(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0026153
(43) 공개일자 2025년02월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 491/20 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 471/20* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 491/20 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7035795
(22) 출원일자(국제) 2023년03월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/016177
(87) 국제공개번호 WO 2023/183540
국제공개일자 2023년09월28일
(30) 우선권주장
63/323,792 2022년03월25일 미국(US)
63/446,105 2023년02월16일 미국(US)

(71) 출원인
리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 미시간
미국 미시간주 48109, 앤 아버, 2앤디 플로어, 휴런 파크웨이 1600, 씨/오 이노베이션 파트너쉽스
온코피아 테라퓨틱스, 인코퍼레이티드. 디/비/에이/ 에스케이 라이프 사이언스 랩스
미국 펜실베니아 19406 르네상스 블러바아드 킹 오브 프러시아 2500
(72) 발명자
첸, 지샹
미국 미시간 48109-2800 앤 아버 휴론 파크웨이 1600
리지, 로한
미국 미시간 48105 앤 아버 아파트먼트 139비 그린브리에 블러바드 3655
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 45 항

(54) 발명의 명칭 **IKZF2 분해제 및 이의 용도**

(57) 요 약

화학식 I'의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체뿐만 아니라 이들의 용도(예를 들어, IKZF2 분해제로서의 용도)가 본원에 기술된다.

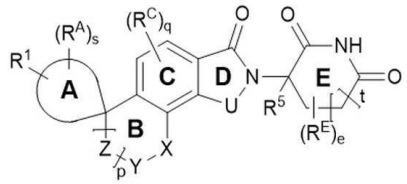
(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 471/20 (2013.01)
(72) 발명자
장, 쉬칭
미국 뉴욕 10036 뉴욕 더블유 42엔드 스트리트 151 15층 플로어
바이, 롱추안
미국 미시간 48104 앤 아버 우드크릭 블러바드 1530
키치호프, 폴
미국 미시간 48176 셔우드 드라이브 설린 9670
왕, 샤오멍
미국 미시간 48198 슈페리어 타운십 스털링 씨티. 3336

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I')의 화합물:



(I'),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로서, 식 중:

X는 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, -O-, -S-, -S(=O)-, 또는 $-S(=O)_2-$이고;

Y는 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, -O-, -S-, -S(=O)-, 또는 $-S(=O)_2-$이고;

각각의 Z는 독립적으로 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, -O-, -S-, -S(=O)-, 또는 $-S(=O)_2-$이고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

각각의 R^3은 독립적으로 중수소, 수소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

2개의 같은 자리 R^3은 함께 옥소를 형성하거나;

2개의 같은 자리 R^3이 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 카르보시클릴 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하되, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

각각의 R^4는 독립적으로 수소 또는 하나 이상의 R^u로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

고리 A는 C_{3-12} 탄소환 또는 3원 내지 12원 헤테로환이고;

R^1은 수소 또는 $-M-L-Q-R^2$이고;

M은 부재, -(C=O)-, -S(=O)-, 또는 $-S(=O)_2-$이고;

L은 부재 또는 $[W]_r$이고;

r은 1 내지 3의 정수이고;

각각의 W는 독립적으로 $-C(R^L)_2-$, C_{3-4} 카르보시클릴렌, 또는 3원 내지 4원 헤테로시클릴렌이고, 여기서 카르보시클릴렌 또는 헤테로시클릴렌은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

각각의 R^L은 독립적으로 수소, 중수소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되거나;

2개의 같은 자리 R^L이 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 카르보시클릴 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하되, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

Q는 부재, $-NR^Q-$, -O-, -C(=O)-, -S(=O)-, 또는 $-S(=O)_2-$이고;

R^Q는 수소 또는 하나 이상의 R^u로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

R^2는 C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴이고, 여기서 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^{2a}로 임의로 치환되고;

각각의 R^{2a}는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, $-(C_{1-6}$ 알킬렌$)-(C_{6-10}$ 아릴), $-(C_{1-6}$ 알킬렌$)-$(5원 내지 10원 헤테로아릴), $-(C_{1-6}$ 알킬렌$)-(C_{3-12}$ 카르보시클릴), $-(C_{1-6}$ 알킬렌$)-$(3원 내지 12원 헤테로시클릴), $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$이고, 여기서 알킬, 알킬렌, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되거나;

2개의 R^{2a}가 이들이 결합되는 원자와 함께, C_{3-8} 카르보시클릴 또는 3원 내지 8원 헤테로시클릴을 형성하되, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

R^A, R^C, 및 R^E의 각각의 경우는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

q는 0 내지 2의 정수이고;

s은 허용되는 원자가에 따라 0 내지 12의 정수이고;

e는 0 내지 5로부터 선택된 정수이고;

U는 $-CH_2-$ 또는 -C(=O)-이고;

R^5는 수소, 중수소, C_{1-6} 할로알킬, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

t는 0 내지 2의 정수이고;

여기서:

각각의 R^u는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, -(C_{1-6} 알킬렌)-(C_{6-10} 아릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(5원 내지 10원 헤테로아릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(C_{3-12} 카르보시클릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(3원 내지 12원 헤테로시클릴), $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$이고; 여기서 알킬, 알킬렌, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 및 3원 내지 12원 헤테로시클릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

2개의 R^u가 하나 이상의 개재 원자와 함께 C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하고;

각각의 R^a는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

각각의 R^b는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

R^c 및 R^d는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이거나;

R^c 및 R^d는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하되, 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^z로 임의로 치환되고,

R^a, R^b, R^c, 및 R^d의 각각은 경우는 독립적으로 및 하나 이상의 R^z로 임의로 치환되고;

각각의 R^z는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴인, 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서, p가 0인 경우, X 및 Y는 둘 다 $-C(R^3)_2$가 아니고; p가 1인 경우, X, Y 및 Z는 모두 $-C(R^3)_2$가 아닌, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, X는 -O-이고 Y는 $-C(R^3)_2$-인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, X는 $-C(R^3)_2$-이고 Y는 -O-인, 화합물.

청구항 5

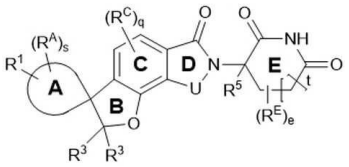
제1항에 있어서, X는 $-NR^4-$이고 Y는 $-C(R^3)_2-$인, 화합물.

청구항 6

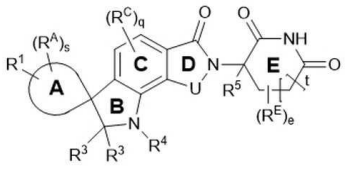
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, p는 0 또는 1인, 화합물.

청구항 7

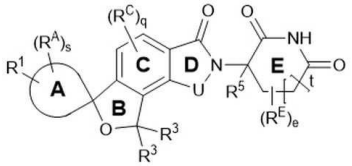
제1항에 있어서, 화합물은 화학식 (I'-1-ii), (I'-1-iii), (I'-1-iv), (I'-1-v), (I'-1-vi), (I'-1-vii), (I'-1-ix), 또는 (I'-1-xii)의 화합물:



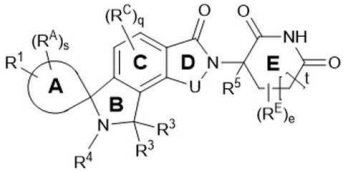
(I'-1-ii),



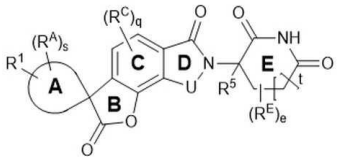
(I'-1-iii),



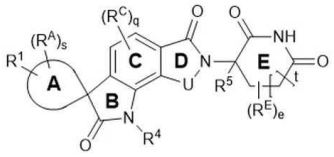
(I'-1-iv),



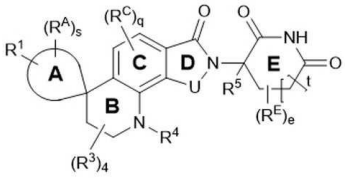
(I'-1-v),



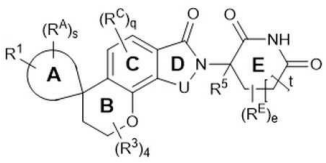
(I'-1-vi),



(I'-1-vii),



, 또는



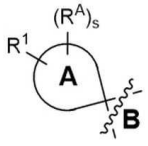
(I'-1-ix) (I'-1-xii),

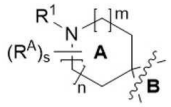
또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는 3원 내지 12원 헤테로환인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,  는

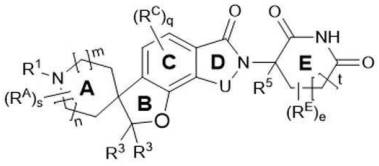


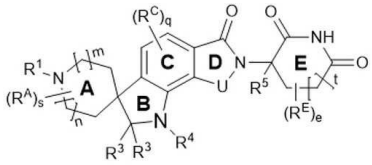
이고,

식 중 m 및 n은 독립적으로 0 내지 2의 정수인, 화합물.

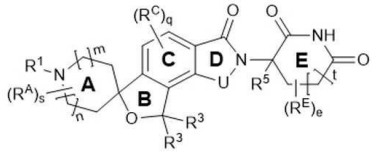
청구항 10

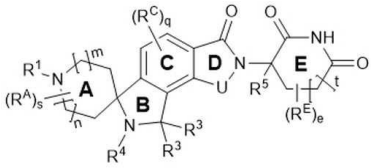
제9항에 있어서, 화합물은 화학식 (I'-2-ii), (I'-2-iii), (I'-2-iv), (I'-2-v), (I'-2-vi), (I'-2-vii), (I'-2-ix), 또는 (I'-2-xii)의 화합물



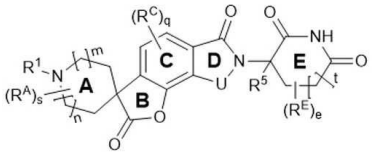


(I'-2-ii), (I'-2-iii),

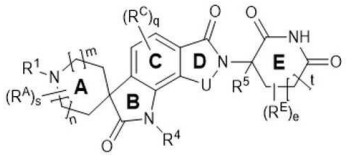




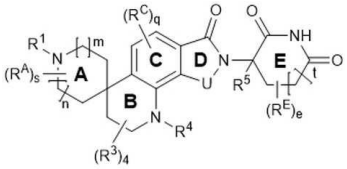
(I'-2-iv), (I'-2-v),

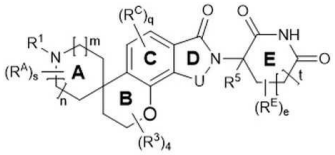


(I'-2-vi),



(I'-2-vii),





(I'-2-ix), 또는 (I'-2-xii),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체인, 화합물.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, m 및 n 각각은 1인, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 수소인, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 -L-R^2인, 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, L은 -C(R^L)$_2$-인, 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, 각각의 R^L은 독립적으로 수소, 중소수, 할로겐, -CN, -NO_2, -OH, -NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되는,

화합물.

청구항 16

제14항에 있어서, 각각의 R^L은 독립적으로 수소, 중수소, 또는 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 17

제14항에 있어서, L은 $-CH_2-$인, 화합물.

청구항 18

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴이고, 여기서 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^{2a}로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, R^2는 하나 이상의 R^{2a}로 임의로 치환된 페닐인, 화합물.

청구항 20

제18항에 있어서, R^2는 하나 이상의 R^{2a}로 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴인, 화합물.

청구항 21

제18항에 있어서, R^2는 하나 이상의 R^{2a}로 임의로 치환된 C_{5-10} 카르보시클릴인, 화합물.

청구항 22

제18항에 있어서, R^2는 하나 이상의 R^{2a}로 임의로 치환된 9원 내지 10원 헤테로시클릴인, 화합물.

청구항 23

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{2a}는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 24

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{2a}는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, $-(C_{1-6}$ 알킬렌$)-(C_{6-10}$ 아릴), $-(C_{1-6}$ 알킬렌$)-$(5원 내지 10원 헤테로아릴), $-(C_{1-6}$ 알킬렌$)-(C_{3-12}$ 카르보시클릴), $-(C_{1-6}$ 알킬렌$)-$(3원 내지 12원 헤테로시클릴), $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$이고, 여기서 알킬, 알킬렌, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^3은 독립적으로 수소, 중소수, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH,

$-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^3은 독립적으로 수소, 중수소, 또는 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^4는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R^A, R^C, 및 R^E의 각각의 경우는 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이며, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 29

제28항에 있어서, 각각의 R^A는 독립적으로 할로겐, -OH, 또는 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 30

제28항에 있어서, 각각의 R^C는 독립적으로 할로겐, -CN, 또는 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, e는 0인, 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, U는 $-CH_2-$인, 화합물.

청구항 33

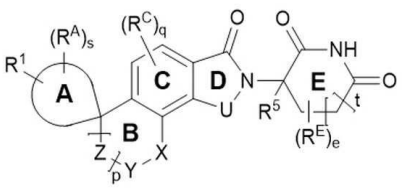
제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 수소인, 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, t는 1인, 화합물.

청구항 35

제1항에 있어서, 화합물은 화학식 (I')의 화합물:



(I'),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이고, 식 중:

R^1은 수소 또는 -L-R^2이고;

L은 -C(R^L)$_2$-이고;

각각의 R^L은 독립적으로 수소, 중소수, 할로겐, -CN, -NO_2, -OH, -NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

R^2는 C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴이고, 여기서 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^{2a}로 임의로 치환되고;

각각의 R^{2a}는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, -(C_{1-6} 알킬렌)-(C_{6-10} 아릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(5원 내지 10원 헤테로아릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(C_{3-12} 카르보시클릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(3원 내지 12원 헤테로시클릴), -S(=O)$_2R^a$, -S(=O)$_2NR^cR^d$, -NR^cS(=O)$_2R^a$, -NR^bC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, 또는 -C(=O)NR^cR^d이고, 여기서 알킬, 알킬렌, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

R^A 및 R^C의 각각의 경우는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, -NO_2, -OH, -NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

e는 0이고;

X는 -O- 또는 -NR^4-이고;

각각의 R^4는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

Y는 -CH_2- 또는 -O-이고;

p는 0 또는 1인, 화합물.

청구항 36

제1항에 있어서, 화합물은 표 1 및 2의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 38

대상체 또는 생물학적 샘플에서 IKZF2 단백질을 분해하는 방법으로서, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 화합물을 대상체에게 투여하거나, 상기 생물학적 샘플을 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 39

대상체 또는 생물학적 샘플에서 IKZF2 단백질을 분해하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 40

대상체 또는 생물학적 샘플에서 IKZF2 단백질을 분해하는 데 사용하기 위한 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 화합물.

청구항 41

질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 화합물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 42

질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약를 제조하는 데 있어서 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 43

질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 화합물.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 IKZF2-매개 질환 또는 장애인, 방법, 용도, 또는 화합물.

청구항 45

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 T 세포 백혈병, T 세포 림프종, 호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종, 골수성 백혈병, 비소세포 폐암(NSCLC), 흑색종, 삼중 음성 유방암(TNBC), 비인두암(NPC), 현미부수체 안정성 대장암(mssCRC), 흉선종, 카르시노이드, 또는 위장관 기질 종양(GIST)인, 방법, 용도, 또는 화합물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2023년 2월 16일에 출원된 미국 가출원 제63/446,105호, 및 2022년 3월 25일에 출원된 미국 가출원 제63/323,792호의 이익과 이들 출원에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

배 경 기 술

[0003] 본원에 기술된 IKAROS 계열 징크 핑거 2(IKZF2)(헬리오스(Helios)로도 알려짐)는 포유동물에서 발견되는 전사 인자의 이카로스 계열의 5개의 구성원 중 하나이다. IKZF2는 DNA 결합에 관여하는 4개의 징크 핑거 도메인을 N-말단 근처에 함유하고, 단백질 이량체화에 관여하는 2개의 아연 핑거 도메인을 C-말단에 함유한다. IKZF2는 이카로스(ikaros) 계열 구성원인 이카로스(IKZF1), 아이올로스(Aiolos)(IKZF3), 및 에오스(Eos)(IKZF4)와 약 50% 동일하며, 징크 핑거 영역 내에서 가장 높은 상동성을 갖는다(80%+ 동일성). 이들 4개의 이카로스 계열 전사 인자는 동일한 DNA 컨센서스 부위에 결합하고, 세포에서 공동 발현될 때 서로 이종이량체화될 수 있다. 제5 이카로스 계열 단백질인 페가서스(IKZF5)는 IKZF2와 단 25%만 동일하고, 다른 이카로스 계열 구성원과 상이한 DNA 부위에 결합하며, 다른 이카로스 계열 단백질과 쉽게 이종이량체화되지 않는다. IKZF2, IKZF1, 및 IKZF3은 주로 조혈 세포에서 발현되는 반면, IKZF4 및 IKZF5는 매우 다양한 조직에서 발현된다.

