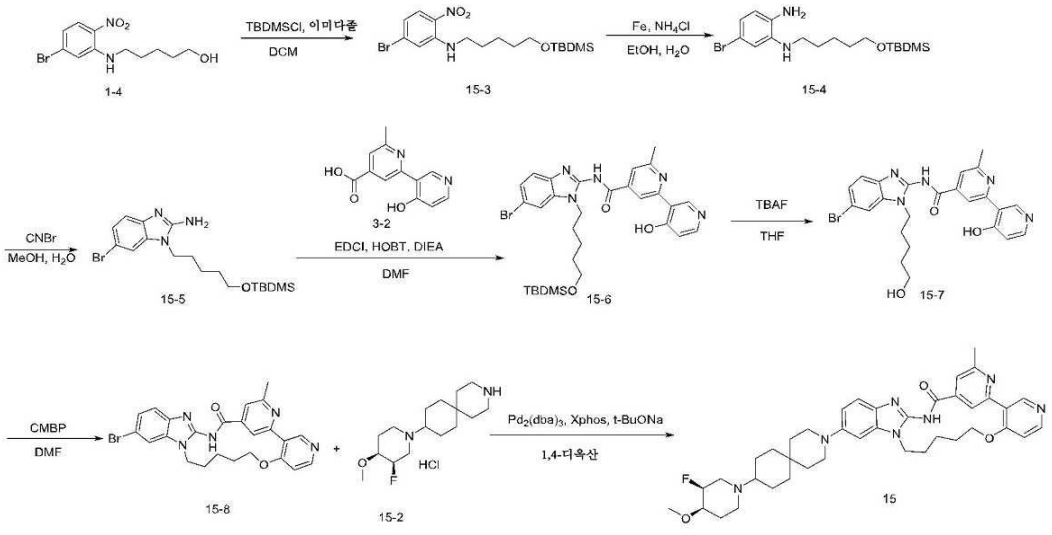
[0524] 단계 2: 화합물 15-2의 합성



[0525]

[0526] 화합물 15-2의 합성 방법은 화합물 4-2의 합성 방법과 동일하되, 단지 화합물 4-1을 화합물 15-1로 대체한다. 화합물 15-2의 MS: 285.23 [M+H]$^+$이다.

[0527] 단계 3: 화합물 15의 합성



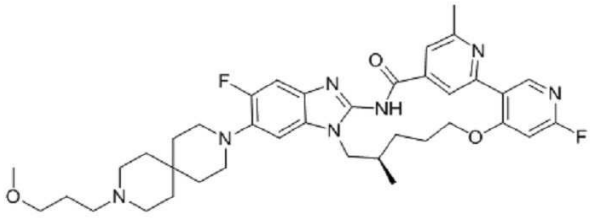
[0528]

[0529] 화합물 15의 합성 방법은 화합물 3의 합성 방법과 동일하되, 단지 화합물 3-3을 화합물 1-4로 대체한다. 화합물

15의 MS: 696.40 $[M+H]^+$.

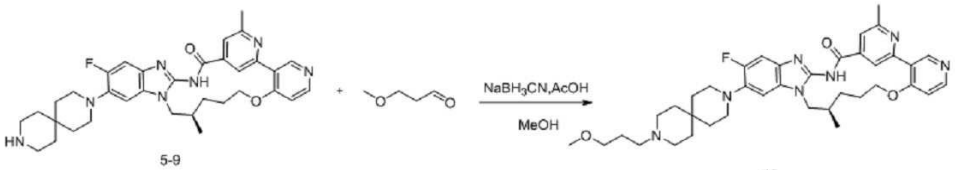
[0530] 실시예 16 화합물 16의 합성

[0531] *(R)-1^6,5^5-디플루오로-5^6-(9-(3-메톡시프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^6,7-디메틸-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온*



[0532]

[0533] 단계 1: 화합물 16의 합성

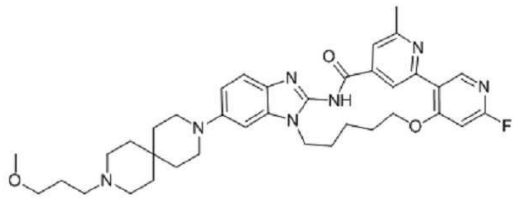


[0534]

[0535] 화합물 16의 합성 방법은 화합물 6과 동일하되, 단지 3-옥세타논을 3-메톡시프로판알로 대체한다. 화합물 16의 MS:688.37 $[M+H]^+$.

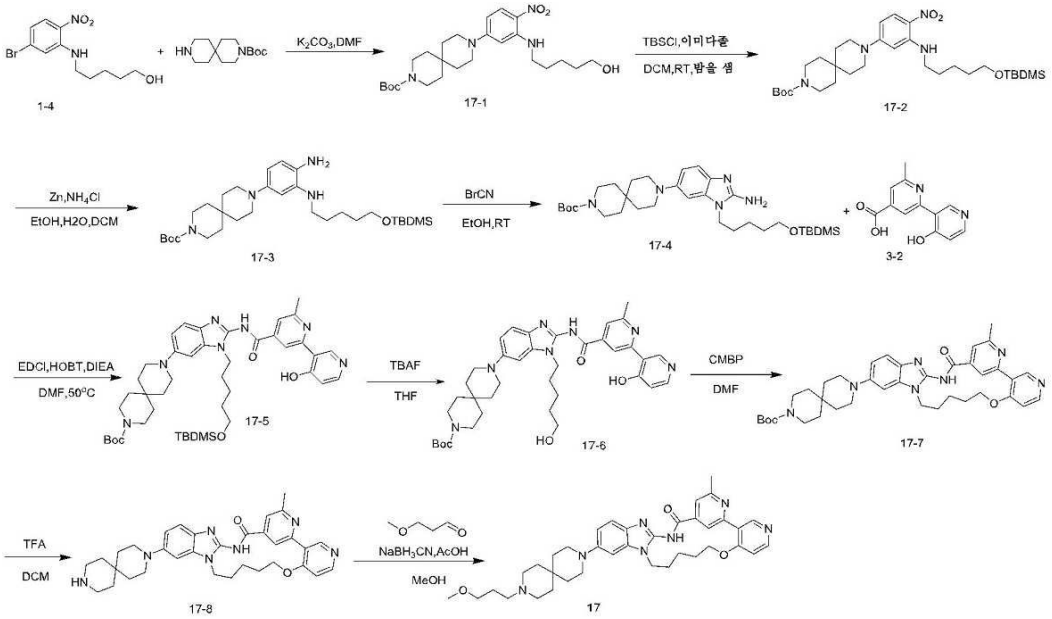
[0536] 실시예 17 화합물 17의 합성

[0537] *1^6-플루오로-5^6-(9-(3-메톡시프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^6-메틸-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온*



[0538]

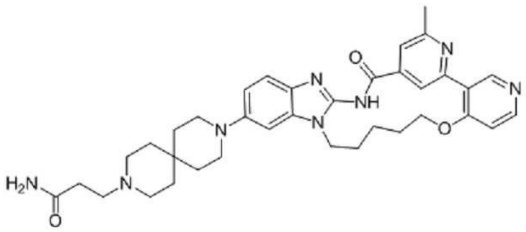
[0539] 화합물 17의 합성 방법은 화합물 16의 합성 방법과 동일하되, 단지 화합물 5-1을 화합물 1-4로 대체하고, 합성 경로는 아래와 같으며, 화합물 17의 MS: 656.36$[M+H]^+$.



[0540]

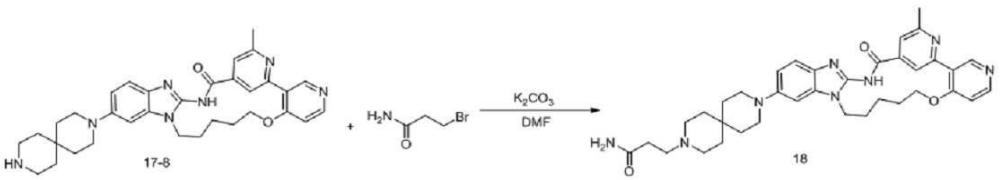
[0541] 실시예 18 화합물 18의 합성

[0542] *3-(9-(2^{6}-메틸-3-옥소-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-5^{6}-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로판아미드*



[0543]

[0544] 단계 1: 화합물 18의 합성

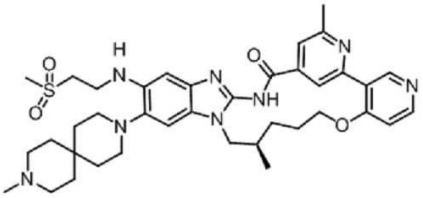


[0545]

[0546] 50 mL의 1구 플라스크에서, 화합물 17-8(50 mg, 0.09 mmol)을 DMF(2 mL)에 용해시키고, 3-브로모프로판아미드(27 mg, 0.18 mmol)와 탄산칼륨(40 mg, 0.27 mmol)을 첨가하며, 질소 가스로 보호하고, 70℃에서 2h 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고 원료가 사라지면, 여과하고, 여과액을 농축시키며, Prep-HPLC(크로마토그래피 컬럼 luna C18, 30* 250 mm, 이동상(A: 0.1% 포름산 수용액, B: 아세토니트릴; 아세토니트릴 15-40%, 20mins))로 분취하고, 제품 화합물 18(30.8 mg, 수율: 55%)을 얻는다. MS:637.35 $[M+H]^{+}$.