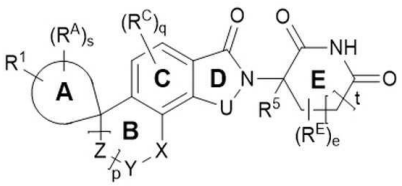
[0004] IKZF2는 T 세포 활성 및 기능의 중요한 조절자이다. 헬리오스가 유전적으로 결실된 경우, 항종양 면역 반응이 향상되었다. 특히, 헬리오스는 효과기 T 세포의 활성을 제한하는 T 세포 하위집단인 조절 T 세포에서 고도로 발현된다. 조절 T 세포에서 헬리오스를 선택적으로 결실시킨 경우, 억제 활성이 상실됨과 동시에 효과기 T 세포 기능이 획득되었다. 따라서, 헬리오스는 Treg에서 T 세포 효과기 기능을 제한하는 데 있어서 중요한 인자이다. 현재, 임상에서, 종양에서 Treg를 표적화하는 데에는 항-CTLA4 항체가 사용된다. 그러나, CTLA4를 표적화하는 것은 종종 T-효과기 세포의 전신 활성화를 야기하여, 과도한 독성을 초래하고 치료의 유용성을 제한한다. 항-

PD-1과 항-CTLA4로 병용 치료를 받은 환자의 최대 3/4가 3등급 이상의 이상반응을 보고하였다. 따라서, T-효과기 세포의 전신 활성화를 야기하지 않고 종양에서 Treg를 표적화하는 화합물을 제공할 필요성이 강하게 존재한다. IKZF2-특이적 분해제는 종양 내 또는 종양 근처의 영역에 대한 향상된 면역 반응을 집중시킴으로써, 암 치료를 위한 더 관용적이고 덜 독성인 치료제를 제공할 가능성이 있다.

[0005] 헬리오스 발현은 만성 바이러스 감염증의 환경에서, '고갈된(exhausted)' T 세포에서 뿐만 아니라 기능장애 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 모두에서도 상향 조절되는 것으로 보고되기도 했다. 헬리오스 및 다양한 스플라이스 이소형의 과발현 또는 비정상적인 발현이 T 세포 백혈병 및 림프종을 포함하는 여러 혈액암에서 보고된 적이 있다. 더욱이, 혼합 계통 백혈병(MLL)-유발성 골수성 백혈병 모델에서 헬리오스의 녹다운은 증식을 강력하게 억제하고 세포 사멸을 증가시켰다. 이러한 결과와 일치하게, 게놈 프로파일링 및 염색질 접근성 분석은 IKZF2 상실이 골수 분화를 증가시켰음을 입증하였다. 이들 데이터는, 골수성 백혈병 세포에서 IKZF2가 정상 세포와 비교하여 차별적으로 요구됨을 시사한다. 따라서, IKZF2의 고갈은 정상 조혈 줄기 세포와 비교하여 백혈병 줄기 세포에서 우선적인 효과를 가짐으로써, 백혈병 줄기 세포를 표적화하기 위한 새로운 전략을 제공한다.

발명의 내용

[0006] 본 개시는 식 (I')의 화합물을 제공하며:



[0007] (I'),

[0008] 식 I'에서의 변수 각각은 본원에 기술되고, 구현되고, 예시된다.

[0009] 소정의 양태에서, 본 개시는 본원에 개시된 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0010] 소정의 양태에서, 본 개시는 대상체 또는 생물학적 샘플에서 IKZF2 단백질을 분해하는 방법을 추가로 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물을 대상체에게 투여하거나 생물학적 샘플을 본원에 개시된 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0011] 소정의 양태에서, 본 개시는 대상체 또는 생물학적 샘플에서 IKZF2 단백질을 분해하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서 본원에 개시된 화합물의 용도를 추가로 제공한다.

[0012] 소정의 양태에서, 본 개시는 대상체 또는 생물학적 샘플에서 IKZF2 단백질을 분해하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물을 제공한다.

[0013] 소정의 양태에서, 본 개시는 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0014] 소정의 양태에서, 본 개시는 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서 본원에 개시된 화합물의 용도를 제공한다.

[0015] 소정의 양태에서, 본 개시는 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물을 제공한다.

[0016] 소정의 양태에서, 본 개시는 대상체에서 (a) IL-2 생산을 증가시키는 방법; (b) 조절 T 세포를 억제하는 방법; (c) 효과기 T 세포를 강화시키는 방법; (d) 종양 성장을 억제하는 방법; 및/또는 (e) 종양 퇴행을 향상시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0017] 소정의 양태에서, 본 개시는 대상체에서 (a) IL-2 생산을 증가시키고; (b) 조절 T 세포를 억제하고; (c) 효과기 T 세포를 강화시키고; (d) 종양 성장을 억제하고/하거나; (e) 종양 퇴행을 강화하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서 본원에 개시된 화합물의 용도를 제공한다.

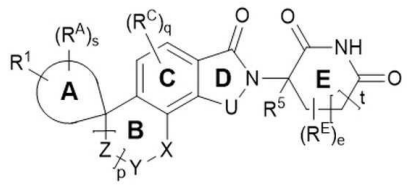
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 본 개시는 IKZF2 단백질을 분해하는 화합물 및 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 IKZF2 단백질을 IKZF2 분해

제의 치료적 유효량과 접촉시키는 단계를 포함한다. 본 발명은 또한, IKZF2 분해제의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 환자에게서 IKZF2 단백질 매개 질환 또는 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 환자에서 IKZF2-매개 질환 또는 병태를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 IKZF2 분해제의 치료적 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0019] **본 개시의 화합물**

[0020] 소정의 양태에서, 본 개시는 화학식 (I')의 화합물:



[0021] (I'),

[0022] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체를 제공하며, 식 중:

[0023] X는 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, -O-, -S-, -S(=O)-, 또는 $-S(=O)_2-$이고;

[0024] Y는 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, -O-, -S-, -S(=O)-, 또는 $-S(=O)_2-$이고;

[0025] 각각의 Z는 독립적으로 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, -O-, -S-, -S(=O)-, 또는 $-S(=O)_2-$이고;

[0026] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0027] 각각의 R^3은 독립적으로 중수소, 수소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

[0028] 2개의 같은 자리 R^3은 함께 옥소를 형성하거나;

[0029] 2개의 같은 자리 R^3이 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 카르보시클릴 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하되, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

[0030] 각각의 R^4는 독립적으로 수소 또는 하나 이상의 R^u로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0031] 고리 A는 C_{3-12} 탄소환 또는 3원 내지 12원 헤테로환이고;

[0032] R^1은 수소 또는 $-M-L-Q-R^2$이고;

[0033] M은 부재, -(C=O)-, -S(=O)-, 또는 $-S(=O)_2-$이고;

[0034] L은 부재 또는 $[W]_r$이고;

[0035] r은 1 내지 3의 정수이고;

[0036] 각각의 W는 독립적으로 $-C(R^L)_2-$, C_{3-4} 카르보시클릴렌, 또는 3원 내지 4원 헤테로시클릴렌이고, 여기서 카르보시

클릴렌 또는 헤테로시클릴렌은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

[0037] 각각의 R^L은 독립적으로 수소, 중수소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, , 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의 치환되거나;

[0038] 2개의 같은 자리 R^L이 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 카르보시클릴 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하되, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

[0039] Q는 없거나, $-NR^Q-$, -O-, -C(=O)-, -S(=O)-, 또는 $-S(=O)_2-$이고;

[0040] R^Q는 수소 또는 하나 이상의 R^u로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0041] R^2는 C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴이고, 여기서 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^{2a}로 임의로 치환되고;

[0042] 각각의 R^{2a}는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, $-(C_{1-6}$ 알킬$)-(C_{6-10}$ 아릴), $-(C_{1-6}$ 알킬$)-$(5원 내지 10원 헤테로아릴), $-(C_{1-6}$ 알킬$)-(C_{3-12}$ 카르보시클릴), $-(C_{1-6}$ 알킬$)-$(3원 내지 12원 헤테로시클릴), $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되거나;

[0043] 2개의 R^{2a}가 이들이 결합되는 원자와 함께, C_{3-8} 카르보시클릴 또는 3원 내지 8원 헤테로시클릴을 형성하되, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

[0044] R^A, R^C, 및 R^E의 각각의 경우는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

[0045] q는 0 내지 2의 정수이고;

[0046] s은 허용되는 원자가에 따라 0 내지 12의 정수이고;

[0047] e는 0 내지 5로부터 선택된 정수이고;

[0048] U는 $-CH_2-$ 또는 -C(=O)-이고;

[0049] R^5는 수소, 중수소, C_{1-6} 할로알킬, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0050] t는 0 내지 2의 정수이고;

[0051] 여기서:

[0052] 각각의 R^u는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, -(C_{1-6} 알킬렌)-(C_{6-10} 아릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(5원 내지 10원 헤테로아릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(C_{3-12} 카보시클릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(3원 내지 12원 헤테로시클릴), $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$이고; 여기서 알킬, 알킬렌, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 및 3원 내지 12원 헤테로시클릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0053] 2개의 R^u가 하나 이상의 개재 원자와 함께 C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0054] 각각의 R^a는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

[0055] 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

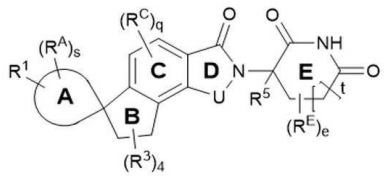
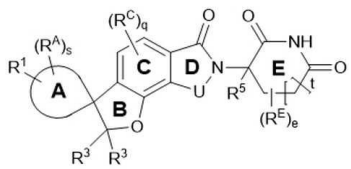
[0056] R^c 및 R^d는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이거나;

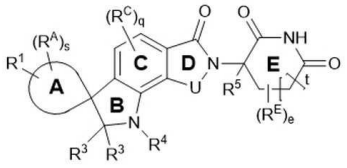
[0057] R^c 및 R^d는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하되, 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^z로 임의로 치환되되,

[0058] R^a, R^b, R^c, 및 R^d의 각각은 경우는 독립적으로 및 하나 이상의 R^z로 임의로 치환되고;

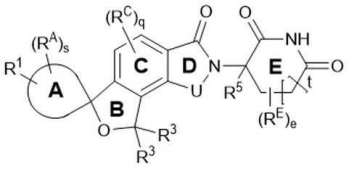
[0059] 각각의 R^z는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이다.

[0060] 소정의 구현예에서, 화합물은 화학식 (I'-1-i), (I'-1-ii), (I'-1-iii), (I'-1-iv), (I'-1-v), (I'-1-vi), (I'-1-vii), (I'-1-viii), (I'-1-ix), (I'-1-x), (I'-1-xi), (I'-1-xii), 또는 (I'-1-xiii)의 화합물:

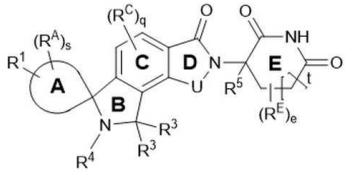
[0061]  (I'-1-i),  (I'-1-ii),



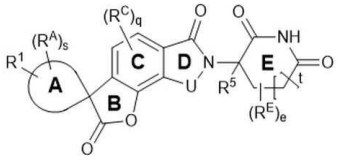
(I'-1-iii),



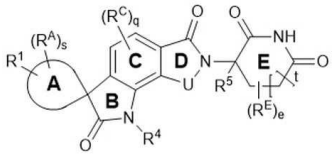
(I'-1-iv),



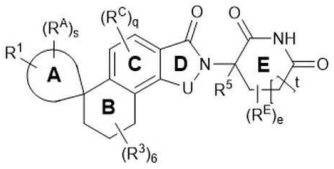
(I'-1-v),



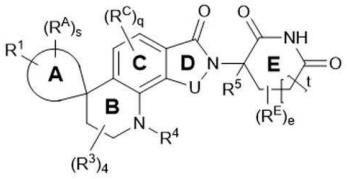
(I'-1-vi),



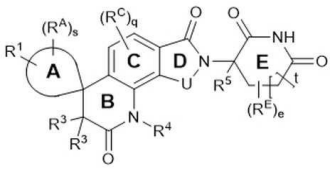
(I'-1-vii),



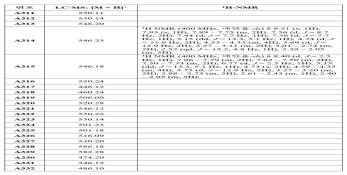
(I'-1-viii),



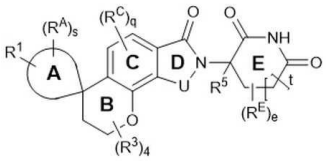
(I'-1-ix),



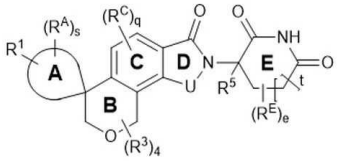
(I'-1-x),



(I'-1-xi),



(I'-1-xii),

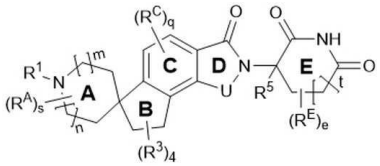


또는 (I'-1-xiii),

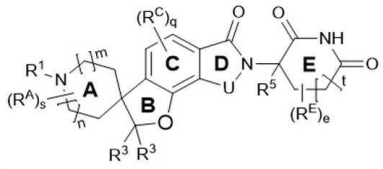
[0062]

[0063] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이다.

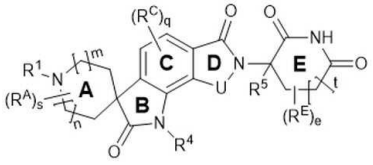
[0064] 소정의 구현예에서, 화합물은 화학식 (I'-2-i), (I'-2-ii), (I'-2-iii), (I'-2-iv), (I'-2-v), (I'-2-vi), (I'-2-vii), (I'-2-viii), (I'-2-ix), (I'-2-x), (I'-2-xi), (I'-2-xii), 또는 (I'-2-xiii)의 화합물:



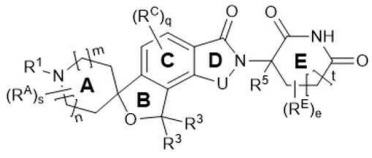
[0065] (I'-2-i),



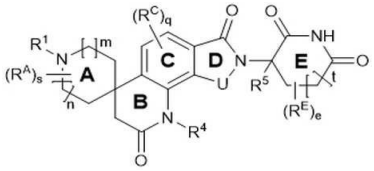
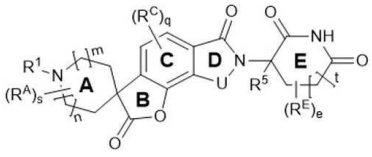
(I'-2-ii),

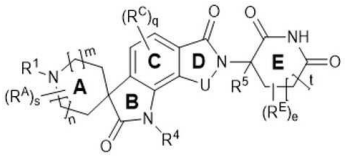
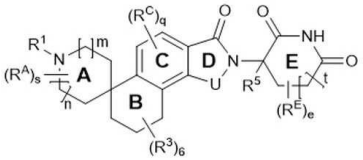


(I'-2-iii),

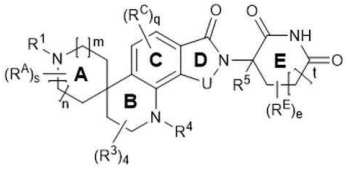
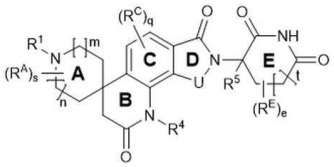


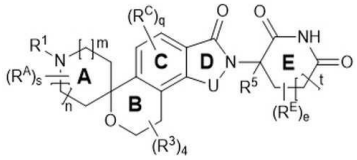
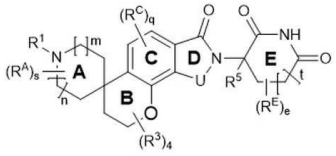
(I'-2-iv),

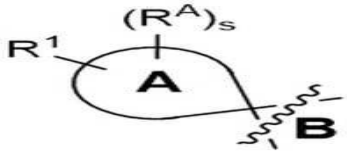

(I'-2-v),

(I'-2-vi),

[0066] (I'-2-vii), (I'-2-viii)


[0067] (I'-2-ix),

(I'-2-x),

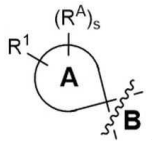

(I'-2-xi),

(I'-2-xii),

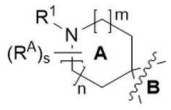
[0068] 또는  (I'-2-xiii),

[0069] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이다.