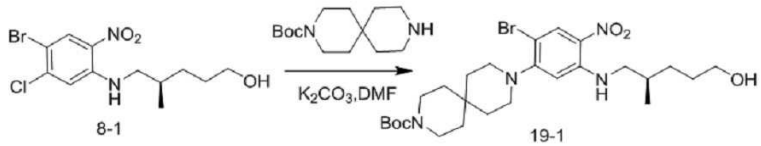
[0547] 실시예 19 화합물 19의 합성

[0548] *(R)-2^{6},7-디메틸5^{6}-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{5}-((2-(메틸술포닐)에틸)아미노)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온*



[0549]

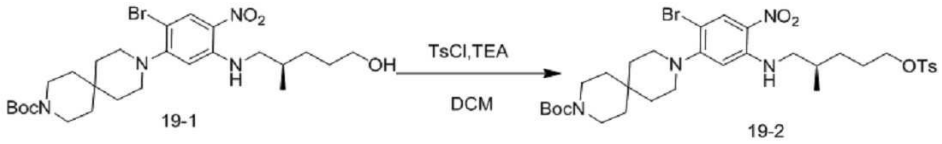
[0550] 단계 1: 화합물 19-1의 합성



[0551]

[0552] 100mL의 반응 플라스크에서, 화합물 8-1(5.60 g, 16.00 mmol), tert-부틸 3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카르복실레이트(4.88 g, 19.19 mmol), 탄산칼륨(4.42 g, 31.99 mmol), DMF(25 mL)를 균일하게 혼합시키고, 100℃까지 가열시키며, 8h 반응시키고, 냉각시키며, 반응액에 100 mL의 EA, 50 mL의 물을 첨가하여 추출하고, 액분리하고, 유기층을 포화 식염수(50 mL*3)로 세척하며, 유기층을 건조시키고, 여과하며, 여과액을 농축시키고, 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 정제하며, 용리제는 DCM:MeOH=20:1이고, 용리액을 농축시켜 제품 화합물 19-1(9.11 g, 수율: 99%)을 얻는다. MS:569.23, 571.23 $[M+H]^+$.

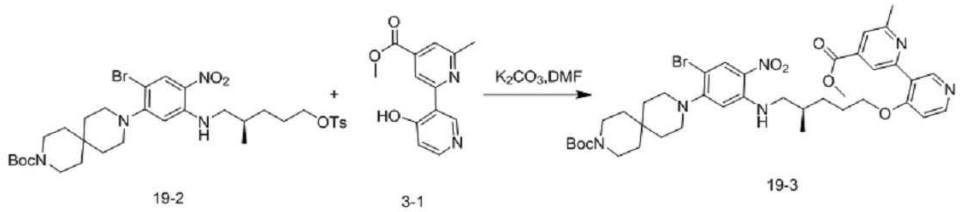
[0553] 단계 2: 화합물 19-2의 합성



[0554]

[0555] 반응 플라스크에서, 화합물 19-1(9.11 g, 16 mmol), 트리에틸아민(4.45 mL, 32.01 mmol), DCM(100 mL)을 첨가하고, 빙수욕에서 p-톨루엔설포닐 클로라이드(3.97 g, 20.80 mmol)를 몇번 나누어 첨가하며, 첨가가 완료되면, 실온까지 승온시켜서 22h 반응시키고, LCMS로 모니터링하고, 반응이 거의 완료되면, 반응액을 100 mL 물에 첨가하여 추출하며, 액분리하고, 유기층을 포화 식염수(50 mL*2)로 세척하고, 유기층을 건조시키며, 여과하고, 여과액을 농축시키며, 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 정제하고, 용리제는 PE:DCM=3:1이며, 용리액을 농축시켜 제품 화합물 19-2(10.19 g, 수율: 88.05%)를 얻는다. MS:723.22,723.22 $[M+H]^+$.

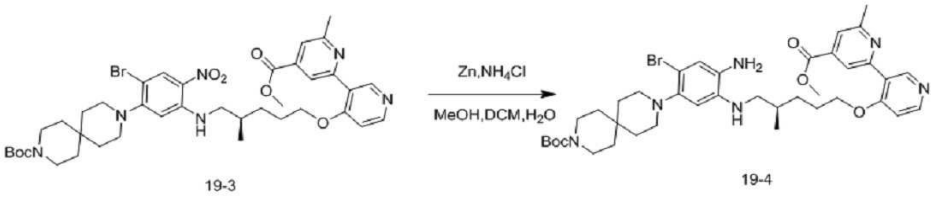
[0556] 단계 3: 화합물 19-3의 합성



[0557]

[0558] 100 mL의 반응 플라스크에서, 화합물 19-2(4.55 g, 6.30 mmol), 화합물 3-1(2.00 g, 8.19 mmol), 탄산칼륨(1.74 g, 12.60 mmol), DMF(20mL)를 균일하게 혼합시키고, 100℃까지 가열시키며, 2h 반응시키고, 냉각시키며, 반응액에 100 mL의 EA, 50 mL의 물을 첨가하여 추출하고, 액분리하며, 유기층을 포화 식염수(50 mL*3)로 세척하고, 유기층을 건조시키며, 여과하고, 여과액을 농축시키며, 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 정제하고, 용리제는 DCM:MeOH=25:1이며, 용리액을 농축시켜 제품 화합물 19-3(3.88 g, 수율: 77%)을 얻는다. MS:795.30,797.30 $[M+H]^+$.

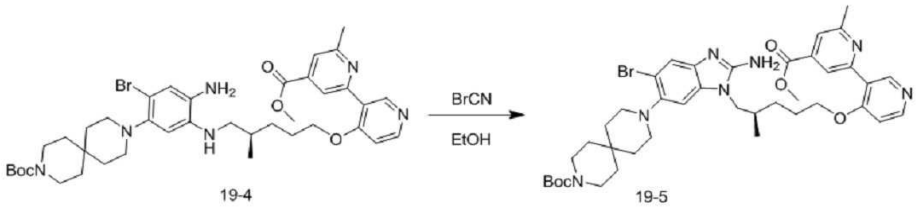
[0559] 단계 4: 화합물 19-4의 합성



[0560]

[0561] 100 mL의 1구 플라스크에서, 화합물 19-3(3.76 g, 4.73 mmol)을 DCM/MeOH/H_2O(20 mL/10 mL/20 mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 아연 분말(2.47 g, 37.84 mmol), 염화암모늄(5.06 g, 94.6 mmol)을 첨가하며, 첨가가 완료되면 실온까지 승온시키고 3h 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 원료의 반응이 완료되면, 반응을 멈춘다. 후처리: 규조토를 깔고 여과하고, 여과 케이크를 디클로로메탄으로 드립워싱시키며, 여과액을 수집하고, 층분리하며, 디클로로메탄 상을 수집하고, 물로 2회 세척하며, 포화 식염수로 1회 세척하고, 건조시키며, 여과하고, 농축시켜 화합물 19-4(3.58 g, 수율: 99%)를 얻는다. MS:765.32,767.32 $[M+H]^+$.

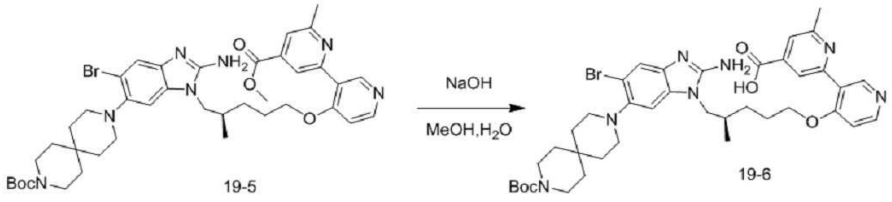
[0562] 단계 5: 화합물 19-5의 합성



[0563]

[0564] 100 mL의 1구 플라스크에서, 화합물 19-4(2.15 g, 2.82 mmol)를 무수 에틸 알코올(30 mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 시아노젠 브로마이드(0.31 g, 2.96 mmol) 고체를 첨가하며, 첨가가 완료되면, 계속하여 빙수욕에서 2h 교반한다. LCMS로 모니터링하고 원료를 완전히 반응시킨다. 반응액에 탄산칼륨 수용액(0.5 N)과 DCM을 첨가하고, 교반하며 층분리하고, 디클로로메탄 상을 수집하며, 물로 2회 세척하고, 포화 식염수로 1회 세척하며, 건조시키고, 여과하며, 농축시킨다. 잔여물에 실리카겔을 섞어서 Flash 컬럼 크로마토그래피(용리제는 DCM:MeOH=13:1)에 통과시켜 화합물 19-5(1.74 g, 수율: 79%)를 얻는다. MS:790.32,792.32$[M+H]^+$.

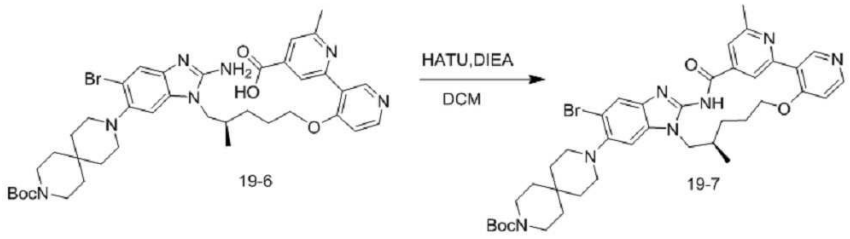
[0565] 단계 6: 화합물 19-6의 합성



[0566]

[0567] 화합물 19-5(1.74 g, 2.21 mmol)를 메탄올(8 mL)에 용해시키고, 수산화나트륨(0.18 g, 4.42 mmol)과 물(8 mL)을 첨가한다. 실온에서 1시간 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시킨다. 농축시키며 메탄올을 제거한다. 2 mol/L 희염산을 사용하여 pH를 7로 조정한다. 체계를 농축시킨다. Flash C18역상 컬럼 크로마토그래피로 정제한다(A: 0.1% 포름산 수용액, B:아세토니트릴; 아세토니트릴 0-100%, 20mins). 제품 화합물 19-6(1.68 g, 수율: 98%)을 얻는다. MS:776.31,778.31$[M+H]^+$.