[0070] 소정의 구현예에서, p가 0인 경우, X 및 Y는 둘 다 $-C(R^3)_2$가 아니고/아니거나; p가 1인 경우, X, Y, 및 Z는 모두 $-C(R^3)_2$가 아니다.

[0071] 소정의 구현예에서, 고리 A는 C_{3-12} 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 시클로헥사디에닐(C_6), 시클로헵틸(C_7), 시클로헵테닐(C_7), 시클로헵타디에닐(C_7), 시클로헵타프리에닐(C_7), 시클로옥틸(C_8), 시클로펜틸(C_8), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C_7), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C_8), 시클로노닐(C_9), 시클로노네닐(C_9), 시클로데실(C_{10}), 시클로데세닐(C_{10}), 옥타하이드로-1*H*-인데닐(C_9), 데카하이드로나프탈레닐(C_{10}), 또는 스피로[4.5]데카닐(C_{10})) 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1 또는 2개의 3원 내지 8원 고리 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴)이다.

[0072] 소정의 구현예에서,  는

[0073]  이고,

[0074] 식 중 m 및 n은 독립적으로 0 내지 2의 정수이다.

[0075] 소정의 구현예에서, m은 0이다. 소정의 구현예에서, m은 1이다. 소정의 구현예에서, m은 2이다. 소정의 구현예에서, n은 0이다. 소정의 구현예에서, n은 1이다. 소정의 구현예에서, n은 2이다.

[0076] 소정의 구현예에서, m 및 n의 각각은 1이다.

[0077] 소정의 구현예에서, R^1은 수소 또는 -M-L-Q-R^2이다.

[0078] 소정의 구현예에서, M은 부재, -(C=O)-, -S(=O)-, 또는 -$S(=O)_2$-이다.

[0079] 소정의 구현예에서, L은 부재 또는 $[W]_r$이다.

[0080] 소정의 구현예에서, 각각의 W는 독립적으로 -$C(R^L)_2$-, C_{3-4} 카르보시클릴렌(예: 시클로프로필렌(C_3), 시클로프로페닐렌(C_3), 시클로부틸렌(C_4), 또는 시클로부테닐렌(C_4)), 또는 3원 내지 4원 헤테로시클릴렌(예: 1개의 3원 내지 4원 고리 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴렌)이고, 여기서 카르보시클릴렌 또는 헤테로시클릴렌은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0081] 소정의 구현예에서, 각각의 R^L은 독립적으로 수소, 중수소, 할로겐(예: -F, -Cl, -Br, 또는 -I), -CN, -NO_2, -OH, -NH_2, C_{1-6}(예: 메틸(C_1), 에틸(C_2), *n*-프로필(C_3), *i*-프로필(C_3), *n*-부틸(C_4), *i*-부틸(C_4), *s*-부틸(C_4), *t*-부틸(C_4), 펜틸(C_5), 또는 헥실(C_6)), C_{1-6} 알콕시(예: 메톡시(C_1), 에톡시(C_2), *n*-프로폭시(C_3), *i*-프로폭시(C_3), *n*-부톡시(C_4), *i*-부톡시(C_4), *s*-부톡시(C_4), *t*-부톡시(C_4), 펜톡시(C_5), 또는 헥스옥시(C_6)), C_{1-6} 알킬아미노(예: 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디-*n*-프로필아미노, 디-*i*-프로필아미노, 디-*n*-부틸아미노, 디-*i*-부틸아미노, 디-*s*-부틸아미노, 디-*t*-부틸아미노, 디펜틸아미노, 디헥실아미노, 메틸에틸아미노, 메틸-*n*-프로필아미노, 메틸-*i*-프로필아미노, 메틸-*n*-부틸아미노, 메틸-*i*-부틸아미노, 메틸-*s*-부틸아미노, 메틸-*t*-부틸아미노, 메틸펜틸아미노, 메틸헥실아미노, 에틸-*n*-프로필아미노, 에틸-*i*-프로필아미노, 에틸-*n*-부틸아미노, 에틸-*s*-부틸아미노, 에틸-*i*-부틸아미노, 에틸-*t*-부틸아미노, 에틸펜틸아미노, 에틸헥실아미노, 프로필-*n*-부틸아미노, 프로필-*i*-부틸아미노, 프로필-*s*-부틸아미노, 프로필-*t*-부틸아미노, 프로필펜틸아미노, 프로필헥실아미노, *n*-부틸펜틸아미노, *i*-부틸펜틸아미노, *s*-부틸펜틸아미노, *t*-부틸펜틸아미노, *n*-부틸헥실아미노, *i*-부틸헥실아미노, *s*-부틸헥실아미노, *t*-부틸헥실아미노, 또는 펜틸헥실아미노), C_{2-6} 알케닐(예: 에테닐(C_2), 1-프로페닐(C_3), 2-프로페닐(C_3), 1-부테닐(C_4), 2-부테닐(C_4), 부타디에닐(C_4), 펜테닐(C_5), 펜타디에닐(C_5), 또는 헥세닐(C_6)), C_{2-6} 알키닐(예: 에티닐(C_2), 1-프로피닐(C_3), 2-프로피닐(C_3), 1-부티닐(C_4), 2-부티닐(C_4), 펜티닐(C_5), 또는 헥시닐(C_6)), C_{3-12} 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실 (C_6), 시클로헥세닐(C_6), 시클로헥사디에닐(C_6), 시클로헵틸(C_7), 시클로헵테닐(C_7), 시클로헵타디에닐(C_7), 시클로헵타트리에닐(C_7), 시클로옥틸(C_8), 시클로옥테닐(C_8), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C_7), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C_8), 시클로노닐(C_9), 시클로노네닐(C_9), 시클로데실(C_{10}), 시클로데세닐(C_{10}), 옥타하이드로-1*H*-인데닐(C_9), 데카하이드로나프탈레닐(C_{10}), 또는 스피로[4.5]데카닐(C_{10})), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1개 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C_{6-10} 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1개 또는 2개의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0082] 소정의 구현예에서, 각각의 R^L은 독립적으로 수소, 중수소, 할로겐, -CN, -NO_2, -OH, -NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0083] 소정의 구현예에서, 각각의 R^L은 독립적으로 수소, 중소수, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0084] 소정의 구현예에서, 각각의 R^L은 독립적으로 수소, 중수소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0085] 소정의 구현예에서, 각각의 R^L은 독립적으로 수소, 중수소, 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0086] 소정의 구현예에서, L은 $-CH_2-$이다.

[0087] 소정의 구현예에서, 2개의 같은 자리 R^L은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 카르보시클릴(예: 에테닐(C_2), 1-프로페닐(C_3), 2-프로페닐(C_3), 1-부테닐(C_4), 2-부테닐(C_4), 부타디에닐(C_4), 펜테닐(C_5), 펜타디에닐(C_5), 또는 헥세닐(C_6)), C_{2-6} 알키닐(예: 에티닐(C_2), 1-프로피닐(C_3), 2-프로피닐(C_3), 1-부티닐(C_4), 2-부티닐(C_4), 펜티닐(C_5), 또는 헥시닐(C_6)), C_{3-12} 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 또는 시클로헥사디에닐(C_6)), 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴(예: 1개 또는 2개의 3원 내지 6원 고리 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴)을 형성하되, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0088] 소정의 구현예에서, r은 1 내지 3의 정수이다. 소정의 구현예에서, r은 1이다. 소정의 구현예에서, r은 1이다. 소정의 구현예에서, r은 2이다. 소정의 구현예에서, r은 3이다.

[0089] 소정의 구현예에서, Q는 부재, -O-, -C(=O)-, -S(=O)-, 또는 $-S(=O)_2-$이다.

[0090] 소정의 구현예에서, R^Q는 수소이거나 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬(예: 메틸(C_1), 에틸(C_2), *n*-프로필(C_3), *i*-프로필(C_3), *n*-부틸(C_4), *i*-부틸(C_4), *s*-부틸(C_4), *t*-부틸(C_4), 펜틸(C_5), 또는 헥실(C_6))이다.

[0091] 소정의 구현예에서, R^2는 C_{3-12} 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 시클로헥사디에닐(C_6), 시클로헵틸(C_7), 시클로헵테닐(C_7), 시클로헵타디에닐(C_7), 시클로헵타트리에닐(C_7), 시클로옥틸(C_8), 시클로옥테닐(C_8), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C_7), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C_8), 시클로노닐(C_9), 시클로노네닐(C_9), 시클로데실(C_{10}), 시클로데세닐(C_{10}), 옥타히드로-1*H* -인데닐(C_9), 데카히드로나프탈레닐(C_{10}), 또는 스피로[4.5]데카닐(C_{10})), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1 또는 2개의 3원 내지 8원 고리 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C_{6-10} 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1 또는 2개의 5원 또는 6원 고리 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴)이고, 여기서 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^{2a}로 임의로 치환된다.

[0092] 소정의 구현예에서, 각각의 R^{2a}는 독립적으로 옥소, 할로겐(예: -F, -Cl, -Br, 또는 -I), -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬(예: 메틸(C_1), 에틸(C_2), *n*-프로필(C_3), *i*-프로필(C_3), *n*-부틸(C_4), *i*-부틸(C_4), *s*-부틸(C_4), *t*-부틸(C_4), 펜틸(C_5), 또는 헥실(C_6)), C_{1-6} 알콕시(예: 메톡시(C_1), 에톡시(C_2), 프로폭시(C_3), *i*-프로필옥시(C_3), *n*-부톡시(C_4), *i*-부톡시(C_4), *s*-부톡시(C_4), *t*-부톡시(C_4), 펜톡시(C_5), 또는 헥스옥시(C_6)), C_{1-6} 알킬아미노(예: 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디-*n*-프로필아미노, 디-*i*-프로필아미노, 디-*n*-부틸아미노, 디-*i*-부틸아미노, 디-

s-부틸아미노, 디-*t*-부틸아미노, 디펜틸아미노, 디헥실아미노, 메틸에틸아미노, 메틸-*n*-프로필아미노, 메틸-*i*-프로필아미노, 메틸-*n*-부틸아미노, 메틸-*i*-부틸아미노, 메틸-*s*-부틸아미노, 메틸-*t*-부틸아미노, 페틸펜틸아미노, 메틸헥실아미노, 에틸-*n*-프로필아미노, 에틸-*i*-프로필아미노, 에틸-*n*-부틸아미노, 에틸-*s*-부틸아미노, 에틸-*i*-부틸아미노, 에틸-*t*-부틸아미노, 에틸펜틸아미노, 에틸헥실아미노, 프로필-*n*-부틸아미노, 프로필-*i*-부틸아미노, 프로필-*s*-부틸아미노, 프로필-*t*-부틸아미노, 프로필펜틸아미노, 프로필헥실아미노, *n*-부틸펜틸아미노, *i*-부틸펜틸아미노, *s*-부틸펜틸아미노, *t*-부틸펜틸아미노, *n*-부틸헥실아미노, *i*-부틸헥실아미노, *s*-부틸헥실아미노, *t*-부틸헥실아미노, 또는 펜틸헥실아미노), C_{2-6} 알케닐(예: 에테닐(C_2), 1-프로페닐(C_3), 2-프로페닐(C_3), 1-부테닐(C_4), 2-부테닐(C_4), 부티디에닐(C_4), 펜테닐(C_5), 펜티디에닐(C_5), 또는 헥세닐(C_6)), C_{2-6} 알키닐(예: 에티닐(C_2), 1-프로피닐(C_3), 2-프로피닐(C_3), 1-부티닐(C_4), 2-부티닐(C_4), 펜티닐(C_5), 또는 헥시닐(C_6)), C_{3-12} 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 시클로헥사디에닐(C_6), 시클로헵틸(C_7), 시클로헵테닐(C_7), 시클로헵타디에닐(C_7), 시클로헵타트리에닐(C_7), 시클로옥틸(C_8), 시클로옥테닐(C_8), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C_7), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C_8), 시클로노닐(C_9), 시클로노네닐(C_9), 시클로데실(C_{10}), 시클로데세닐(C_{10}), 옥타하이드로-1*H*-인데닐(C_9), 데카하이드로나프탈레닐(C_{10}), 또는 스피로[4.5]데카닐(C_{10})), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1 또는 2개의 3원 내지 8원 고리 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C_{6-10} 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1 또는 2개의 5원 내지 6원 고리 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(C_{6-10} 아릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(5원 내지 10원 헤테로아릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(C_{3-12} 카르보시클릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(3원 내지 12원 헤테로시클릴), $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$이고, 여기서 알킬, 알킬렌, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0093] 소정의 구현예에서, 각각의 R^{2a}는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, -(C_{1-6} 알킬렌)-(C_{6-10} 아릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(5원 내지 10원 헤테로아릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(C_{3-12} 카르보시클릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(3원 내지 12원 헤테로시클릴), $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$이고, 여기서 알킬, 알킬렌, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0094] 소정의 구현예에서, 2개의 R^{2a}는 이들이 결합되는 원자와 함께 C_{3-8} 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 시클로헥사디에닐(C_6), 시클로헵틸(C_7), 시클로헵테닐(C_7), 시클로헵타디에닐(C_7), 시클로헵타트리에닐(C_7), 시클로옥틸(C_8), 시클로옥테닐(C_8)) 또는 3원 내지 8원 헤테로시클릴(예: 1 또는 2개의 3원 내지 8원 고리 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴)을 형성하되, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0095] 소정의 구현예에서, R^A, R^C, 및 R^E의 각각의 경우는 독립적으로 옥소, 할로겐(예: -F, -Cl, -Br, 또는 -I), -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬(예: 메틸(C_1), 에틸(C_2), *n*-프로필(C_3), *i*-프로필(C_3), *n*-부틸(C_4), *i*-부틸(C_4), *s*-부틸(C_4), *t*-부틸(C_4), 펜틸(C_5), 또는 헥실(C_6)), C_{1-6} 알콕시(예: 메톡시(C_1), 에톡시(C_2), 프로폭시(C_3), *i*-프로폭시(C_3), *n*-부톡시(C_4), *i*-부톡시(C_4), *s*-부톡시(C_4), *t*-부톡시(C_4), 펜톡시(C_5), 또는 헥스옥시(C_6)), C_{1-6} 알킬

아미노(예: 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디-*n*-프로필아미노, 디-*i*-프로필아미노, 디-*n*-부틸아미노, 디-*i*-부틸아미노, 디-*s*-부틸아미노, 디-*t*-부틸아미노, 디펜틸아미노, 디헥실아미노, 메틸에틸아미노, 메틸-*n*-프로필아미노, 메틸-*i*-프로필아미노, 메틸-*n*-부틸아미노, 메틸-*i*-부틸아미노, 메틸-*s*-부틸아미노, 메틸-*t*-부틸아미노, 메틸펜틸아미노, 메틸헥실아미노, 에틸-*n*-프로필아미노, 에틸-*i*-프로필아미노, 에틸-*n*-부틸아미노, 에틸-*s*-부틸아미노, 에틸-*i*-부틸아미노, 에틸-*t*-부틸아미노, 에틸펜틸아미노, 에틸헥실아미노, 프로필-*n*-부틸아미노, 프로필-*i*-부틸아미노, 프로필-*s*-부틸아미노, 프로필-*t*-부틸아미노, 프로필펜틸일아미노, 프로필헥실아미노, *n*-부틸펜틸아미노, *i*-부틸펜틸아미노, *s*-부틸펜틸아미노, *t*-부틸펜틸아미노, *n*-부틸헥실아미노, *i*-부틸헥실아미노, *s*-부틸헥실아미노, *t*-부틸헥실아미노, 또는 펜틸헥실아미노), C_{2-6} 알케닐(예: 에테닐(C_2), 1-프로페닐(C_3), 2-프로페닐(C_3), 1-부테닐(C_4), 2-부테닐(C_4), 부타디에닐(C_4), 펜테닐(C_5), 펜타디에닐(C_5), 또는 헥세닐(C_6)), C_{2-6} 알키닐(예: 에티닐(C_2), 1-프로피닐(C_3), 2-프로피닐(C_3), 1-부티닐(C_4), 2-부티닐(C_4), 펜티닐(C_5), 또는 헥시닐(C_6)), C_{3-12} 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 시클로헥사디에닐(C_6), 시클로헵틸(C_7), 시클로헵테닐(C_7), 시클로헵타디에닐(C_7), 시클로헵타트리에닐(C_7), 시클로옥틸(C_8), 시클로옥테닐(C_8), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C_7), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C_8), 시클로노닐(C_9), 시클로노네닐(C_9), 시클로데실(C_{10}), 시클로데세닐(C_{10}), 옥타하이드로-1*H*-인데닐(C_9), 데카하이드로나프탈레닐(C_{10}), 또는 스피로[4.5]데카닐(C_{10})), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1 또는 2개의 3원 내지 8원 고리 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C_{6-10} 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1 또는 3개의 5원 내지 6원 고리 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴), $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$이며, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0096] 소정의 구현예에서, R^A, R^C, 및 R^E의 각각의 경우는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴이며, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0097] 소정의 구현예에서, R^A, R^C, 및 R^E의 각각의 경우는 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이며, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0098] 소정의 구현예에서, R^A, R^C, 및 R^E의 각각의 경우는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이며, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0099] 소정의 구현예에서, q는 0 내지 2의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 0이다. 소정의 구현예에서, q는 1이다. 소정의 구현예에서, q는 2이다.

[0100] 소정의 구현예에서, s은 허용되는 원자가에 따라 0 내지 12의 정수이다. 소정의 구현예에서, s는 0이다. 소정의 구현예에서, s는 1이다. 소정의 구현예에서, s는 2이다. 소정의 구현예에서, s는 3이다. 소정의 구현예에서, s는 4이다. 소정의 구현예에서, s는 허용되는 원자가에 따라 5이다. 소정의 구현예에서, s는 허용되는 원자가에 따라 6이다. 소정의 구현예에서, s는 허용되는 원자가에 따라 7이다. 소정의 구현예에서, s는 허용되는 원자가에 따라 8이다. 소정의 구현예에서, s는 허용되는 원자가에 따라 9이다. 소정의 구현예에서, s는 허용되는 원자가에 따라 10이다. 소정의 구현예에서, s는 허용되는 원자가에 따라 11이다. 소정의 구현예에서, s는 허용되는

원자가에 따라 12이다.

[0101] 소정의 구현예에서, e는 0 내지 5로부터 선택된 정수이다. 소정의 구현예에서, e는 0이다. 소정의 구현예에서, e는 1이다. 소정의 구현예에서, e는 2이다. 소정의 구현예에서, e는 3이다. 소정의 구현예에서, e는 4이다. 소정의 구현예에서, e는 5이다.

[0102] 소정의 구현예에서, X는 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, -O-, -S-, -S(=O)-, 또는 $-S(=O)_2-$이다.

[0103] 소정의 구현예에서, Y는 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, -O-, -S-, -S(=O)-, 또는 $-S(=O)_2-$이다.

[0104] 소정의 구현예에서, 각각의 Z는 독립적으로 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, -O-, -S-, -S(=O)-, 또는 $-S(=O)_2-$이다.

[0105] 소정의 구현예에서, X는 -O-이고 Y는 $-C(R^3)_2-$이다. 소정의 구현예에서, X는 $-C(R^3)_2-$이고 Y는 -O-이다. 소정의 구현예에서, X는 $-NR^4-$이고 Y는 $-C(R^3)_2-$이다.

[0106] 소정의 구현예에서, p는 0, 1, 또는 2이다. 소정의 구현예에서, p는 0이다. 소정의 구현예에서, p는 1이다. 소정의 구현예에서, p는 2이다.

[0107] 소정의 구현예에서, 각각의 R^3은 독립적으로 중수소, 수소, 할로겐(예: -F, -Cl, -Br, 또는 -I), -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬(예: 메틸(C_1), 에틸(C_2), *n*-프로필(C_3), *i*-프로필(C_3), *n*-부틸(C_4), *i*-부틸(C_4), *s*-부틸(C_4), *t*-부틸(C_4), 펜틸(C_5), 또는 헥실(C_6)), C_{1-6} 알콕시(예: 메톡시(C_1), 에톡시(C_2), 프로폭시(C_3), *i*-프로폭시(C_3), *n*-부톡시(C_4), *i*-부톡시(C_4), *s*-부톡시(C_4), *t*-부톡시(C_4), 펜톡시(C_5), 또는 헥소옥시(C_6)), C_{1-6} 알킬아미노(예: 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디-*n*-프로필아미노, 디-*i*-프로필아미노, 디-*n*-부틸아미노, 디-*i*-부틸아미노, 디-*s*-부틸아미노, 디-*t*-부틸아미노, 디펜틸아미노, 디헥실아미노, 메틸에틸아미노, 메틸-*n*-프로필아미노, 메틸-*i*-프로필아미노, 메틸-*n*-부틸아미노, 메틸-*i*-부틸아미노, 메틸-*s*-부틸아미노, 메틸-*t*-부틸아미노, 메틸펜틸아미노, 메틸헥실아미노, 에틸-*n*-프로필아미노, 에틸-*i*-프로필아미노, 에틸-*n*-부틸아미노, 에틸-*s*-부틸아미노, 에틸-*i*-부틸아미노, 에틸-*t*-부틸아미노, 에틸펜틸아미노, 에틸헥실아미노, 프로필-*n*-부틸아미노, 프로필-*i*-부틸아미노, 프로필-*s*-부틸아미노, 프로필-*t*-부틸아미노, 프로필펜틸아미노, 프로필헥실아미노, *n*-부틸펜틸아미노, *i*-부틸펜틸아미노, *s*-부틸펜틸아미노, *t*-부틸펜틸아미노, *n*-부틸헥실아미노, *i*-부틸헥실아미노, *s*-부틸헥실아미노, *t*-부틸헥실아미노, 또는 펜틸헥실아미노), C_{2-6} 알케닐(예: 에테닐 (C_2), 1-프로페닐(C_3), 2-프로페닐(C_3), 1-부테닐(C_4), 2-부테닐(C_4), 부타디에닐(C_4), 펜테닐(C_5), 펜타디에닐(C_5), 또는 헥세닐(C_6)), C_{2-6} 알키닐(예: 에티닐(C_2), 1-프로피닐(C_3), 2-프로피닐(C_3), 1-부티닐(C_4), 2-부티닐(C_4), 펜티닐(C_5), 또는 헥시닐(C_6)), C_{3-12} 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 시클로헥사디에닐(C_6), 시클로헵틸(C_7), 시클로헵테닐(C_7), 시클로헵타디에닐(C_7), 시클로헵타트리에닐(C_7), 시클로옥틸(C_8), 시클로옥테닐(C_8), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C_7), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C_8), 시클로노닐(C_9), 시클로노네닐(C_9), 시클로데실(C_{10}), 시클로데세닐(C_{10}), 옥타하이드로-1*H* -인데닐(C_9), 데카하이드로나프탈레닐(C_{10}), 또는 스피로[4.5]데카닐(C_{10})), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1 또는 2개의 3원 내지 8원 고리 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C_{6-10} 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1 또는 2개의 5원 또는 6원 고리 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴), $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$이며, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0108] 소정의 구현예에서, 각각의 R^3은 독립적으로 수소, 중수소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0109] 소정의 구현예에서, 각각의 R^3은 독립적으로 수소, 중소수, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0110] 소정의 구현예에서, 각각의 R^3은 독립적으로 수소, 중수소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0111] 소정의 구현예에서, 각각의 R^3은 독립적으로 수소, 중수소, 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0112] 소정의 구현예에서, 2개의 같은 자리 R^3은 함께 옥소를 형성한다.

[0113] 소정의 구현예에서, 2개의 같은 자리 R^3은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 카르보시클릴(예: 에테닐(C_2), 1-프로페닐(C_3), 2-프로페닐(C_3), 1-부테닐(C_4), 2-부테닐(C_4), 부타디에닐(C_4), 펜테닐(C_5), 펜타디에닐(C_5), 또는 헥세닐(C_6)), C_{2-6} 알키닐(예: 에티닐(C_2), 1-프로피닐(C_3), 2-프로피닐(C_3), 1-부티닐(C_4), 2-부티닐(C_4), 펜티닐(C_5), 또는 헥시닐(C_6)), C_{3-12} 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 또는 시클로헥사디에닐(C_6)), 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴(예: 1개 또는 2개의 3원 내지 6원 고리 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴)을 형성하되, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

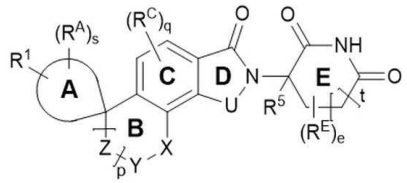
[0114] 소정의 구현예에서, 각각의 R^4는 독립적으로 수소이거나 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬(예: 메틸(C_1), 에틸(C_2), *n*-프로필(C_3), *i*-프로필(C_3), *n*-부틸(C_4), *i*-부틸(C_4), *s*-부틸(C_4), *t*-부틸(C_4), 펜틸(C_5), 또는 헥실(C_6))이다.

[0115] 소정의 구현예에서, U는 $-CH_2-$ 또는 -C(=O)-이다.

[0116] 소정의 구현예에서, R^5는 수소, 중수소, C_{1-6} 할로알킬(예: -F, -Cl, -Br, 또는 -I로부터 선택된 1 내지 8개의 할로겐 원자로 치환된 C_{1-6} 알킬), 또는 C_{1-6} 알킬(예: 메틸(C_1), 에틸(C_2), *n*-프로필(C_3), *i*-프로필(C_3), *n*-부틸(C_4), *i*-부틸(C_4), *s*-부틸(C_4), *t*-부틸(C_4), 펜틸(C_5), 또는 헥실(C_6))이다.

[0117] 소정의 구현예에서, t는 0 내지 2의 정수이다. 소정의 구현예에서, t는 0이다. 소정의 구현예에서, t는 1이다. 소정의 구현예에서, t는 2이다.

[0118] 소정의 구현예에서, 화합물은 화학식 (I')의 화합물



[0119] (I'),

[0120] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이며, 식 중:

[0121] R^1은 수소 또는 -L-R^2이고;

[0122] L은 -C(R^L)$_2$-이고;

[0123] 각각의 R^L은 독립적으로 수소, 중소수, 할로겐, -CN, -NO_2, -OH, -NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

[0124] R^2는 C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴이고, 여기서 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^{2a}로 임의로 치환되고;

[0125] 각각의 R^{2a}는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, -(C_{1-6} 알킬렌)-(C_{6-10} 아릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(5원 내지 10원 헤테로아릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(C_{3-12} 카르보시클릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(3원 내지 12원 헤테로시클릴), -S(=O)$_2R^a$, -S(=O)$_2NR^cR^d$, -NR^cS(=O)$_2R^a$, -NR^bC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, 또는 -C(=O)NR^cR^d이고, 여기서 알킬, 알킬렌, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

[0126] R^A, R^C, 및 R^E의 각각의 경우는 옥소, 할로겐, -CN, -NO_2, -OH, -NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이며, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

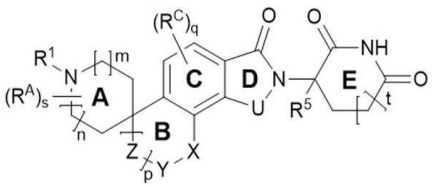
[0127] X는 -O- 또는 -NR^4-이고;

[0128] 각각의 R^4는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0129] Y는 -CH_2- 또는 -O-이고;

[0130] p는 0 또는 1이다.

[0131] 소정의 양태에서, 본 개시는 화학식 (I)의 화합물:



[0132] (I),

[0133] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체를 제공하며, 식 중:

[0134] R^1은 수소 또는 -M-L-Q-R^2이고;

[0135] M은 부재, -(C=O)-, -S(=O)-, 또는 $-S(=O)_2-$이고;

[0136] L은 부재 또는 $[-C(R^L)_2-]_r$이고;

[0137] 각각의 R^L은 독립적으로 수소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되거나;

[0138] 2개의 R^L이 이들이 부착되는 탄소 원자(들)와 함께 C_{3-12} 카르보시클릴 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0139] r은 1 내지 3의 정수이고;

[0140] Q는 부재, $-NR^Q-$, -O-, -C(=O)-, -S(=O)-, 또는 $-S(=O)_2-$이고;

[0141] R^Q는 수소, C_{1-6} 알킬이고, 여기서 알킬은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

[0142] R^2는 C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴이고, 여기서 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^{2a}로 임의로 치환되고;

[0143] 각각의 R^{2a}는 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, $-(C_{1-6}$ 알킬$)-(C_{6-10}$ 아릴), $-(C_{1-6}$ 알킬$)-$(5원 내지 10원 헤테로아릴), $-(C_{1-6}$ 알킬$)-(C_{3-12}$ 카르보시클릴), $-(C_{1-6}$ 알킬$)-$(3원 내지 12원 헤테로시클릴), $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되거나;

[0144] 2개의 R^{2a}가 함께 옥소를 형성하고;

[0145] R^A 및 R^C의 각각의 경우는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

[0146] q는 0 내지 2의 정수이고;

[0147] s은 허용되는 원자가에 따라 0 내지 12의 정수이고;

[0148] m 및 n은 독립적으로 0 내지 2의 정수이고;

[0149] X는 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, -O-, -S-, -S(=O)-, 또는 $-S(=O)_2-$이고;

[0150] Y는 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, -O-, -S-, -S(=O)-, 또는 $-S(=O)_2-$이고;

[0151] 각각의 Z는 독립적으로 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, -O-, -S-, -S(=O)-, 또는 $-S(=O)_2-$이고;

[0152] p는 0 또는 1이고;

[0153] 각각의 R^3은 독립적으로 수소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

[0154] 2개의 같은 자리 R^3은 함께 옥소를 형성하거나;

[0155] 2개의 R^3이 이들이 부착되는 탄소 원자(들)와 함께 C_{3-12} 카르보시클릴 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0156] 각각의 R^4는 독립적으로 수소이거나 알킬이 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0157] U는 $-CH_2-$ 또는 -C(=O)-이고;

[0158] R^5는 수소, 중수소, C_{1-6} 할로알킬, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0159] t는 0 내지 2의 정수이고;

[0160] 여기서:

[0161] 각각의 R^u는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, $-(C_{1-6}$ 알킬$)-(C_{6-10}$ 아릴), $-(C_{1-6}$ 알킬$)-$(5원 내지 10원 헤테로아릴), $-(C_{1-6}$ 알킬$)-(C_{3-12}$ 카르보시클릴), $-(C_{1-6}$ 알킬$)-$(3원 내지 12원 헤테로시클릴), $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-12} 카르보시클릴, 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0162] 2개의 R^u가 하나 이상의 개재 원자와 함께 C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0163] 각각의 R^a는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

[0164] 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

[0165] 각각의 R^c 및 R^d는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이거나;

[0166] R^c 및 R^d는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하되,

[0167] R^a, R^b, R^c, 및 R^d의 각각은 경우는 독립적으로 및 하나 이상의 R^z로 임의로 치환되고;

[0168] 각각의 R^z는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이다.

[0169] 소정의 구현예에서, X는 $-C(R^3)_2-$이다.

[0170] 소정의 구현예에서, X는 $-NR^4-$이다.

[0171] 소정의 구현예에서, X는 -O-이다.

[0172] 소정의 구현예에서, X는 -S-이다.

[0173] 소정의 구현예에서, X는 -S(=O)-이다.

[0174] 소정의 구현예에서, X는 $-S(=O)_2-$이다.

[0175] 소정의 구현예에서, Y는 $-C(R^3)_2-$이다.

[0176] 소정의 구현예에서, Y는 $-NR^4-$이다.

[0177] 소정의 구현예에서, Y는 -O-이다.

[0178] 소정의 구현예에서, Y는 -S-이다.

[0179] 소정의 구현예에서, Y는 -S(=O)-이다.

[0180] 소정의 구현예에서, Y는 $-S(=O)_2-$이다.

[0181] 소정의 구현예에서, X는 -O-이고 Y는 $-C(R^3)_2-$이다. 일부 구현예에서, X는 -O-이고 Y는 $-CH_2-$이다. 소정의 구현예에서, X는 $-C(R^3)_2-$이고 Y는 -O-이다. 소정의 구현예에서, X는 $-NR^4-$이고 Y는 $-C(R^3)_2-$이다. 소정의 구현예에서, X는 $-C(R^3)_2-$이고 Y는 $-NR^4-$이다.

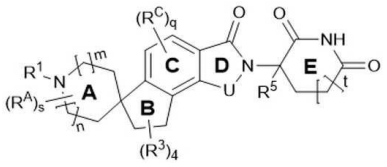
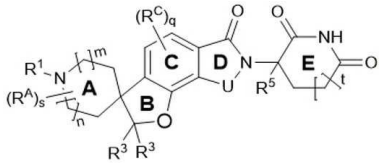
[0182] 일부 구현예에서, X는 -O-이고, Y는 $-C(R^3)_2-$이고, p는 0이다.

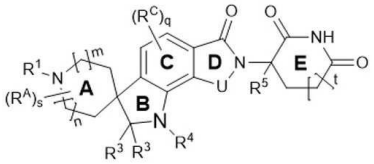
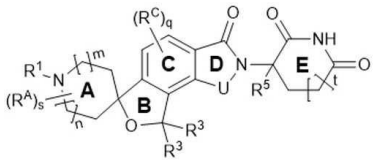
[0183] 소정의 구현예에서, Z는 $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, 또는 -O-이다. 소정의 구현예에서, Z는 $-C(R^3)_2$ 또는 -O-이다.