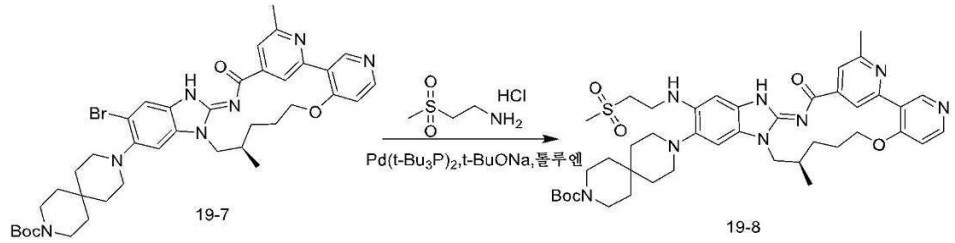
[0568] 단계 7: 화합물 19-7의 합성



[0569]

[0570] 화합물 19-6(1.64 g, 2.11 mmol)을 DCM(17 mL)에 용해시킨다. 교반하고, 냉각시킨다. 0℃에서 HATU(0.84 g, 2.21 mmol), DIEA(0.70 mL, 4.21 mmol)를 첨가한다. 원료 첨가가 완료된 후, 실온까지 자연적으로 승온시키고 2시간 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시킨다. 30 mL DCM을 첨가하고, 20 mL 포화 식염수로 세척한다. 유기상을 건조시키고, 여과하며, 농축시킨다. 잔여물에 실리카겔을 섞어서 Flash 컬럼 크로마토그래피(용리제는 DCM:MeOH=25:1임)에 통과시켜 화합물 19-7(1.57 g, 수율: 98%)을 얻는다. MS:758.29,760.30 $[M+H]^+$.

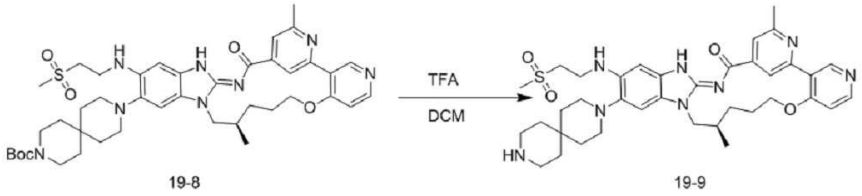
[0571] 단계 8: 화합물 19-8의 합성



[0572]

[0573] 화합물 19-7(257 mg, 0.34 mmol), 2-메틸설포닐에틸아민 하이드로클로라이드(108 mg, 0.68 mmol), 나트륨 tert-부톡사이드(98 mg, 1.02 mmol), 디(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(36 mg, 0.07 mmol), 톨루엔(10 mL)을 1구 플라스크에 차례로 첨가하고, 질소 가스로 3회 대체한다. 마이크로파를 가하고, 100℃에서 2h 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응시킨다. 감압 증발로 용매를 제거하고, 잔여물에 실리카겔을 섞어서 Flash 컬럼 크로마토그래피(용리제는 DCM:MeOH=40:1)에 통과시켜 화합물 19-8(166 mg, 수율: 61%)을 얻는다. MS:801.40$[M+H]^+$.

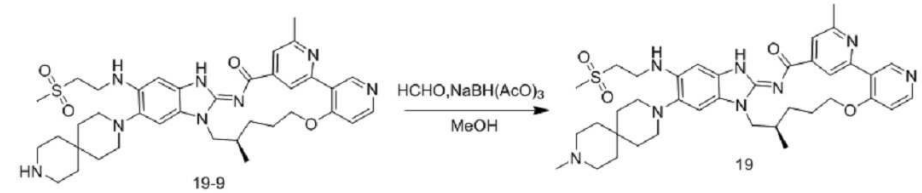
[0574] 단계 9: 화합물 19-9의 합성



[0575]

[0576] 화합물 19-8(128 mg, 0.16 mmol)을 DCM(4 mL)에 첨가하고, 교반하여 용해시킨다. 트리플루오로아세트산(2 mL)을 적하하여 첨가한다. 첨가가 완료되면, 실온에서 교반하면서 2시간 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키고, 농축시키며, 얻어진 조제품 19-9(124 mg, 111%)는, 직접 다음 단계의 반응에 사용된다. MS: 701.35 $[M+H]^+$.

[0577] 단계 10: 화합물 19의 합성



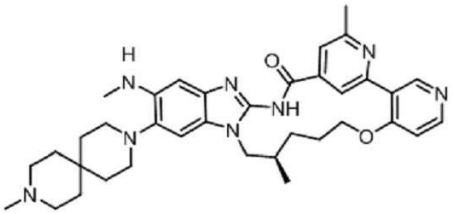
[0578]

[0579] 전의 단계의 조제품 화합물 19-9(100 mg, 0.14 mmol)를 MeOH(5 mL)에 용해시키고, 포름알데하이드(5.09 mg,

0.18 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(36 mg, 0.18 mmol)를 차례로 첨가하며, 실온에서 1h 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키고, Prep-HPLC(크로마토그래피 컬럼 luna C18, 30*250 mm, 이동상(A: 0.1% 포름산 수용액, B:아세토니트릴; 아세토니트릴 17-50%, 20mins))로 분취하며, 제품 화합물 19(21 mg, 20.6%)를 얻는다. MS:715.37$[M+H]^+$.

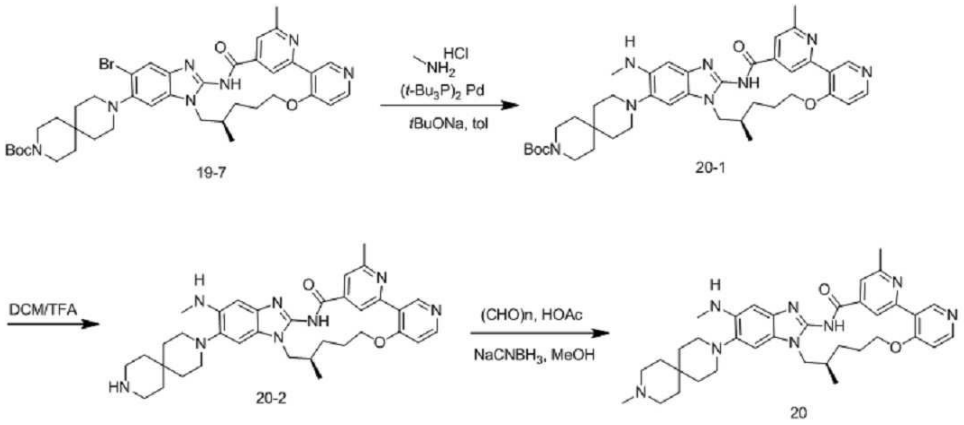
[0580] 실시예 20 화합물 20의 합성

[0581] *(R)-2^6,7-디메틸5^6-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^5-(메틸아미노)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온*



[0582]

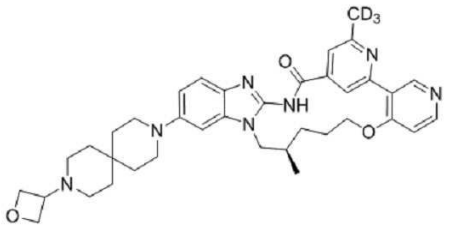
[0583] 화합물 20의 합성 방법은 화합물 19과 동일하되, 단지 2-(메틸설포닐)에틸아민 하이드로클로라이드를 메틸아민 하이드로클로라이드로 대체한다. 합성 경로는 아래와 같다. 화합물 20의 MS:623.37 $[M+H]^+$이다.



[0584]

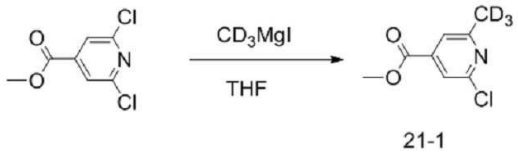
[0585] 실시예 21 화합물 21의 합성

[0586] *(R)-7-메틸-2^6-(메틸-d_3)5^6-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^{1}H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온*



[0587]

[0588] 단계 1: 화합물 21-1의 합성

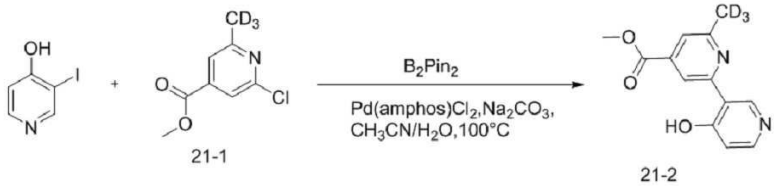


21-1

[0589]

[0590] 50mL의 1구 플라스크에서, 메틸 2,6-디클로로이소니코티네이트(2.06 g, 10 mmol)를 THF(10 mL)에 용해시키고, -78℃에서, 중수소화 메틸 마그네슘 아이오디드(1 mol/L)(30 mL, 30 mmol)을 적하하여 첨가한다. -20℃에서, 2시간 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시킨다. 체계를 염화암모늄 용액에 부어 넣어 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 농축시키며, 컬럼 크로마토그래피로 정제한다(PE/EA=5/1). 제품 화합물 21-1(0.45 g, 수율: 24%)을 얻는다. MS:189.04$[M+H]^+$.

[0591] 단계 2: 화합물 21-2의 합성

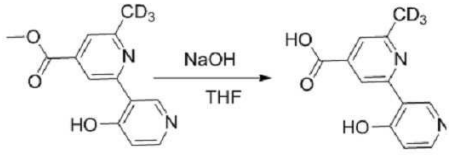


21-1 21-2

[0592]

[0593] 4-하이드록시-3-아이오드피리딘(15 g, 67.87 mmol), 화합물 21-1(25 g, 135.74 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(52 g, 203.61 mmol), $Pd(amphos)Cl_2$(4.7 g, 6.8 mmol) 및 탄산나트륨(28 g, 203 mmol)을 아세토니트릴(900 mL)과 물(90 mL)에 분산시킨다. 질소 가스로 보호하고, 오일 욕조를 100℃까지 가열시켜 2시간 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시킨다. 실온까지 냉각시킨다. 1 L의 물을 첨가하고, 1N의 희염산을 사용하여 pH값을 중성으로 조정하며, 500 mL의 에틸 아세테이트로 3회 추출한다. 유기상을 합병하고, 건조시키며, 농축시킨다. 컬럼 크로마토그래피로 정제한다(DCM/MeOH=10/1). 제품 화합물 21-2(10g, 수율62%)를 얻는다. MS:248.10$[M+H]^+$.

[0594] 단계 3: 화합물 21-3의 합성

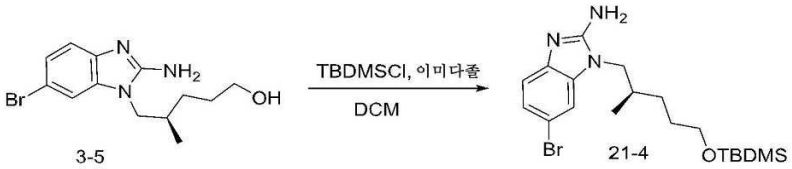


21-2 21-3

[0595]

[0596] 화합물 21-3의 합성 방법은 화합물 3-2의 합성 방법과 동일하되, 단지 원료 화합물 3-1을 화합물 21-2로 대체하는 것이고, 화합물 21-3의 MS: 234.09 $[M+H]^+$

[0597] 단계 4: 화합물 21-4의 합성

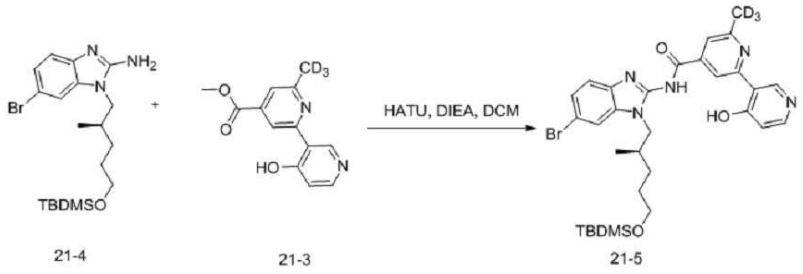


3-5 21-4

[0598]

[0599] 화합물 21-4의 합성 방법은 화합물 1-6의 합성 방법과 동일하되, 단지 원료 화합물 1-5를 화합물 3-5로 대체하는 것이고, 화합물 21-4의 MS: 426.15, 428.15 $[M+H]^+$이다.

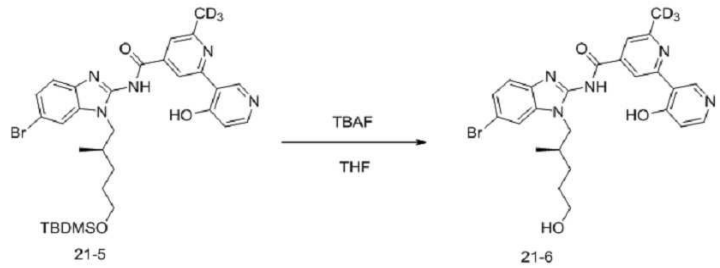
[0600] 단계 5: 화합물 21-5의 합성



[0601]

[0602] 화합물 21-5의 합성 방법은 화합물 1-9의 합성 방법과 동일하되, 단지 원료 화합물 1-3과 화합물 1-8을 화합물 21-3과 화합물 21-4로 대체하는 것이고, 화합물 21-5의 MS: 641.23, 643.23 $[M+H]^+$이다.

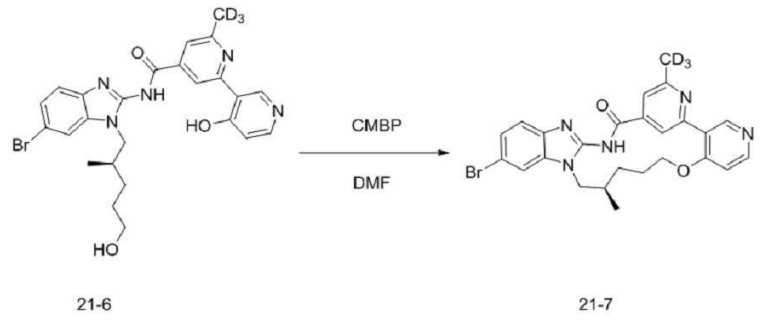
[0603] 단계 6: 화합물 21-6의 합성



[0604]

[0605] 화합물 21-6의 합성 방법은 화합물 1-10의 합성 방법과 동일하되, 단지 원료 화합물 1-9를 화합물 21-5로 대체하는 것이고, 화합물 21-6의 MS: 527.14, 529.14$[M+H]^+$.

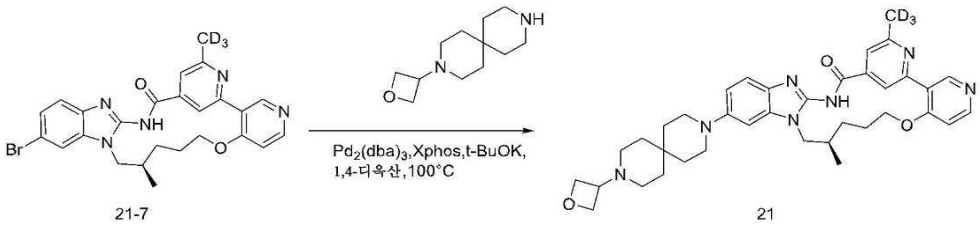
[0606] 단계 7: 화합물 21-7의 합성



[0607]

[0608] 화합물 21-7의 합성 방법은 화합물 5-8의 합성 방법과 동일하되, 단지 원료 5-7을 21-6로 대체하는 것이도, 화합물 21-7의 MS:509.13, 511.13 $[M+H]^+$.

[0609] 단계 8: 화합물 21의 합성



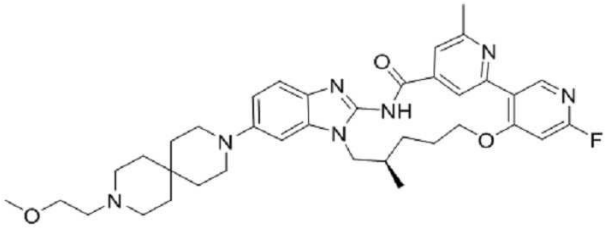
[0610]

[0611] 화합물 21의 합성 방법은 화합물 3의 합성 방법과 동일하되, 단지 원료 화합물 3-7을 화합물 21-7로 대체하고, 원료 3-메틸-3,9-디아자스피로[5,5]운데칸을 3-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸으로 대체하는 것이

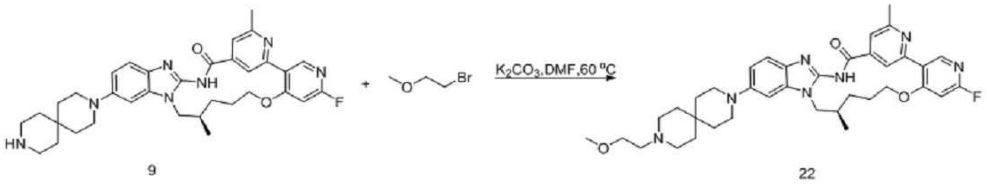
고, 화합물 21의 MS:639.38 $[M+H]^+$.

[0612] 실시예 22 화합물 22의 합성

[0613] *(R)-1⁶-플루오로-5⁶-(9-(2-메톡시에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶,7-디메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온*

[0614] 

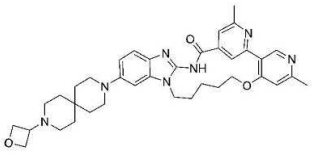
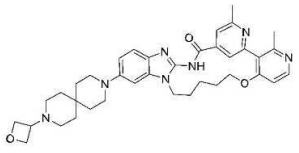
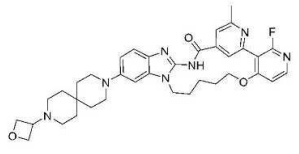
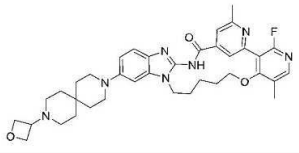
[0615] 단계 1: 화합물 22의 합성

[0616] 

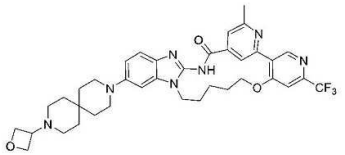
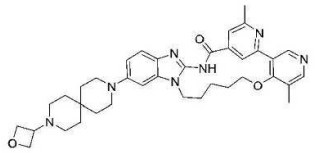
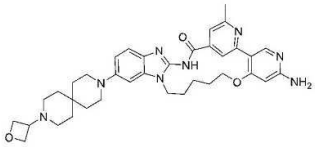
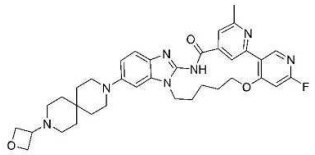
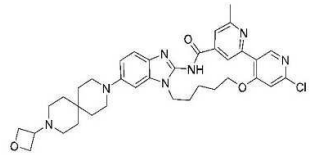
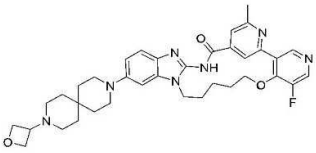
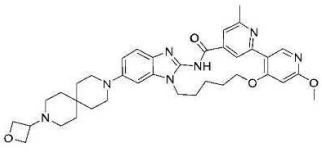
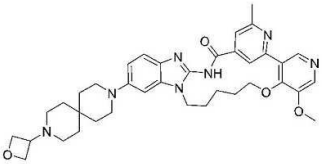
[0617] 화합물 9(50 mg, 0.08 mmol), 1-브로모-2-메톡시에탄(14. mg, 0.10 mmol), K_2CO_3(35 mg, 0.25 mmol), DMF(2 mL)를 균일하게 혼합시키고, 60℃에서 3h 반응시킨다. LCMS로 모니터링하고, 반응을 완료시키고, 반응액을 직접 Prep-HPLC(크로마토그래피 컬럼 luna C18, 30*250 mm, 이동상(A: 0.1% 포름산 수용액, B:아세토니트릴; 아세토니트릴 17-50%, 20mins))로 분취하고, 제품을 얻는다. 화합물 22의 MS:656.36$[M+H]^+$이다.

[0618] 상기 화합물을 제조하는 것과 유사한 방법에 따라 하기 표 1로 표시되는 실시예를 제조한다.