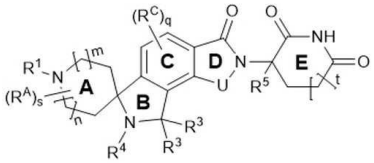
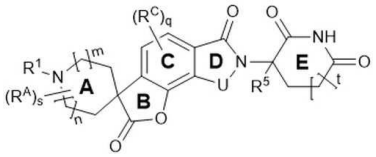
[0184] 소정의 구현예에서, p가 0인 경우, X 및 Y는 둘 다 $-C(R^3)_2$가 아니거나; p가 1인 경우, X, Y, 및 Z는 모두 $-C(R^3)_2$가 아니다.

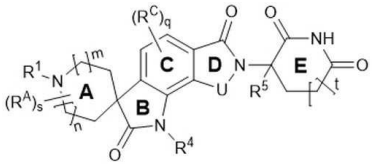
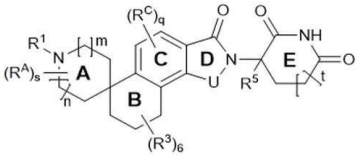
[0185] 소정의 구현예에서, p는 0이다. 소정의 구현예에서, p는 1이다.

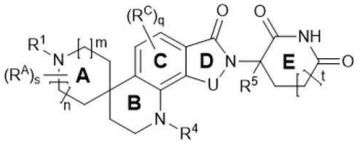
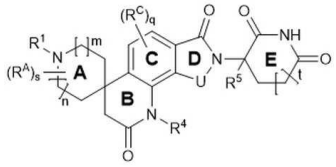
[0186] 소정의 구현예에서, 화합물은 화학식 (**I-1-i**) 내지 (**I-1-xiii**)의 화합물:

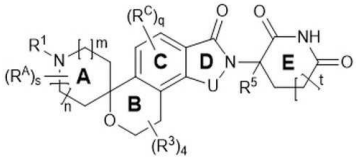
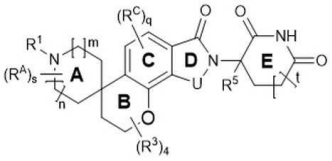
[0187]  (I-1-i),  (I-1-ii),

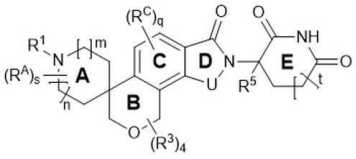
 (I-1-iii),  (I-1-iv),

 (I-1-v),  (I-1-vi),

 (I-1-vii),  (I-1-viii),

 (I-1-ix),  (I-1-x),

 (I-1-xi),  (I-1-xii),



[0188] 또는 (I-1-xiii),

[0189] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이다.

[0190] 소정의 구현예에서, R^1은 수소이다. 소정의 구현예에서, R^1은 -M-L-Q-R^2이다.

[0191] 소정의 구현예에서, M은 부재이다. 소정의 구현예에서, M은 -(C=O)-, -S(=O)-, 또는 -$S(=O)_2$-이다.

[0192] 소정의 구현예에서, L은 -$C(R^L)_2$-이다. 소정의 구현예에서, L은 부재이다.

[0193] 소정의 구현예에서, 각각의 R^L은 독립적으로 수소, 할로겐, -CN, -NO_2, -OH, -NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0194] 소정의 구현예에서, 각각의 R^L은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0195] 소정의 구현예에서, L은 -CH_2-이다.

[0196] 소정의 구현예에서, 2개의 R^L은 이들이 부착되는 탄소 원자(들)와 함께 C_{3-12} 카르보시클릴 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성한다.

[0197] 소정의 구현예에서, Q는 부재이다. 소정의 구현예에서, Q는 $-NR^Q-$, -O-, -C(=O)-, -S(=O)-, 또는 $-S(=O)_2-$이다. 소정의 구현예에서, Q는 $-NR^Q-$이다. 소정의 구현예에서, Q는 -O-이다. 소정의 구현예에서, Q는 -C(=O)-이다. 소정의 구현예에서, Q는 -S(=O)-이다. 소정의 구현예에서, Q는 $-S(=O)_2-$이다.

[0198] 소정의 구현예에서, R^Q는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^Q는 C_{1-6} 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^Q는 수소이다.

[0199] 소정의 구현예에서, R^2는 C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{5-10} 카르보시클릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로시클릴이다.

[0200] 소정의 구현예에서, R^2는 페닐이다.

[0201] 소정의 구현예에서, R^2는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.

[0202] 소정의 구현예에서, R^2는 C_{5-10} 카르보시클릴이다.

[0203] 소정의 구현예에서, R^2는 5원 내지 10원 헤테로시클릴이다.

[0204] 소정의 구현예에서, 각각의 R^{2a}는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0205] 소정의 구현예에서, 각각의 R^{2a}는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0206] 소정의 구현예에서, 2개의 R^{2a}는 함께 옥소를 형성한다.

[0207] 소정의 구현예에서, 각각의 R^3은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이다. 소정의 구현예에서, 각각의 R^3은 H이다. 소정의 구현예에서, 2개의 같은 자리 R^3은 함께 옥소를 형성한다.

[0208] 소정의 구현예에서, 각각의 R^4는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다. 소정의 구현예에서, 각각의 R^4는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 알킬은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0209] 소정의 구현예에서, R^A 및 R^C의 각각의 경우는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0210] 소정의 구현예에서, s는 0이다. 소정의 구현예에서, s는 1이다. 소정의 구현예에서, s는 2이다. 소정의 구현예에서, s는 3이다. 소정의 구현예에서, s는 4이다. 소정의 구현예에서, s는 5이다. 소정의 구현예에서, s는 6이

다. 소정의 구현예에서, s는 7이다. 소정의 구현예에서, s는 8이다. 소정의 구현예에서, s는 9이다. 소정의 구현예에서, s는 10이다. 소정의 구현예에서, s는 11이다. 소정의 구현예에서, s는 12이다.

[0211] 소정의 구현예에서, q는 0이다. 소정의 구현예에서, q는 1이다. 소정의 구현예에서, q는 2이다.

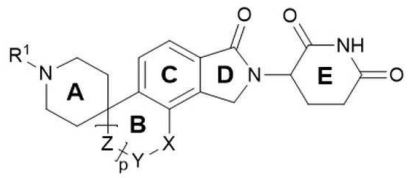
[0212] 소정의 구현예에서, m 및 n은 독립적으로 0 또는 1이다. 소정의 구현예에서, m 및 n의 각각은 0이다. 소정의 구현예에서, m 및 n의 각각은 1이다. 소정의 구현예에서, m은 0이고 n은 1이다. 소정의 구현예에서, m은 1이고 n은 0이다.

[0213] 소정의 구현예에서, U는 $-CH_2-$이다. 소정의 구현예에서, U는 -C(=O)-이다.

[0214] 소정의 구현예에서, R^5는 수소, 중수소, C_{1-6} 할로알킬, 또는 C_{1-6} 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^5는 수소이다. 소정의 구현예에서, R^5는 중수소이다. 소정의 구현예에서, R^5는 C_{1-6} 할로알킬이다. 소정의 구현예에서, R^5는 C_{1-6} 알킬이다.

[0215] 소정의 구현예에서, t는 0이다. 소정의 구현예에서, t는 1이다. 소정의 구현예에서, t는 2이다.

[0216] 소정의 구현예에서, 화합물은 화학식 (II)의 화합물:



[0217] (II),

[0218] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이며, 식 중:

[0219] R^1은 수소 또는 $-L-R^2$이고;

[0220] L은 $-CH_2-$이고;

[0221] R^2는 C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴이고, 여기서 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^{2a}로 임의로 치환되고;

[0222] 각각의 R^{2a}는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;

[0223] X는 -O-이고;

[0224] Y는 $-CH_2-$이며;

[0225] p는 0이다.

[0226] 소정의 구현예에서, 각각의 R^a는 독립적으로 C_{1-6} 알킬(예: 메틸(C_1), 에틸(C_2), *n*-프로필(C_3), *i*-프로필(C_3), *n*-부틸(C_4), *i*-부틸(C_4), *s*-부틸(C_4), *t*-부틸(C_4), 펜틸(C_5), 또는 헥실(C_6)), C_{2-6} 알케닐(예: 에테닐(C_2), 1-프로페닐(C_3), 2-프로페닐(C_3), 1-부테닐(C_4), 2-부테닐(C_4), 부타디에닐(C_4), 펜테닐(C_5), 펜타디에닐(C_5), 또는 헥세닐(C_6)), C_{2-6} 알키닐(예: 에티닐(C_2), 1-프로피닐(C_3), 2-프로피닐(C_3), 1-부티닐(C_4), 2-부티닐(C_4), 펜티닐(C_5), 또는 헥시닐(C_6)), C_{3-12} 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 시클로헥사디에닐(C_6), 시클로헵틸(C_7), 시클로헵테닐(C_7), 시클로헵타디에닐(C_7), 시클로헵타트리에닐(C_7), 시클로옥틸(C_8), 시클로옥테닐

(C_8), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C_7), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C_8), 시클로노닐(C_9), 시클로노네닐(C_9), 시클로데실(C_{10}), 시클로데세닐(C_{10}), 옥타하이드로-1*H*-인데닐(C_9), 데카히드로나프탈레닐(C_{10}), 또는 스피로[4.5]데카닐(C_{10})), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C_{6-10} 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1 또는 2개의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0227] 소정의 구현예에서, 각각의 R^a는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0228] 소정의 구현예에서, 각각의 R^a는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이다.

[0229] 소정의 구현예에서, 각각의 R^a는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0230] 소정의 구현예에서, 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬(예: 메틸(C_1), 에틸(C_2), *n*-프로필(C_3), *i*-프로필(C_3), *n*-부틸(C_4), *i*-부틸(C_4), *s*-부틸(C_4), *t*-부틸(C_4), 펜틸(C_5), 또는 헥실(C_6)), C_{2-6} 알케닐(예: 에테닐(C_2), 1-프로페닐(C_3), 2-프로페닐(C_3), 1-부테닐(C_4), 2-부테닐(C_4), 부타디에닐(C_4), 펜테닐(C_5), 펜타디에닐(C_5), 또는 헥세닐(C_6)), C_{2-6} 알키닐(예: 에티닐(C_2), 1-프로피닐(C_3), 2-프로피닐(C_3), 1-부티닐(C_4), 2-부티닐(C_4), 펜티닐(C_5), 또는 헥시닐(C_6)), C_{3-12} 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 시클로헥사디에닐(C_6), 시클로헵틸(C_7), 시클로헵테닐(C_7), 시클로헵타디에닐(C_7), 시클로헵타트리에닐(C_7), 시클로옥틸(C_8), 시클로옥테닐(C_8), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C_7), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C_8), 시클로노닐(C_9), 시클로노네닐(C_9), 시클로데실(C_{10}), 시클로데세닐(C_{10}), 옥타하이드로-1*H*-인데닐(C_9), 데카하이드로나프탈레닐(C_{10}), 또는 스피로[4.5]데카닐(C_{10})), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C_{6-10} 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1 또는 2개의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0231] 소정의 구현예에서, 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0232] 소정의 구현예에서, 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이다.

[0233] 소정의 구현예에서, 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 또는 C_{2-6} 알키닐이고, 여기서 알킬, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0234] 소정의 구현예에서, 각각의 R^c 및 각각의 R^d는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬(예: 메틸(C_1), 에틸(C_2), *n*-프로필(C_3), *i*-프로필(C_3), *n*-부틸(C_4), *i*-부틸(C_4), *s*-부틸(C_4), *t*-부틸(C_4), 펜틸(C_5), 또는 헥실(C_6)), C_{2-6} 알케닐(예: 에테닐(C_2), 1-프로페닐(C_3), 2-프로페닐(C_3), 1-부테닐(C_4), 2-부테닐(C_4), 부타디에닐(C_4), 펜테닐(C_5),

펜타디에닐(C_5), 또는 헥세닐(C_6)), C_{2-6} 알키닐(예: 에티닐(C_2), 1-프로피닐(C_3), 2-프로피닐(C_3), 1-부티닐(C_4), 2-부티닐(C_4), 펜티닐(C_5), 또는 헥시닐(C_6)), C_{3-12} 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 시클로헥사디에닐(C_6), 시클로헵틸(C_7), 시클로헵테닐(C_7), 시클로헵타디에닐(C_7), 시클로헵타트리에닐(C_7), 시클로옥틸(C_8), 시클로옥테닐(C_8), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C_7), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C_8), 시클로노닐(C_9), 시클로노네닐(C_9), 시클로데실(C_{10}), 시클로데세닐(C_{10}), 옥타하이드로-1*H*-인데닐(C_9), 데카하이드로나프탈레닐(C_{10}), 또는 스피로[4.5]데카닐(C_{10})), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C_{6-10} 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1 또는 2개의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0235] 소정의 구현예에서, 각각의 R^c 및 각각의 R^d는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0236] 소정의 구현예에서, R^c 및 R^d는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴)을 형성하되, 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^z로 임의로 치환된다.

[0237] 소정의 구현예에서, R^a, R^b, R^c, 및 R^d는 독립적으로 및 임의로 하나 이상의 R^z로 치환된다.

[0238] 소정의 구현예에서, 각각의 R^z는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이다.

[0239] 소정의 구현예에서, 각각의 R^u는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬(예: 메틸(C_1), 에틸(C_2), *n*-프로필(C_3), *i*-프로필(C_3), *n*-부틸(C_4), *i*-부틸(C_4), *s*-부틸(C_4), *t*-부틸(C_4), 펜틸(C_5), 또는 헥실(C_6)), C_{1-6} 알콕시(예: 메톡시(C_1), 에톡시(C_2), 프로폭시(C_3), *i*-프로폭시(C_3), *n*-부톡시(C_4), *i*-부톡시(C_4), *s*-부톡시(C_4), *t*-부톡시(C_4), 펜톡시(C_5), 또는 헥스옥시(C_6)), C_{1-6} 알킬아미노(예: 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디-*n*-프로필아미노, 디-*i*-프로필아미노, 디-*n*-부틸아미노, 디-*i*-부틸아미노, 디-*s*-부틸아미노, 디-*t*-부틸아미노, 디펜틸아미노, 디헥실아미노, 메틸에틸아미노, 메틸-*n*-프로필아미노, 메틸-*i*-프로필아미노, 메틸-*n*-부틸아미노, 메틸-*i*-부틸아미노, 메틸-*s*-부틸아미노, 메틸-*t*-부틸아미노, 메틸펜틸아미노, 메틸헥실아미노, 에틸-*n*-프로필아미노, 에틸-*i*-프로필아미노, 에틸-*n*-부틸아미노, 에틸-*s*-부틸아미노, 에틸-*i*-부틸아미노, 에틸-*t*-부틸아미노, 에틸펜틸아미노, 에틸헥실아미노, 프로필-*n*-부틸아미노, 프로필-*i*-부틸아미노, 프로필-*s*-부틸아미노, 프로필-*t*-부틸아미노, 프로필펜틸아미노, 프로필헥실아미노, *n*-부틸펜틸아미노, *i*-부틸펜틸아미노, *s*-부틸펜틸아미노, *t*-부틸펜틸아미노, *n*-부틸헥실아미노, *i*-부틸헥실아미노, *s*-부틸헥실아미노, *t*-부틸헥실아미노, 또는 펜틸헥실아미노), C_{2-6} 알케닐(예: 에테닐(C_2), 1-프로페닐(C_3), 2-프로페닐(C_3), 1-부테닐(C_4), 2-부테닐(C_4), 부타디에닐(C_4), 펜테닐(C_5), 펜티디에닐(C_5), 또는 헥세닐(C_6)), C_{2-6} 알키닐(예: 에티닐(C_2), 1-프로피닐(C_3), 2-프로피닐(C_3), 1-부티닐(C_4), 2-부티닐(C_4), 펜티닐(C_5), 또는 헥시닐(C_6)), C_{3-12} 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 시클로헥사디에닐(C_6), 시클로헵틸(C_7), 시클로헵테닐(C_7), 시클로헵타디에닐(C_7), 시클로헵타트리에닐(C_7), 시클로옥틸(C_8), 시클로옥테닐(C_8), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C_7), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C_8), 시클로노닐(C_9), 시클로노네닐(C_9), 시클로데실(C_{10}), 시클로데세닐(C_{10}), 옥타하이드로-1*H*-인데닐(C_9), 데카하이드로나프탈레닐(C_{10}), 또는 스피로[4.5]데카닐(C_{10})), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1 또는 2개의 3원 내지 8원 고리 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C_{6-}

$_{10}$ 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1 또는 2개의 5원 내지 6원 고리 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴), $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$이고; 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0240] 소정의 구현예에서, 각각의 R^u는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0241] 소정의 구현예에서, 각각의 R^u는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0242] 소정의 구현예에서, 각각의 R^u는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0243] 소정의 구현예에서, 각각의 R^u는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0244] 소정의 구현예에서, 2개의 R^u는 이들이 부착되는 탄소 원자(들)와 함께 C_{3-6} 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 또는 시클로헥사디에닐(C_6)) 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴(예: 1개의 3원 내지 6원 고리 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴)을 형성한다.

[0245] 소정의 구현예에서, 2개의 같은 자리 R^u는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 또는 시클로헥사디에닐(C_6)) 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴(예: 1개의 3원 내지 6원 고리 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴)을 형성한다.

[0246] 적용 가능한 경우, 본원에 기술된 화학식(예: 화학식 I 및 I') 중 어느 하나에서의 변수의 구현예는 아래에 기술되어 있다. 변수 중 어느 하나는 아래 구현예에서 기술된 것과 같은 임의의 모이어티일 수 있다. 또한, 적용 가능한 경우, 변수 중 어느 하나에 대해 기술된 임의의 모이어티와 나머지 변수 중 어느 하나에 대해 기술된 임의의 모이어티의 조합도 고려된다.

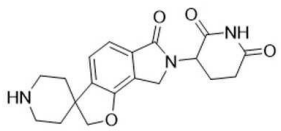
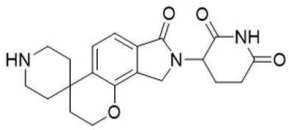
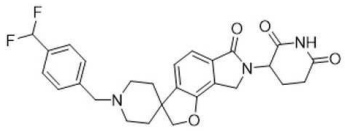
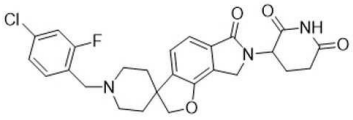
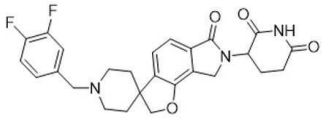
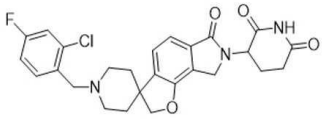
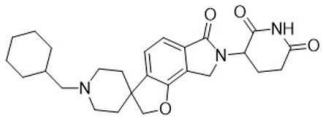
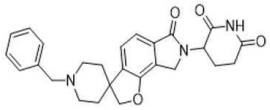
[0247] 이러한 진술에 의해 제한되고자 하는 것은 아니지만, 변수에 대한 다양한 옵션이 본원에 설명되지만, 본 개시는 옵션의 조합을 갖는 작동 가능한 구현예를 포함하도록 의도되는 것으로 이해된다. 본 개시는 옵션의 특정 조합에 의해 야기된 작동 불가능한 구현예를 배제하는 것으로 해석될 수 있다. 예를 들어, 변수 X, Y, 및 Z에 대한 다양한 옵션이 본원에 기술되어 있지만, 본 개시는 옵션의 특정 조합(예를 들어, X, Y, 및 Z의 2개의 인접한 구성원이 둘 다 질소이거나 둘 다 산소인 경우; 또는 X, Y, 및 Z의 2개의 인접한 구성원 중 하나가 질소이고 다른 하나는 산소인 경우)에 의해 야기되는 작동 불가능한 화합물에 대한 구조를 배제하는 것으로 해석될 수 있다.

[0248] 값의 범위가 열거될 때, 해당 범위 내의 각각의 이산된 값 및 하위 범위도 고려된다. 예를 들어 "C_{1-6} 알킬"은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4}, C_{1-3}, C_{1-2}, C_{2-6}, C_{2-5}, C_{2-4}, C_{2-3}, C_{3-6}, C_{3-5}, C_{3-4}, C_{4-6}, C_{4-5}, 및 C_{5-6} 알킬을 포함하도록 의도된다.

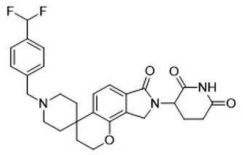
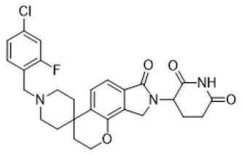
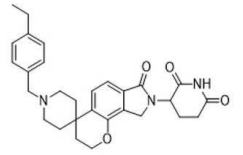
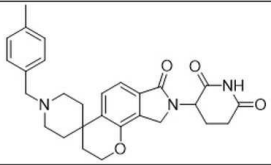
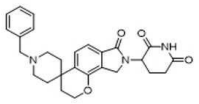
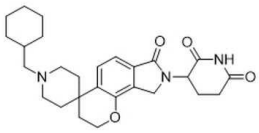
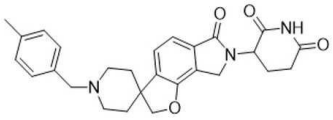
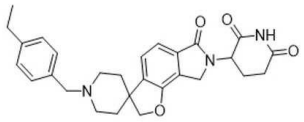
[0249] 소정의 구현예에서, 화합물은 표 1의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0250] 소정의 구현예에서, 화합물은 표 1의 화합물로부터 선택된다.

표 1

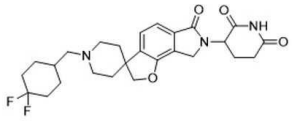
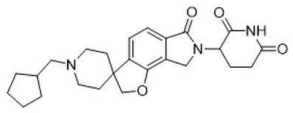
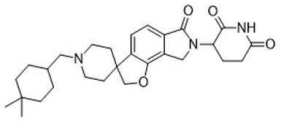
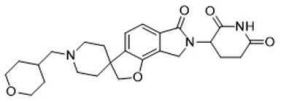
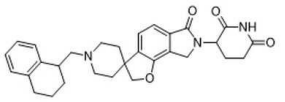
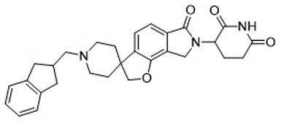
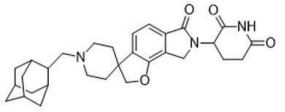
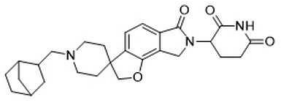
번호	구조	화합물 명칭
A1		3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A2		3-(7'-옥소-2',3',7',9'-테트라하이드로-8'H-스피로[피페리딘-4,4'-피라노[2,3-e]이소인돌]-8'-일)피페리딘-2,6-디온
A3		3-(1'-(4-(디플루오로메틸)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A4		3-(1'-(4-클로로-2-플루오로벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A5		3-(1'-(3,4-디플루오로벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A6		3-(1'-(2-클로로-4-플루오로벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A7		3-(1'-(시클로헥실메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A8		3-(1'-벤질-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

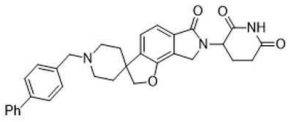
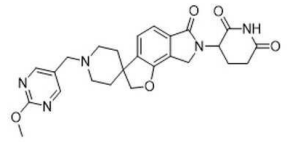
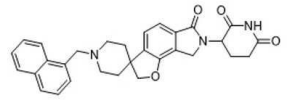
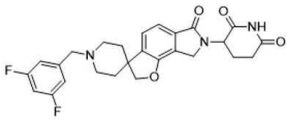
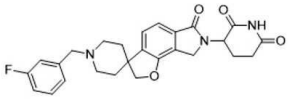
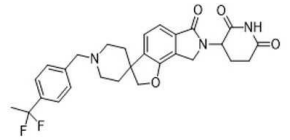
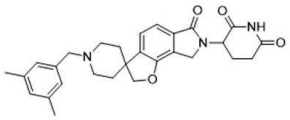
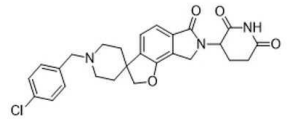
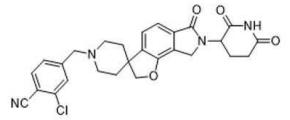
[0251]

번호	구조	화합물 명칭
A9		3-(1-(4-(디플루오로메틸)벤질)-7'-옥소-2',3',7',9'-테트라하이드로-8'H-스피로[피페리딘-4,4'-피라노[2,3-e]이소인돌]-8'-일)피페리딘-2,6-디온
A10		3-(1-(4-클로로-2-플루오로벤질)-7'-옥소-2',3',7',9'-테트라하이드로-8'H-스피로[피페리딘-4,4'-피라노[2,3-e]이소인돌]-8'-일)피페리딘-2,6-디온
A11		3-(1-(4-에틸벤질)-7'-옥소-2',3',7',9'-테트라하이드로-8'H-스피로[피페리딘-4,4'-피라노[2,3-e]이소인돌]-8'-일)피페리딘-2,6-디온
A12		3-(1-(4-메틸벤질)-7'-옥소-2',3',7',9'-테트라하이드로-8'H-스피로[피페리딘-4,4'-피라노[2,3-e]이소인돌]-8'-일)피페리딘-2,6-디온
A13		3-(1-벤질-7'-옥소-2',3',7',9'-테트라하이드로-8'H-스피로[피페리딘-4,4'-피라노[2,3-e]이소인돌]-8'-일)피페리딘-2,6-디온
A14		3-(1-(시클로헥실메틸)-7'-옥소-2',3',7',9'-테트라하이드로-8'H-스피로[피페리딘-4,4'-피라노[2,3-e]이소인돌]-8'-일)피페리딘-2,6-디온
A15		3-(1'-(4-메틸벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A16		3-(1'-(4-에틸벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

[0252]

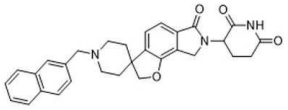
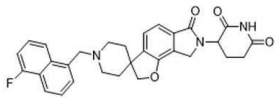
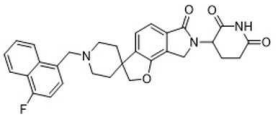
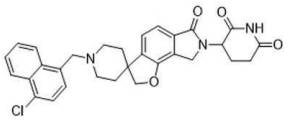
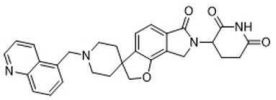
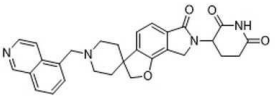
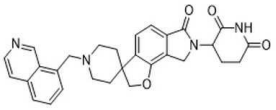
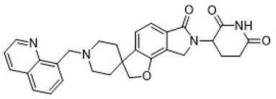
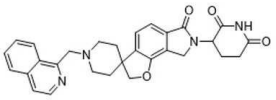
[0253]

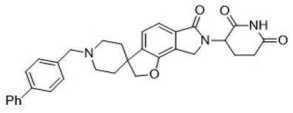
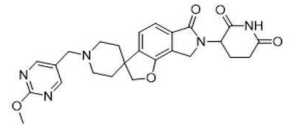
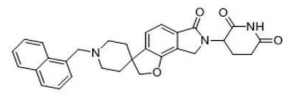
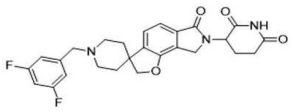
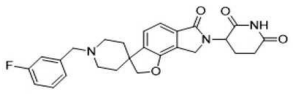
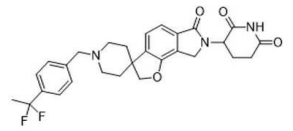
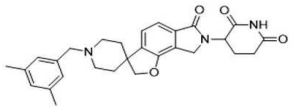
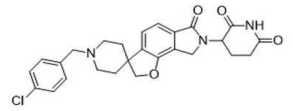
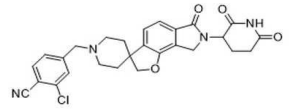
번호	구조	화합물 명칭
A17		3-(1'-((4,4-디플루오로시클로헥실)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A18		3-(1'-(시클로펜틸메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A19		3-(1'-((4,4-디메틸시클로헥실)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A20		3-(6-옥소-1'-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A21		3-(6-옥소-1'-((1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)메틸)-6,8-디히드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A22		3-(1'-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A23		3-(1'-(((1r,3r,5r,7r)-아다만탄-2-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A24		3-(1'-(바이시클로[2.2.1]헵탄-2-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

번호	구조	화합물 명칭
A25		3-(1'-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A26		3-(1'-((2-메톡시피리미딘-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A27		3-(1'-(나프탈렌-1-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A28		3-(1'-(3,5-디플루오로벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A29		3-(1'-(3-플루오로벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A30		3-(1'-(4-(1,1-디플루오로에틸)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A31		3-(1'-(3,5-디메틸벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A32		3-(1'-(4-클로로벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A33		2-클로로-4-((7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)메틸)벤조니트릴

[0254]

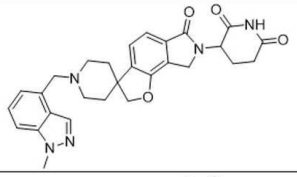
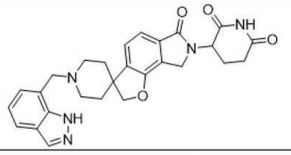
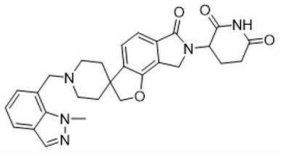
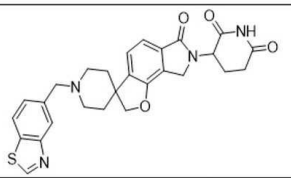
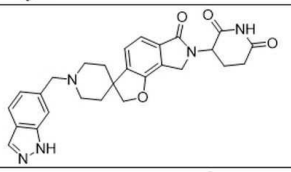
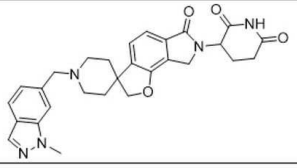
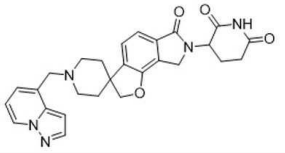
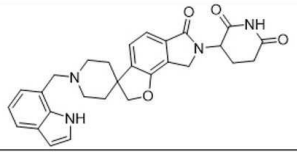
[0255]

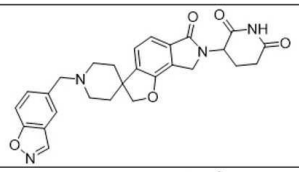
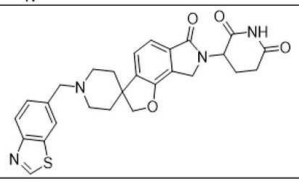
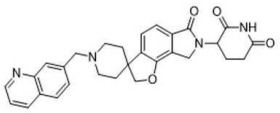
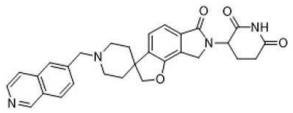
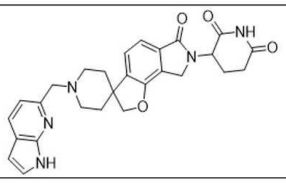
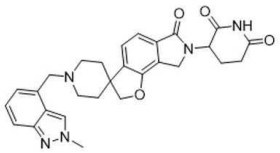
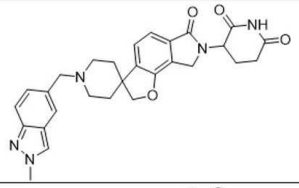
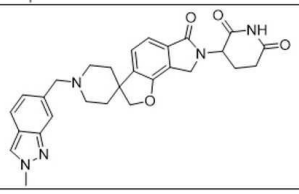
번호	구조	화합물 명칭
A34		3-(1'-(나프탈렌-2-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A35		3-(1'-((5-플루오로나프탈렌-1-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A36		3-(1'-((4-플루오로나프탈렌-1-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A37		3-(1'-((4-클로로나프탈렌-1-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A38		3-(6-옥소-1'-(퀴놀린-5-일메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A39		3-(1'-(이소퀴놀린-5-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A40		3-(1'-(이소퀴놀린-8-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A41		3-(6-옥소-1'-(퀴놀린-8-일메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A42		3-(1'-(이소퀴놀린-1-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

번호	구조	화합물 명칭
A25		3-(1'-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A26		3-(1'-((2-메톡시피리미딘-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A27		3-(1'-(나프탈렌-1-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A28		3-(1'-(3,5-디플루오로벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A29		3-(1'-(3-플루오로벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A30		3-(1'-(4-(1,1-디플루오로에틸)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A31		3-(1'-(3,5-디메틸벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A32		3-(1'-(4-클로로벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A33		2-클로로-4-((7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)메틸)벤조니트릴

[0256]