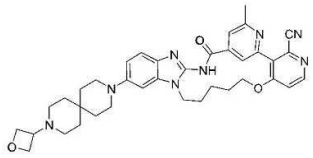
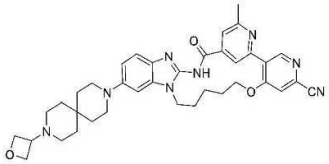
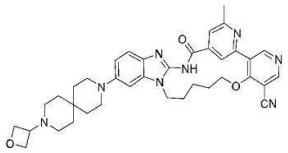
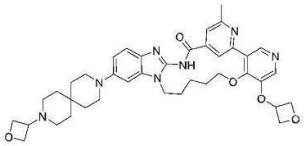
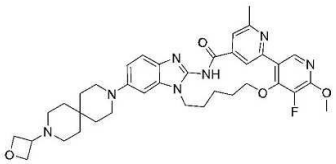
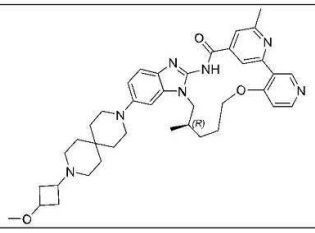
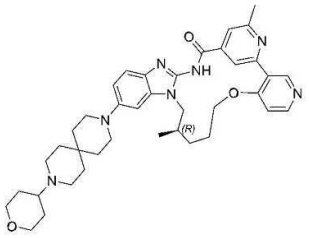
표 1

실시예	구조	화합물 명칭	MS: $[M+H]^+$
23		1⁶,2⁶-디메틸-5⁶-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	636.36
24		1²,2⁶-디메틸-5⁶-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	636.36
25		1²-플루오로-2⁶-메틸-5⁶-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	640.33
26		1²-플루오로-1⁵,2⁶-디메틸-5⁶-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	654.35

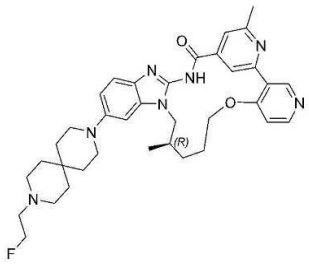
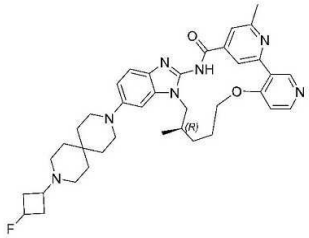
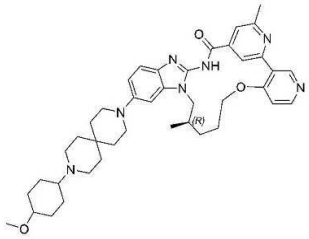
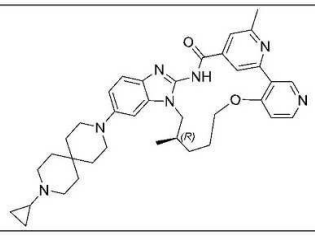
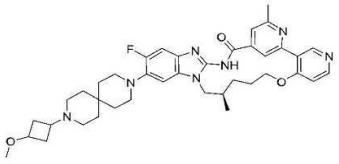
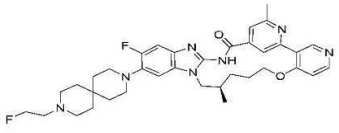
[0619]

27		2^6-메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]-1^6-(트리플루오로메틸)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	690.33
28		1^5,2^6-디메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	636.36
29		1^6-아미노-2^6-메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	637.35
30		1^6-플루오로-2^6-메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	640.33
31		1^6-클로로-2^6-메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	656.30
32		1^5-플루오로-2^6-메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	640.33
33		1^6-메톡시-2^6-메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	652.35
34		1^5-메톡시-2^6-메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	652.35

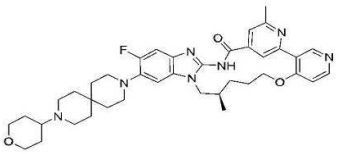
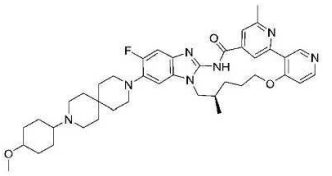
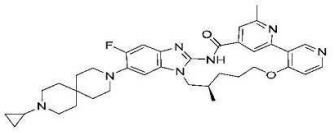
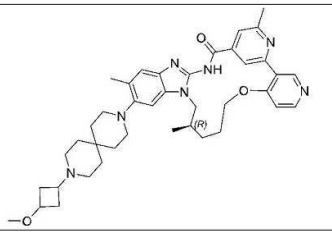
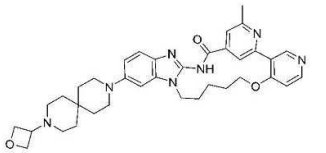
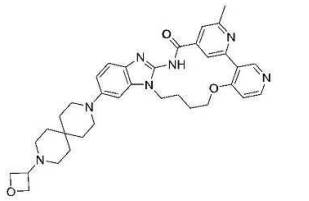
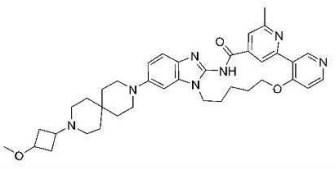
[0620]

35		2^6-메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-3-옥소-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-1^2-카르보니트릴	647.34
36		2^6-메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-3-옥소-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-1^6-카르보니트릴	647.34
37		2^6-메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-3-옥소-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-1^5-카르보니트릴	647.34
38		2^6-메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-1^5-(옥세탄-3-일옥시)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	694.36
39		1^5-플루오로-1^6-메톡시-2^6-메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	670.34
40		(R)-5^6-(9-(3-메톡시사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^6,7-디메틸-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	664.39
41		(R)-2^6,7-디메틸-5^6-(9-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	664.39

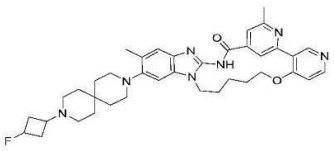
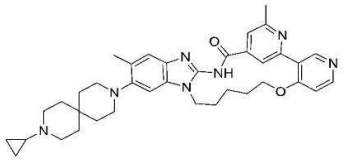
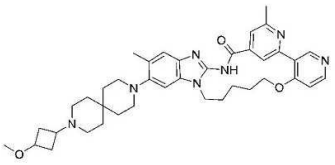
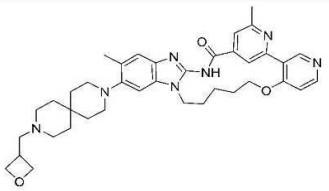
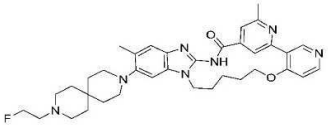
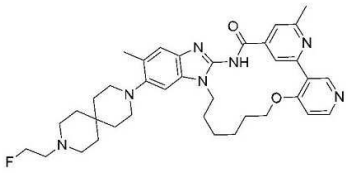
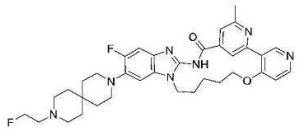
[0621]

42		(R)-5⁶-(9-(2-플루오로에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶,7-디메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	626.35
43		(R)-5⁶-(9-(3-플루오로사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶,7-디메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	652.37
44		(R)-5⁶-(9-(4-메톡시사이클로헥실)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶,7-디메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	692.42
45		(R)-5⁶-(9-사이클로프로필-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶,7-디메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	620.36
46		(R)-5⁵-플루오로-5⁶-(9-(3-메톡시사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶,7-디메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	682.38
47		(R)-5⁵-플루오로-5⁶-(9-(2-플루오로에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶,7-디메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	644.34

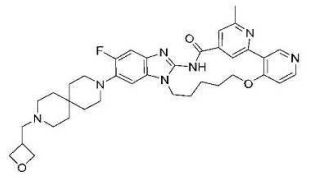
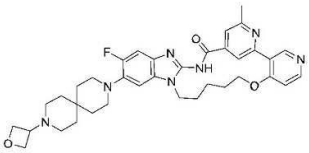
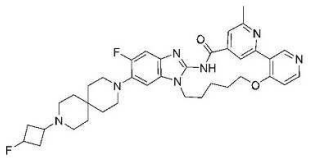
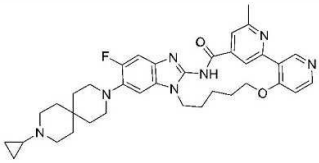
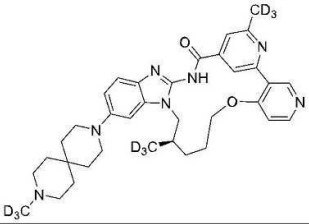
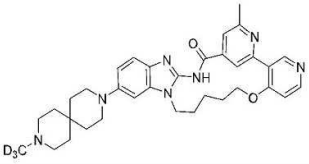
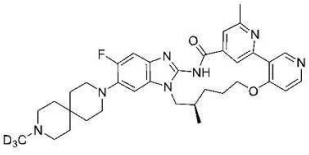
[0622]

48		(R)-5⁵-플루오로-2⁶,7-디메틸-5⁶-(9-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	682.38
49		(R)-5⁵-플루오로-5⁶-(9-(4-메톡시사이클로헥실)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶,7-디메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	710.41
50		(R)-5⁶-(9-사이클로프로필-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5⁵-플루오로-2⁶,7-디메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	638.35
51		(R)-5⁶-(9-(3-메톡시사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶,5⁵,7-트리메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	678.41
52		2⁶-메틸-5⁶-(9-(옥사테트라사이클로-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	622.34
53		2⁶-메틸-5-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5¹H-10-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나데카펜-3-온	608.33
54		5⁶-(9-(3-메톡시사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶-메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	650.37