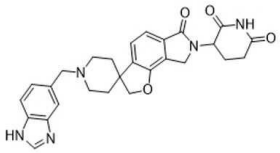
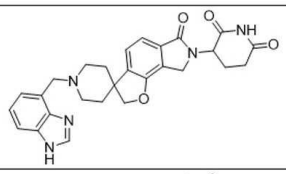
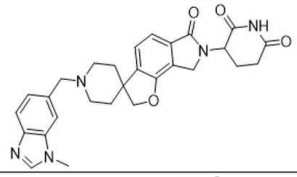
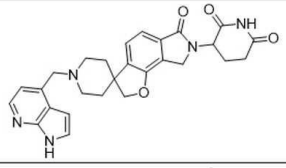
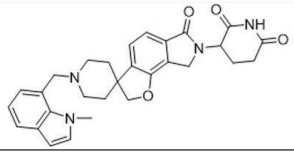
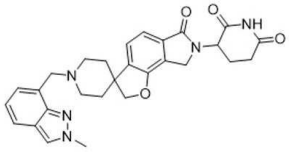
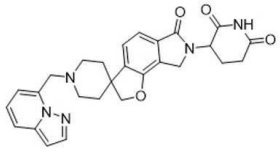
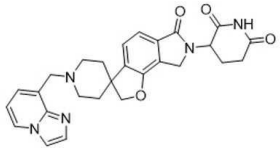
[0257]

번호	구조	화합물 명칭
A51		3-(1'-((1-메틸-1H-인다졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A52		3-(1'-((1H-인다졸-7-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A53		3-(1'-((1-메틸-1H-인다졸-7-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A54		3-(1'-(벤조[d]티아졸-5-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A56		3-(1'-((1H-인다졸-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A57		3-(1'-((1-메틸-1H-인다졸-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A58		3-(6-옥소-1'-(피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A59		3-(1'-((1H-인돌-7-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

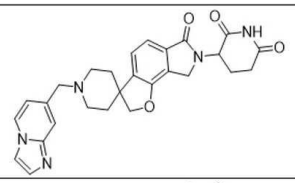
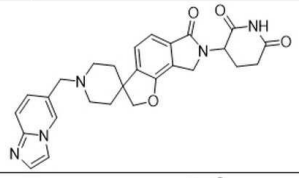
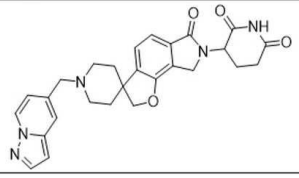
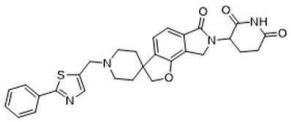
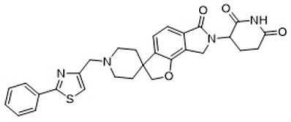
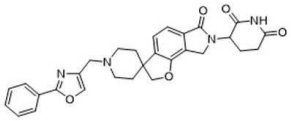
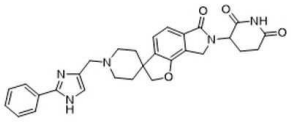
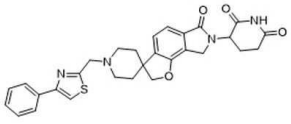
번호	구조	화합물 명칭
A60		3-(1'-(벤조[d]이속사졸-5-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A62		3-(1'-(벤조[d]티아졸-6-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A64		3-(6-옥소-1'-(퀴놀린-7-일메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A65		3-(1'-(이소퀴놀린-6-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A66		3-(1'-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A67		3-(1'-((2-메틸-2H-인다졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A68		3-(1'-((2-메틸-2H-인다졸-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A69		3-(1'-((2-메틸-2H-인다졸-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

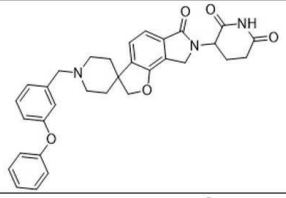
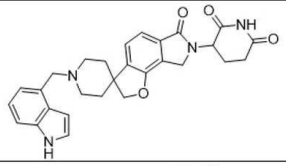
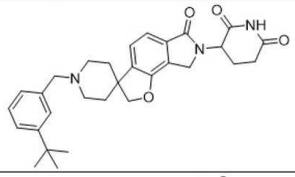
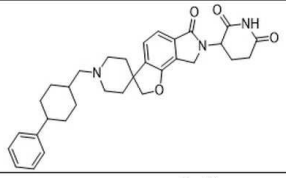
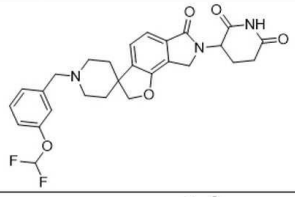
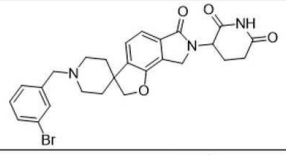
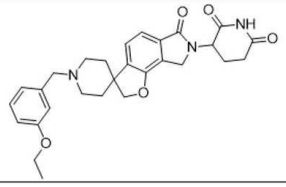
[0258]

[0259]

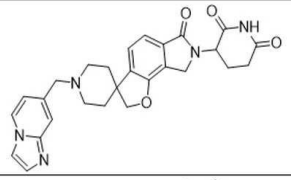
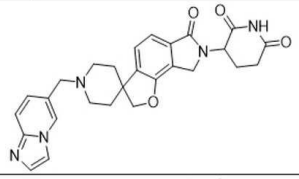
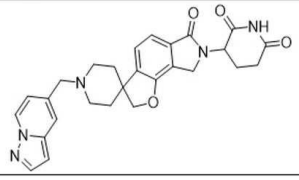
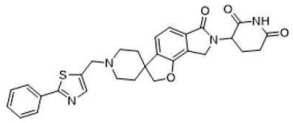
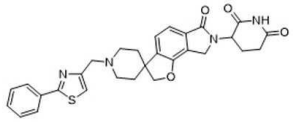
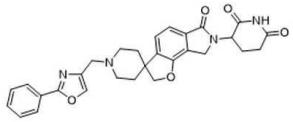
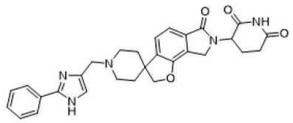
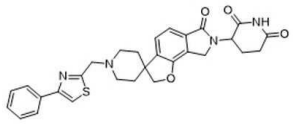
번호	구조	화합물 명칭
A70		3-(1'-((1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A71		3-(1'-((1H-벤조[d]이미다졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A72		3-(1'-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A73		3-(1'-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A74		3-(1'-((1-메틸-1H-인돌-7-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A75		3-(1'-((2-메틸-2H-인다졸-7-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A76		3-(6-옥소-1'-(피라졸로[1,5-a]피리딘-7-일메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A77		3-(1'-(이미다조[1,2-a]피리딘-8-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

[0260]

번호	구조	화합물 명칭
A78		3-(1'-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A79		3-(1'-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A80		3-(6-옥소-1'-(피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A81		3-(6-옥소-1'-((2-페닐티아졸-5-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A82		3-(6-옥소-1'-((2-페닐티아졸-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A83		3-(6-옥소-1'-((2-페닐옥사졸-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A84		3-(6-옥소-1'-((2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A85		3-(6-옥소-1'-((4-페닐티아졸-2-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

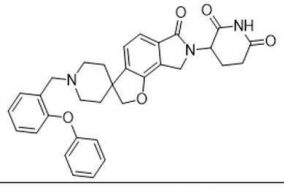
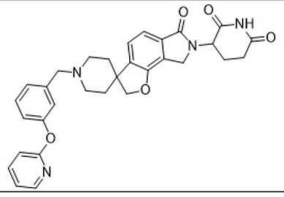
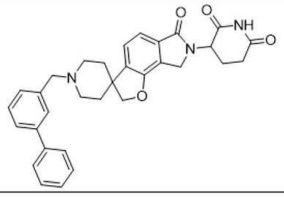
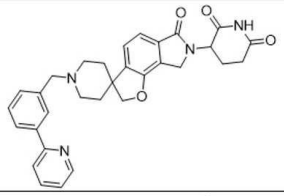
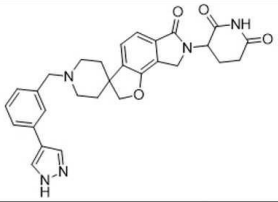
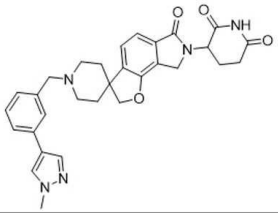
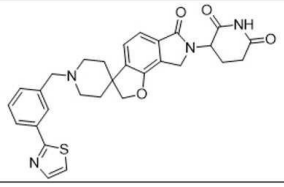
번호	구조	화합물 명칭
A86		3-(6-옥소-1'-(3-페녹시벤질)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A87		3-(1'-((1H-인돌-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A88		3-(1'-(3-(삼차-부틸)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A89		3-(6-옥소-1'-((4-페닐시클로헥실)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A90		3-(1'-(3-(디플루오로메톡시)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A91		3-(1'-(3-브로모벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A92		3-(1'-(3-에톡시벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

[0261]

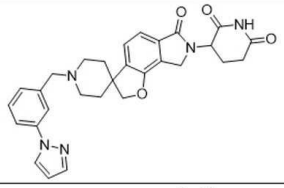
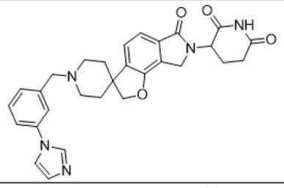
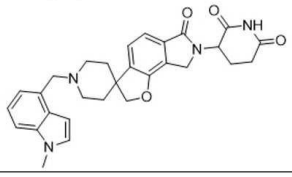
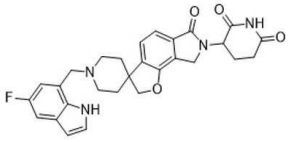
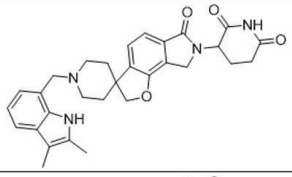
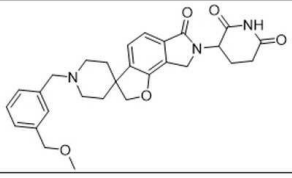
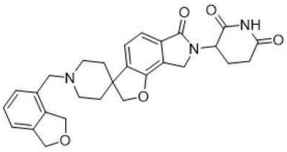
번호	구조	화합물 명칭
A78		3-(1'-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A79		3-(1'-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A80		3-(6-옥소-1'-(피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A81		3-(6-옥소-1'-((2-페닐티아졸-5-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A82		3-(6-옥소-1'-((2-페닐티아졸-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A83		3-(6-옥소-1'-((2-페닐옥사졸-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A84		3-(6-옥소-1'-((2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A85		3-(6-옥소-1'-((4-페닐티아졸-2-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

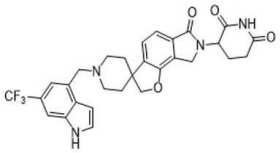
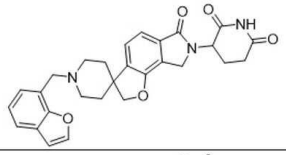
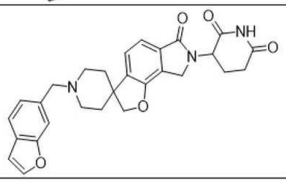
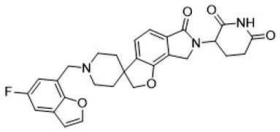
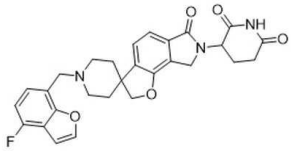
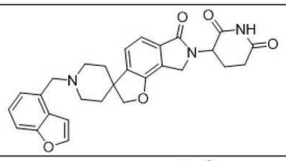
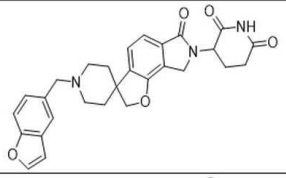
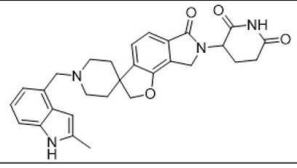
[0262]

[0263]

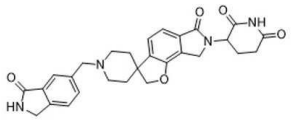
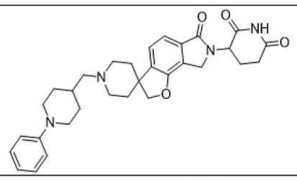
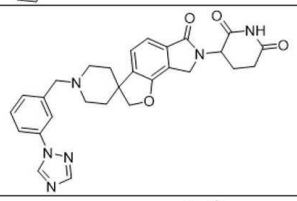
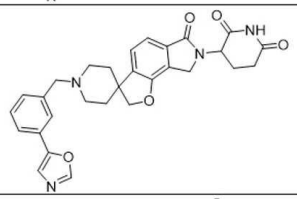
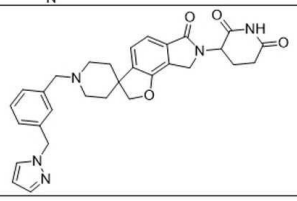
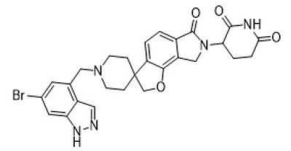
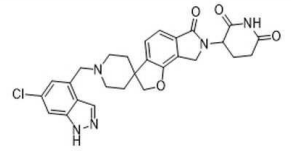
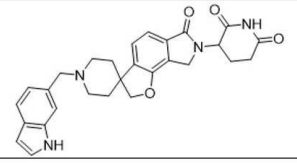
번호	구조	화합물 명칭
A100		3-(6-옥소-1'-(2-페녹시벤질)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A101		3-(6-옥소-1'-(3-(피리딘-2-일옥시)벤질)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A102		3-(1'-([1,1'-바이페닐]-3-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A103		3-(6-옥소-1'-(3-(피리딘-2-일)벤질)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A104		3-(1'-(3-(1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A105		3-(1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A106		3-(6-옥소-1'-(3-(티아졸-2-일)벤질)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

[0264]

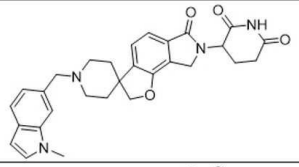
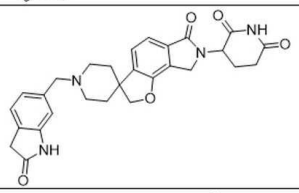
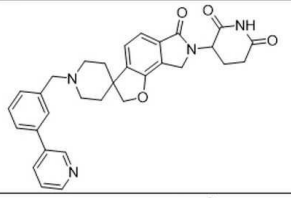
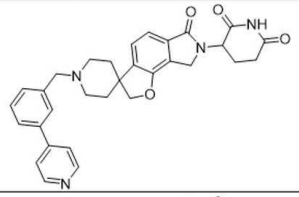
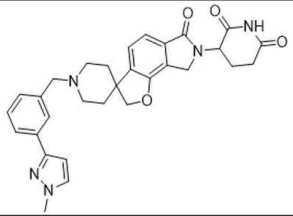
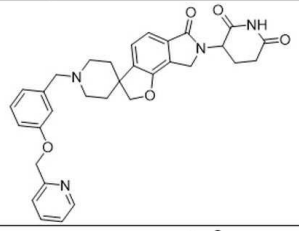
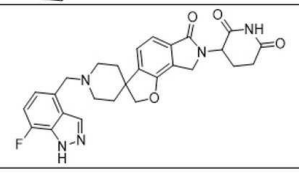
번호	구조	화합물 명칭
A107		3-(1'-(3-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A108		3-(1'-(3-(1H-이미다졸-1-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A109		3-(1'-((1-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A110		3-(1'-((5-플루오로-1H-인돌-7-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A111		3-(1'-((2,3-디메틸-1H-인돌-7-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A112		3-(1'-(3-(메톡시메틸)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A113		3-(1'-((1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

번호	구조	화합물 명칭
A114		3-(6-옥소-1'-((6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A115		3-(1'-(벤조푸란-7-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A116		3-(1'-(벤조푸란-6-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A117		3-(1'-((5-플루오로벤조푸란-7-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A118		3-(1'-((4-플루오로벤조푸란-7-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A119		3-(1'-(벤조푸란-4-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A120		3-(1'-(벤조푸란-5-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A121		3-(1'-((2-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

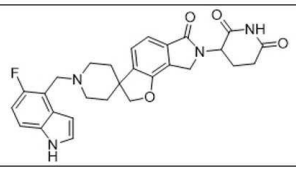
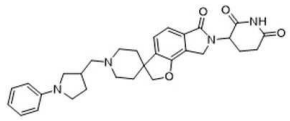
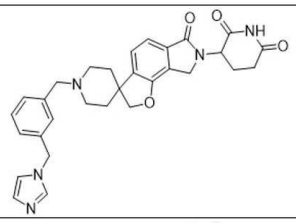
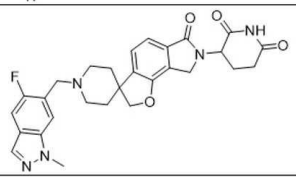
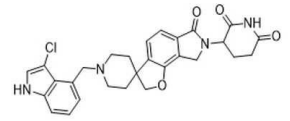
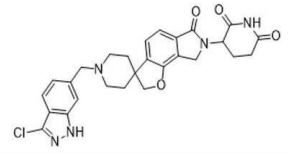
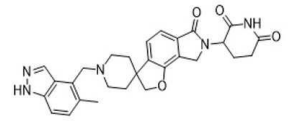
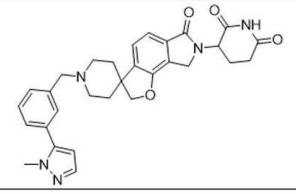
[0265]