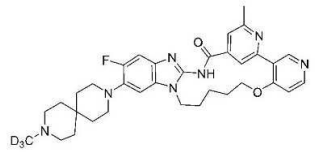
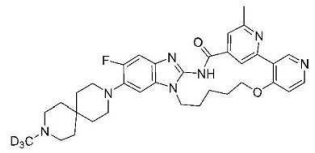
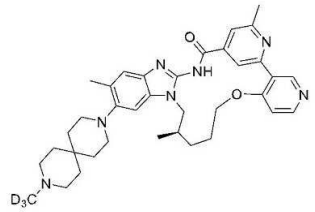
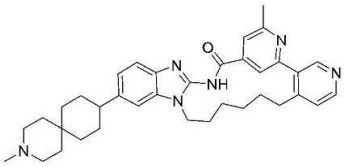
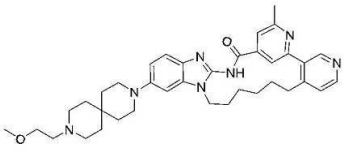
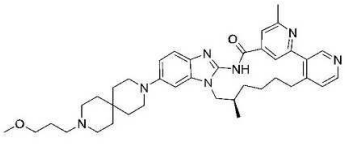
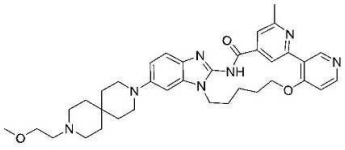
[0623]

55		5^6-(9-(3-플루오로사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^6,5^5-디메틸-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	652.37
56		5^6-(9-사이클로프로필-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^6,5^5-디메틸-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	620.36
57		5^6-(9-(3-메톡시사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^6,5^5-디메틸-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	664.39
58		2^6,5^5-디메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일메틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	650.37
59		5^6-(9-(2-플루오로에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^6,5^5-디메틸-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	626.35
60		5^6-(9-(2-플루오로에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^6,5^5-디메틸-5^1H-12-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로도데카펜-3-온	640.37
61		5^5-플루오로-5^6-(9-(2-플루오로에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^6-메틸-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	630.33

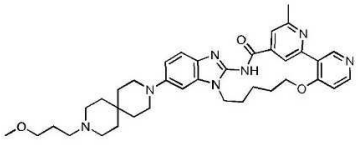
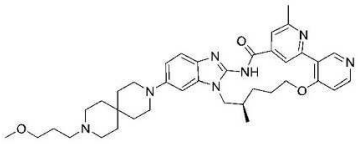
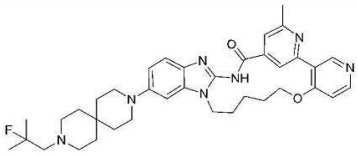
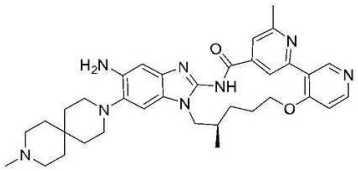
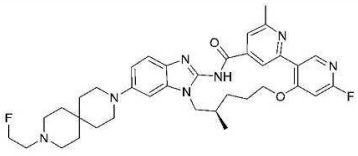
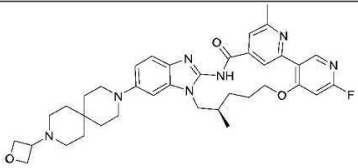
[0624]

62		5^5-플루오로-2^6-메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일메틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	654.35
63		5^5-플루오로-2^6-메틸-5^6-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	640.33
64		5^5-플루오로-5^6-(9-(3-플루오로사이클로부틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^6-메틸-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	656.34
65		5^6-(9-사이클로프로필-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^5-플루오로-2^6-메틸-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	624.34
66		(R)-2^6,7-비스(메틸-d3)-5^6-(9-(메틸-d3)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	603.40
67		2^6-메틸-5^6-(9-(메틸-d_3)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	583.35
68		(R)-5^5-플루오로-2^6,7-디메틸-5^6-(9-(메틸-d3)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	615.36

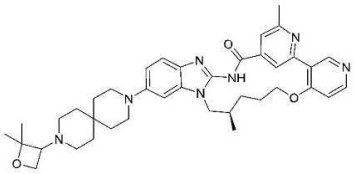
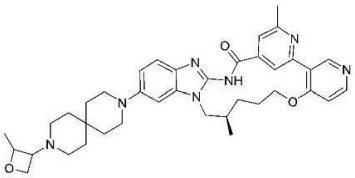
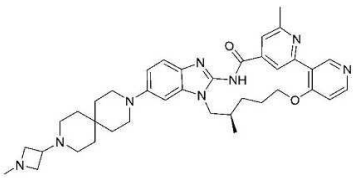
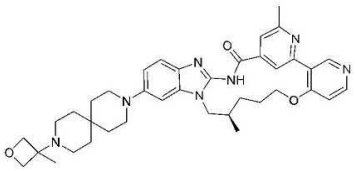
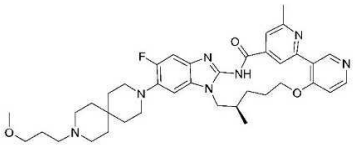
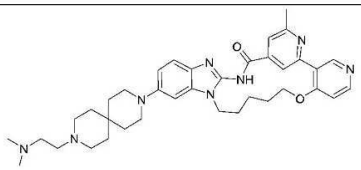
[0625]

69		5^5-플루오로-2^6-메틸-5^6-(9-(메틸-d_3)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	601.34
70		2^6,5^5-디메틸-5^6-(9-(메틸-d_3)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	601.34
71		(R)-2^6,5^5,7-트리메틸-5^6-(9-(메틸-d_3)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	611.38
72		2^6-메틸-5^6-(3-메틸-3-아자스피로[5.5]운데칸-9-일)-5^1H-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	577.36
73		5^6-(9-(2-메톡시에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^6-메틸-5^1H-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	622.38
74		(R)-5^6-(9-(3-메톡시프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^6,7-디메틸-5^1H-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	650.41
75		5^6-(9-(2-메톡시에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2^6-메틸-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	624.36

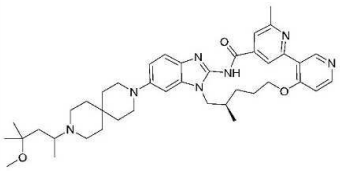
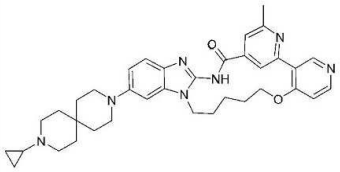
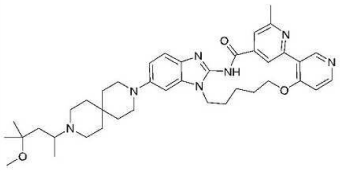
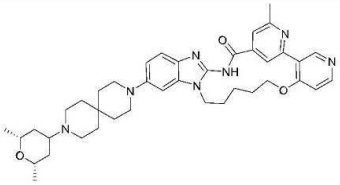
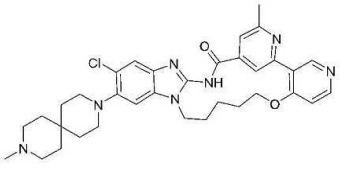
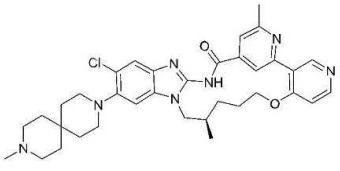
[0626]

76		5⁶-(9-(3-메톡시프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶-메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	637.37
77		(R)-5⁶-(9-(3-메톡시프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶,7-디메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	652.39
78		5⁶-(9-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶-메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	640.37
79		(R)-5⁵-아미노-2⁶,7-디메틸-5⁶-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	609.36
80		(R)-1⁶-플루오로-5⁶-(9-(2-플루오로에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶,7-디메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	644.34
81		(R)-1⁶-플루오로-2⁶,7-디메틸5⁶-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	654.35

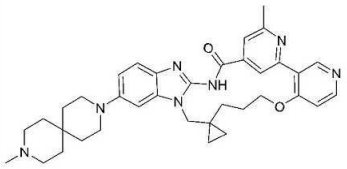
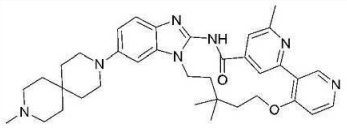
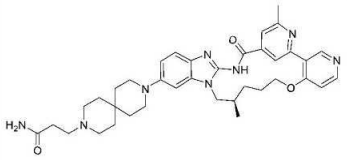
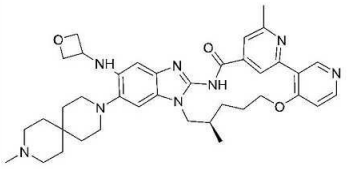
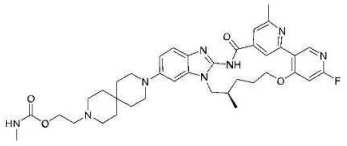
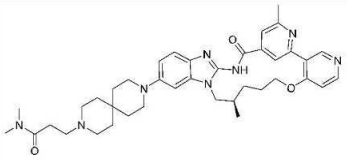
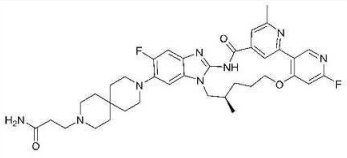
[0627]

82		(7R)-5⁶-(9-(2,2-디메틸옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶,7-디메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	664.39
83		(7R)-2⁶,7-디메틸5⁶-(9-(2-메틸옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	650.37
84		(R)-2⁶,7-디메틸5⁶-(9-(1-메틸아제티딘-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	649.39
85		(R)-2⁶,7-디메틸5⁶-(9-(3-메틸옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	650.37
86		(R)-5⁵-플루오로-5⁶-(9-(3-메톡시프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶,7-디메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	670.38
87		5⁶-(9-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶-메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	637.39

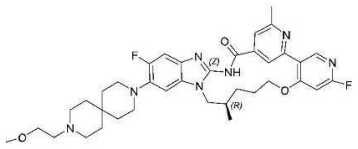
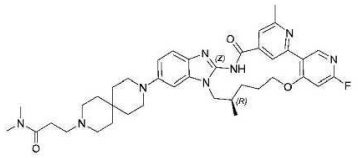
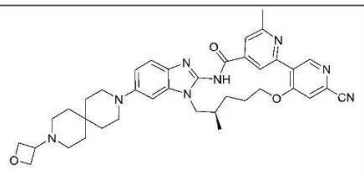
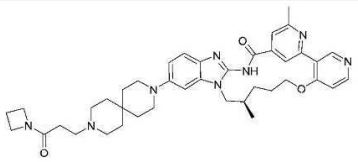
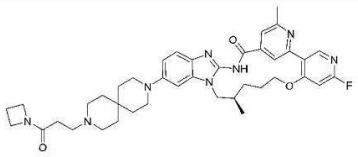
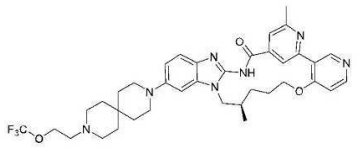
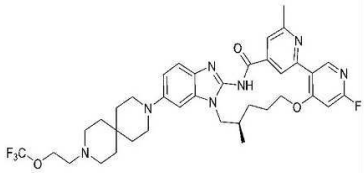
[0628]

88		(7R)-5⁶-(9-(4-메톡시-4-메틸펜탄-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶,7-디메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	694.44
89		5⁶-(9-사이클로프로필-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶-메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	606.35
90		5⁶-(9-(4-메톡시-4-메틸펜탄-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶-메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	680.42
91		5⁶-(9-((2R,6S)-2,6-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶-메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	678.41
92		5⁵-클로로-2⁶-메틸-5⁶-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	614.29
93		(R)-5⁵-클로로-2⁶,7-디메틸-5⁶-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	628.31

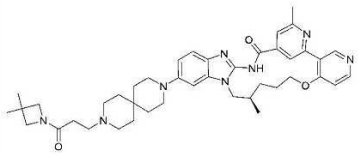
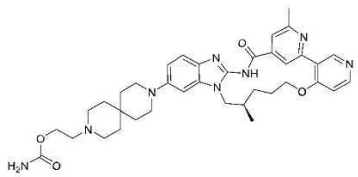
[0629]

94		6'-메틸-6'-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)스피로[사이클로프로판-1,7'-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(4,4)-디피리디나사이클로운데카펜]-3'-온	606.35
95		2^6,8,8-트리메틸56-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	608.36
96		(R)-3-(9-(2^6,7-디메틸-3-옥소-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-5-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로판아미드	651.37
97		(R)-2^6,7-디메틸-5^6-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5^5-(옥세탄-3-일아미노)-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	665.38
98		(R)-2-(9-(16-플루오로-2^6,7-디메틸-3-옥소-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-5^6-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)에틸메틸카바메이트	699.37
99		(R)-3-(9-(2^6,7-디메틸-3-옥소-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-5^6-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-N,N-디메틸프로판아미드	679.40
100		(R)-3-(9-(1^6,5^5-디플루오로-2^6,7-디메틸-3-옥소-5^1H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-5^6-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로판아미드	687.35

[0630]

101		(R)-1⁶,5⁵-디플루오로-56-(9-(2-메톡시에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶,7-디메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	674.36
102		(R)-3-(9-(1⁶-플루오로-2⁶,7-디메틸-3-옥소-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-5⁶-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-N,N-디메틸프로판아미드	697.39
103		(R)-2⁶,7-디메틸5⁶-(9-(옥세탄-3-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-3-옥소-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-1⁶-카르보니트릴	661.35
104		(R)-5⁶-(9-(3-(아제티딘-1-일)-3-옥소프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶,7-디메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	691.40
105		(R)-5⁶-(9-(3-(아제티딘-1-일)-3-옥소프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-1⁶-플루오로-2⁶,7-디메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	709.39
106		(R)-2⁶,7-디메틸5⁶-(9-(2-(트리플루오로메톡시)에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	692.35
107		(R)-1⁶-플루오로-2⁶,7-디메틸5⁶-(9-(2-(트리플루오로메톡시)에틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	710.34

[0631]

108		(R)-5⁶-(9-(3-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)-3-옥소프로필)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2⁶,7-디메틸-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-3-온	719.43
109		(R)-2-(9-(2⁶,7-디메틸-3-옥소-5¹H-11-옥사-4-아자-5(2,1)-벤조[d]이미다졸라-1(3,4),2(2,4)-디피리디나사이클로운데카펜-5⁶-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)에틸카바메이트	667.36

[0632]

[0633] 실시예 77: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.46(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.73(m, 1H), 7.36(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.19(d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.07(d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.89(dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 4.25(dt, *J* = 10.5, 7.2 Hz, 2H), 4.12 - 4.05(m, 1H), 4.00(dd, *J* = 13.9, 6.5 Hz, 1H), 3.34(t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.22(s, 3H), 3.13(t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.90(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.63(s, 3H), 2.56(dt, *J* = 22.9, 6.4 Hz, 6H), 2.29 - 2.23(m, 1H), 2.03(s, 1H), 1.72(p, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.56(dt, *J* = 22.6, 5.5 Hz, 9H), 0.93(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0634] 실시예 87: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48(s, 1H), 9.24(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.46(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.71(d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.36(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.91(dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 4.28(t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.19(s, 2H), 3.14(t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.64(s, 3H), 2.48(s, 5H), 2.25(s, 6H), 2.04 - 1.97(m, 3H), 1.92(s, 3H), 1.91(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.58(t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.51(t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.23(s, 2H).

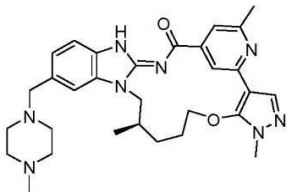
[0635] 실시예 89: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48(s, 1H), 9.24(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.46(d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.71(d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.36(dd, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.91(dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 4.28(t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 4.19(t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.14(t, *J* = 5.9 Hz, 4H), 2.64(s, 3H), 2.53(d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.04 - 1.97(m, 3H), 1.95 - 1.87(m, 5H), 1.60(dt, *J* = 25.7, 6.3 Hz, 5H), 1.52(s, 1H), 1.44(t, *J* = 5.7 Hz, 3H), 1.23(s, 2H), 0.39(dt, *J* = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 0.29 - 0.23(m, 1H).

[0636] 실시예 90: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48(s, 1H), 9.24(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.46(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.36(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 6.91(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.28(d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.19(s, 2H), 3.14(t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 3.08(s, 3H), 2.88(d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.64(s, 5H), 2.54(s, 1H), 2.01(s, 2H), 1.92(s, 4H), 1.74(dd, *J* = 13.8, 4.8 Hz, 1H), 1.60 - 1.56(m, 4H), 1.52(s, 5H), 1.39(dd, *J* = 14.3, 6.4 Hz, 1H), 1.13(d, *J* = 4.5 Hz, 6H), 1.04(d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[0637] 실시예 91: ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48(s, 1H), 9.24(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.46(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.35(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.05(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.90(dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 4.28(t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 4.22 - 4.15(m, 2H), 3.39(dt, *J* = 10.9, 6.3 Hz, 2H), 3.13(t, *J* = 5.5 Hz, 3H), 2.64(s, 3H), 2.55(q, *J* = 9.2, 5.5 Hz, 4H), 2.05 - 1.85(m, 6H), 1.79 - 1.72(m, 2H), 1.57(t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.49(d, *J* = 5.8 Hz, 4H), 1.23(s, 1H), 1.13 - 1.05(m, 7H), 1.06 - 0.98(m, 2H).

[0638] **대조 화합물 1**

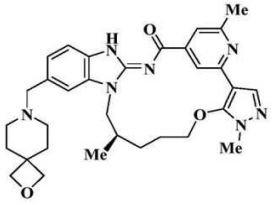
[0639] 특허 WO2020260252 제 129 페이지의 실시예 I-021에 기재된 바와 같이, 하기 대조 화합물 1을 제조한다.

[0640] 

[0641] 대조 화합물 1(BI-4020)

[0642] **대조 화합물 2**

[0643] 중국 특허 CN114163454A 제 47 페이지의 실시예 51에 기재된 바와 같이, 하기 대조 화합물 2를 제조한다.

[0644] 

[0645] 대조 화합물 2

[0646] **약리 실험**

[0647] **실시예 A: 세포 증식에 대한 억제 활성의 측정**

[0648] 상이한 EGFR 돌연변이가 과도 발현된 현탁 세포Ba/F3(EGFR Del19/T790M/C797S), Ba/F3(EGFR L858R/T790M/C797S), Ba/F3(EGFR Del19/C797S), Ba/F3(EGFR L858R/C797S)은 10% FBS, 1% PS를 함유하는 PRMI 1640을 사용하여 배양하고 EGFR WT를 가진 부착형 세포인 A431세포는 10% FBS, 1% PS를 함유하는 DMEM을 사용하여 배양한다. 화합물 활성 검출의 실험 단계는 아래와 같다. 즉,

[0649] (1) 대수 성장기의 부착형 세포를 채취하여, 트립신으로 소화하고 세포수를 카운팅한 후, 일정한 밀도로 96웰 플레이트에 접종하며, 37℃에서, 5% CO_2로 밤새 배양하여 부착하도록 하고; 대수 성장기의 현탁 세포를 채취하여, 세포수를 카운팅한 후, 일정한 밀도로 96웰 플레이트에 접종하는 단계;

[0650] (2) 화합물의 제조: DMSO를 사용하여 화합물을 3배 구배로 희석하고, 이어서, 배지로 100배 희석하여, 10×작업액을 얻는 단계;

[0651] (3) 각 웰에 상이한 농도의 화합물을 함유하는 10×작업액을 첨가하고, 세포를 37℃, 5% CO_2의 인큐베이터에서 72시간 인큐베이션하는 단계;

[0652] (4) 96웰 세포 배양 플레이트를 꺼내고, 각 웰에 50μL CTG시약을 첨가하며, 2 min 진탕하고, 10 min반응시킨 후, PerkinElmer reader을 사용하여 발광 신호값 Lum을 판독하는 단계;

[0653] (5) 각 웰의 세포 생존 억제율을 계산하고, GraphPad Prism 6.0 소프트웨어를 사용하여 데이터 분석을 실행하며, 비선형 회귀 방정을 이용하여 데이터를 피팅하여 용량-효과 그래프를 얻고, 화합물 IC_{50}을 계산하는 단계이고,

[0654] 세포 생존 억제율(%)=(1-(Lum 테스트 대기 화합물-Lum배지 대조)/(Lum세포 대조 -Lum배양액 대조))×100%

[0655] Y=최소 값 +(최대 값-최소 값)/(1+10^((LogIC50-X)* 기울기));

[0656] X: 화합물 농도의 대수; Y: 세포 생존 억제율이다.

[0657] 세포 증식 억제 활성IC_{50}의 결과는 표 2에서 표시된다.

표 2

실시예	다양한 EGFR 돌연변이가 과도 발현된 Ba/F3세포 IC_{50}(nM)				A431세포 IC_{50}(nM)
	Del19/ T790M/ C797S	L858R/ T790M/ C797S	Del19/ C797S	L858R/ C797S	EGFR WT 를 가짐
1	0.24	0.62	0.08	0.23	1643
3	0.49	0.71	0.07	0.44	759
4	0.2	1.1	0.2	0.8	274
5	0.61	0.98	0.19	0.88	331
6	2.1	4.1	0.38	2.1	403
7	1.6	3.7	4.5	11	226

[0658]

9	0.73	1.1	0.77	3.6	425
11	2.2	3.4	0.15	1.0	493
12	4.9	7.6	0.48	4.4	1004
13	0.96	2.0	0.20	1.3	>3333
14	0.37	1.5	0.18	1.8	805
17	1.2	4.7	5.0	18	1468
18	0.77	2.1	0.5	3.9	631
45	1.6	3.7	0.27	2.1	701
52	0.8	1.6	0.5	4.7	700
59	2.4	3.7	0.45	5.7	/
61	0.91	1.8	0.29	3.0	1080
62	0.95	3	0.57	3.8	772
63	0.5	1.5	0.67	2.0	472
65	1.1	2.3	0.69	4.6	1250
75	0.07	0.08	0.11	0.07	646
76	0.14	0.2	0.09	0.34	586
77	0.36	0.36	0.23	0.18	426
78	5.9	12	3.3	21	>3333
81	1.4	4.3	0.1	5.3	1747
82	4.7	12	2.9	17	770
83	1.3	2	0.27	2	294
86	0.41	0.18	0.15	0.38	299

[0659]

87	5.4	11	5.8	21	1407
89	1.8	4.6	0.71	6.5	1206
90	4.2	12	4.0	31	733
91	1.7	3.4	0.64	5.2	759

[0660]

[0661] 상기 실험에서 볼 수 있듯이, 본 발명의 화합물은 Ba/F3(EGFR Del19/C797S), Ba/F3(EGFR L858R/C797S), Ba/F3(EGFR L858R/T790M/C797S) 및 Ba/F3(EGFR Del19/T790M/C797S) 이중돌연변이 또는 삼중돌연변이 세포주에 대해 모두 비교적 좋은 증식 억제 활성을 가지고, EGFR를 가진 야생형 세포주 A431에 대한 억제 작용이 비교적 약한데, 이는 본 발명의 화합물이 비교적 좋은 세포 억제 활성과 선택성을 가진다는 것을 보여주고 있다.

[0662] **실시예 B: 마우스 약동학 실험**

[0663] 암컷 BALB/c마우스 (20-30 g)를 사용하여 마우스 PK연구를 실행한다. 화합물을 제조하고, 조제 즉시 사용한다. 정맥 주사 또는 경구를 거친 위내 투여를 통해 약물을 투여하고, 마우스 안와정맥총을 통해 혈액을 채취하며, 매 시점에서 채취한 100 μL의 전혈을 K2-EDTA튜브에 넣는다.

[0664] 정맥 주사로 1 mg/kg을 투여하고, 투여한지 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 24 h 후에 전혈을 채취하고; 경구를 거쳐 위내로 5 mg/kg을 투여하되, 상이한 배치로 나누어 투여하고, 투여한지 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 24 h 후에 전혈을 채취하거나 2, 4, 6 h 후에 마우스를 동시에 죽여 뇌를 채취한다. 전혈 샘플을 원심 분리하여 혈장을 분리하고; 뇌조직 샘플에 4배 부피의 완충액을 첨가하여 균질화하며, 혈장과 뇌조직 샘플을 -80℃의 냉장고에 넣어 보존하여 사용을 위해 대기시킨다. 상기 혈장과 뇌조직 샘플은 아세토니트릴을 통해 단백질을 침전시킨 후, 상등액을 채취하여 물과 1:1로 혼합시킨 후 10 μL를 채취하여 LC-MS/MS로 검출한다. 여기서, 경구 투여를 통한 혈장의 약동학 데이터 결과는 표 3에 표시된 바와 같다.

표 3

실시예	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last}(h*ng/mL)
대조 화합물1	4.22	32.8	361
4	5.28	181	2092
6	21.5	92.4	1142
52	20.1	215	3457
91	/	41.9	1495

[0665]

[0666] **실시예 C: 랫드 약동학 실험**

[0667] 수컷 SD랫드(200-300 g)를 사용하여 랫드 PK연구를 실행한다. 화합물을 제조하고, 조제 즉시 사용한다. 정맥 주사 또는 경구 위내 투여를 통해 약물을 투여하고, 랫드 안와정맥총을 통해 채혈하며, 매 시점에서 100 μL의 전혈을 채취하여 K2-EDTA튜브에 넣는다.

[0668] 정맥 주사로 1 mg/kg을 투여하고, 투여한지 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 7, 24, 48, 72 h 후에 전혈을 채취하며; 경구를 거쳐 위내로 5 mg/kg을 투여하되, 상이한 배치로 나누어 투여하고, 투여한지 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 7, 24, 48, 72 h 후에 전혈을 채취하거나 4, 24 h에 랫드를 동시에 죽여 뇌를 채취하고. 뇌조직 샘플을 4배 부피의 완충액을 첨가하여 균질화하며, 전혈과 뇌조직 샘플을 -80℃ 냉장고에 보존하여 사용을 위해 대기시킨다. 상기 전혈과 뇌조직 샘플은 아세토니트릴을 통해 단백질을 침전시킨 후, 상등액을 채취하여 물과 1:2로 혼합시킨 후, 10 μL를 채취하여 LC-MS/MS로 검출한다. 여기서, 경구 투여를 통한 혈장의 약동학 데이터 결과는 표 4에 표시된 바와 같다.

표 4

실시예	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last}(h*ng/mL)
대조 화합물1	2.94	10.5	96
대조 화합물2	/	27.3	132
4	27.5	165	2592
6	17.2	106	1704
15	/	104	3387
52	12.4	57.5	917
81	18.8	116	1845
86	15.3	60.2	1405
91	26.4	42.5	1611

[0669]

[0670] 실시예 B와 C의 실험에서 볼 수 있듯이, 본 발명의 화합물은 우수한 약동학 성질을 나타내었고, 대조 화합물 1과 2에 비해 현저히 우수하다.

[0671] **실시예 D: 간 마이크로좀 대사안정성의 측정**

[0672] 인간, 랫드, 마우스 및 개의 간 마이크로좀을 사용하여 화합물의 간 마이크로좀 대사안정성을 연구한다. 구체적

인 실험 단계는 아래와 같다. 즉,

[0673] (1) 96웰 플레이트의 각 웰에 40 μL $MgCl_2$, 306 μL PBS를 첨가한 후, 4 μL 화합물을 첨가하고, DMSO의 최종 농도를 ≤0.5%로 하며, 이와 동시에 화합물을 첨가하지 않는 공백 웰을 설정하는 단계;

[0674] (2) 각 웰에 20 mg/mL의 간 마이크로좀 10 μL를 첨가하여, 37℃에서 10 min 인큐베이션하는 단계;

[0675] (3) 각 웰에 40 μL NADPH의 작업액을 첨가하여 반응을 시작하고, 이와 동시에 NADPH를 첨가하지 않는 대조 웰을 설정하는 단계;

[0676] (4) 반응 시작 후 0, 5, 15, 45 min만에 각각 50 μL의 샘플을 채취하고, 반응 종결액을 첨가하고, 5 min 진탕하는 단계;

[0677] (5) 이어서, 샘플을 3,220g로 10분간 원심 분리하고, 50 μL 상등액을 채취하여 200 μL물에 혼합시켜 희석하여 LC-MS/MS분석에 사용하는 단계이다.

[0678] 생체외 내재적 제거율(in vitro intrinsic clearance, in vitro CL_{int}, μL/min/mg을 단위로 사용함)은 아래의 등식(반복 측정된 평균값)에 따라 생체외 반감기 $t_{1/2}$(분간)로부터 환산될 수 있다.

[0679] 생체외 제거율=0.693/생체외 반감기 $t_{1/2}$×[인큐베이션 부피(μL)/(단백질 양(mg)]

[0680] 결과는 표 5에 표시된 바와 같다.

표 5

실시예	CL_{int}(μL/min/mg단백질)			
	인간	랫드	마우스	개
1	7.2	14.2	32.7	8.9
3	6.6	8	23.1	7.9
4	26.3	5.6	/	24
5	9.1	8.9	22.8	2.2
6	41.5	2.9	/	20.6
12	24.9	0	5.5	10.4
13	4	7	6.2	4.2
59	4.82	23.3	8.93	0
76	8	15.6	23	0
77	17	6.7	25.1	0
78	4.3	12.2	69.5	22
86	11.4	4.5	21.7	11.5

[0681]

[0682] 실험에서 볼 수 있듯이, 본 발명의 화합물은 우수한 간 마이크로좀 대사안정성을 나타내었다.

[0683] 본 발명은 상기 실시형태를 통해 전면적으로 설명되었지만, 다양한 변화와 수정이 있을 수 있고, 이러한 변화와 수정은 본 출원이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 명백한 것이고, 전부 다 본 발명에 첨부된 청구의 범위 내에 포괄된다는 점에 유의해야 한다.