번호	구조	화합물 명칭
A122		3-(6-옥소-1'-((3-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A123		3-(6-옥소-1'-((1-페닐피페리딘-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A124		3-(1'-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A125		3-(1'-(3-(옥사졸-5-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A126		3-(1'-(3-((1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A127		3-(1'-((6-브로모-1H-인다졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A128		3-(1'-((6-클로로-1H-인다졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A129		3-(1'-((1H-인돌-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

[0266]

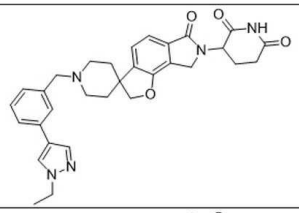
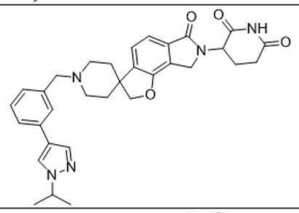
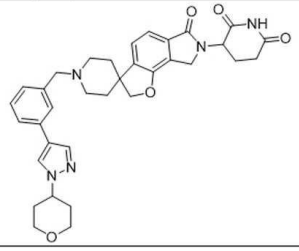
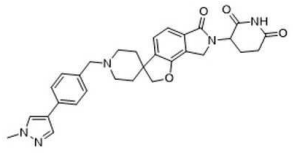
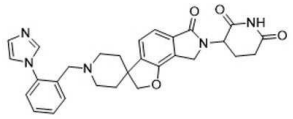
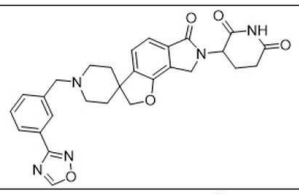
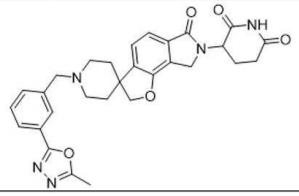
번호	구조	화합물 명칭
A130		3-(1'-((1-메틸-1H-인돌-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A131		3-(6-옥소-1'-((2-옥소인돌린-6-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A132		3-(6-옥소-1'-(3-(피리딘-3-일)벤질)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A133		3-(6-옥소-1'-(3-(피리딘-4-일)벤질)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A134		3-(1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A135		3-(6-옥소-1'-(3-(피리딘-2-일메톡시)벤질)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A136		3-(1'-((7-플루오로-1H-인다졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

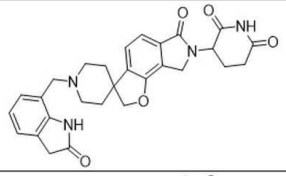
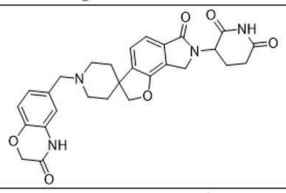
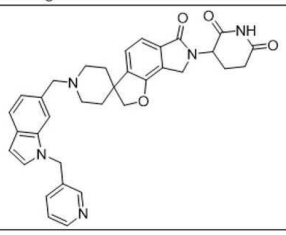
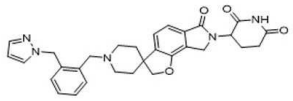
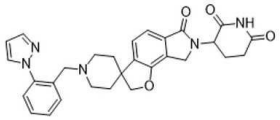
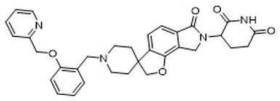
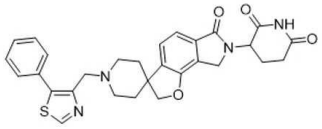
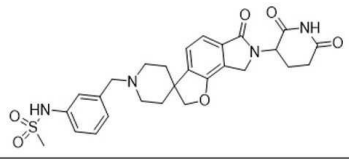
[0267]

번호	구조	화합물 명칭
A137		3-(1'-((5-플루오로-1H-인돌-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A138		3-(6-옥소-1'-((1-페닐피롤리딘-3-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A139		3-(1'-(3-((1H-이미다졸-1-일)메틸)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A140		3-(1'-((5-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A141		3-(1'-((3-클로로-1H-인돌-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A142		3-(1'-((3-클로로-1H-인다졸-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A143		3-(1'-((5-메틸-1H-인다졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A144		3-(1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

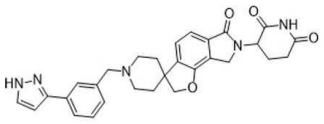
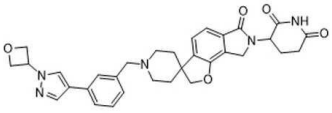
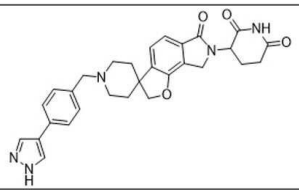
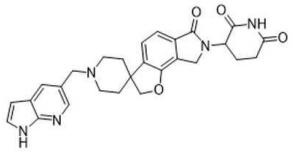
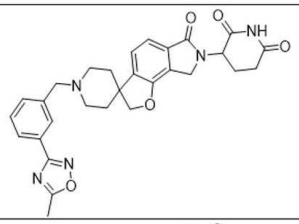
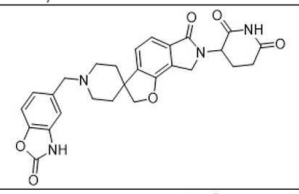
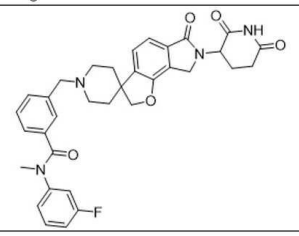
[0268]

[0269]

번호	구조	화합물 명칭
A145		3-(1'-(3-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A146		3-(1'-(3-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A147		3-(6-옥소-1'-(3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A148		3-(1'-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A149		3-(1'-(2-(1H-이미다졸-1-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A150		3-(1'-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A151		3-(1'-(3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

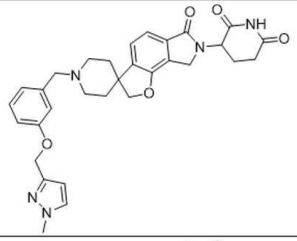
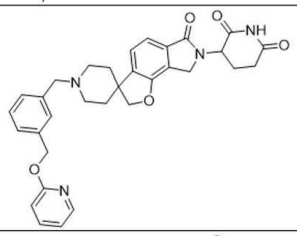
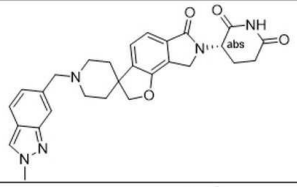
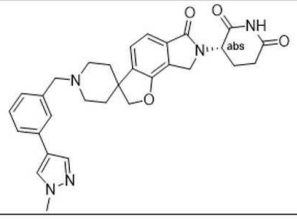
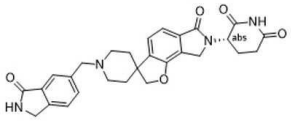
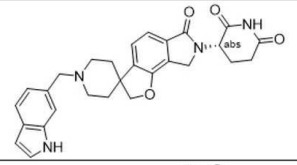
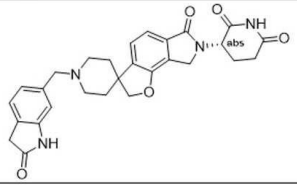
번호	구조	화합물 명칭
A152		3-(6-옥소-1'-((2-옥소인돌린-7-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A153		3-(6-옥소-1'-((3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A154		3-(6-옥소-1'-((1-(피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-6-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A155		3-(1'-(2-((1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A156		3-(1'-(2-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A157		3-(6-옥소-1'-(2-(피리딘-2-일메톡시)벤질)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A158		3-(6-옥소-1'-((5-페닐티아졸-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A159		N-(3-((7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)메틸)페닐)메탄설폰아미드

[0270]

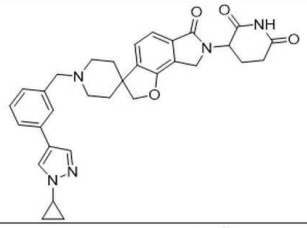
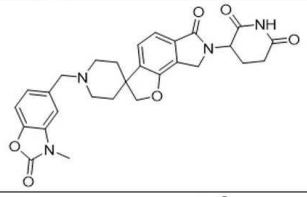
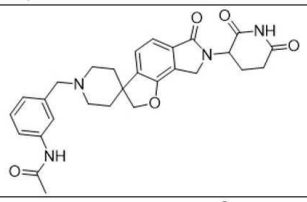
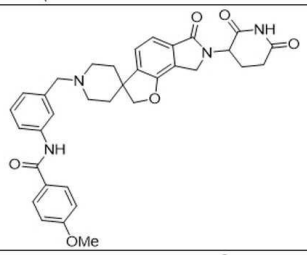
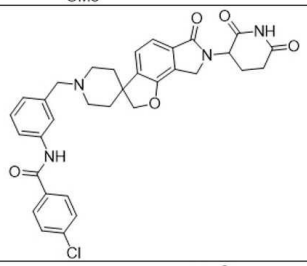
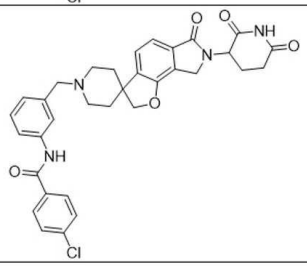
번호	구조	화합물 명칭
A160		3-(1'-(3-(1H-피라졸-3-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A161		3-(1'-(3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A162		3-(1'-(4-(1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A163		3-(1'-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A164		3-(1'-(3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A165		3-(6-옥소-1'-((2-옥소-2,3-디하이드로벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A166		3-((7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)메틸)-N-(3-플루오로페닐)-N-메틸벤즈아미드

[0271]

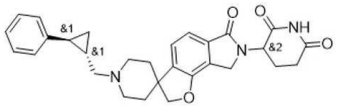
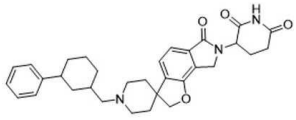
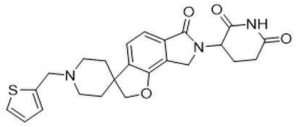
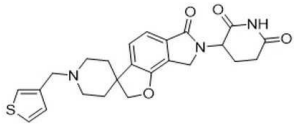
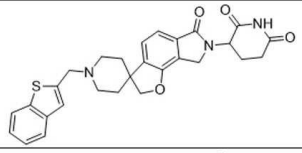
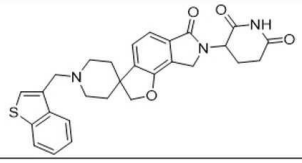
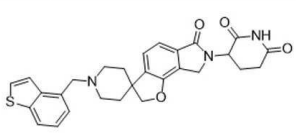
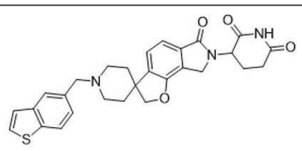
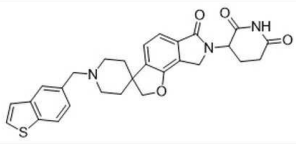
[0272]

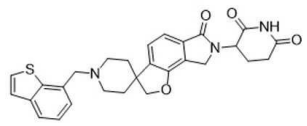
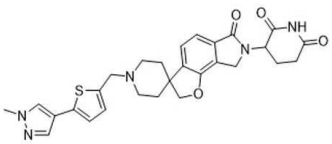
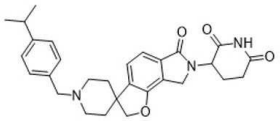
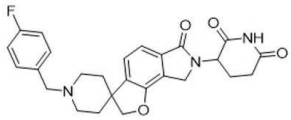
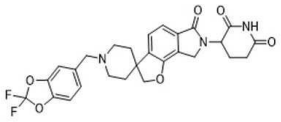
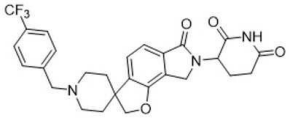
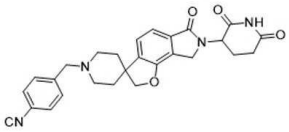
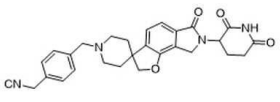
번호	구조	화합물 명칭
A167		3-(1'-(3-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메톡시)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A168		3-(6-옥소-1'-(3-((피리딘-2-일옥시)메틸)벤질)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A169		(S)-3-(1'-((2-메틸-2H-인다졸-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A170		(S)-3-(1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A171		(S)-3-(6-옥소-1'-((3-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A172		(S)-3-(1'-((1H-인돌-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A173		(S)-3-(6-옥소-1'-((2-옥소인돌린-6-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

[0273]

번호	구조	화합물 명칭
A174		3-(1'-(3-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A175		3-(1'-((3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A176		N-(3-((7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)메틸)페닐)아세트아미드
A177		N-(3-((7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)메틸)페닐)-4-메톡시벤즈아미드
A178		4-클로로-N-(3-((7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)메틸)페닐)벤즈아미드
A179		N-(3-((7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)메틸)페닐)-4-메틸벤즈아미드

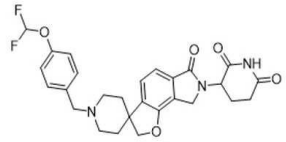
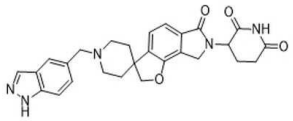
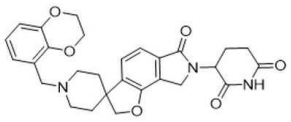
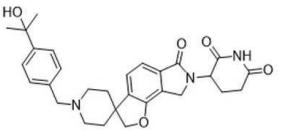
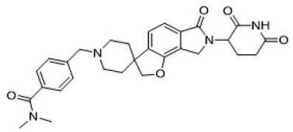
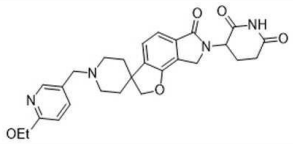
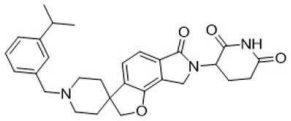
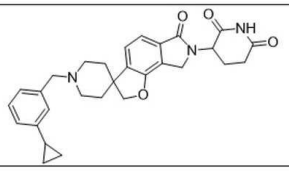
[0274]

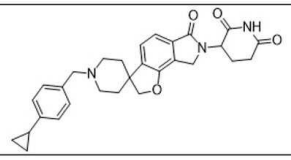
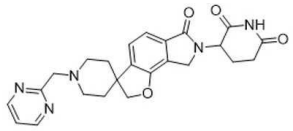
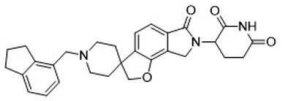
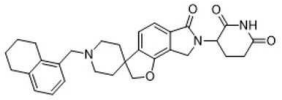
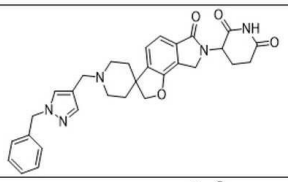
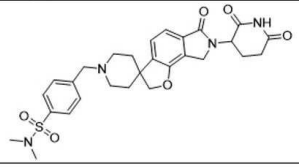
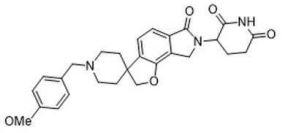
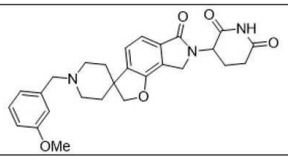
번호	구조	화합물 명칭
A180		3-(6-옥소-1'-((트랜스-2-페닐시클로프로필)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A181		3-(6-옥소-1'-((3-페닐시클로헥실)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A182		3-(6-옥소-1'-(티오펜-2-일메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A183		3-(6-옥소-1'-(티오펜-3-일메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A184		3-(1'-(벤조[b]티오펜-2-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A185		3-(1'-(벤조[b]티오펜-3-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A186		3-(1'-(벤조[b]티오펜-4-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A187		3-(1'-(벤조[b]티오펜-5-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A188		3-(1'-(벤조[b]티오펜-6-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

번호	구조	화합물 명칭
A189		3-(1'-(벤조[b]티오펜-7-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A190		3-(1'-((5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)티오펜-2-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A191		3-(1'-(4-이소프로필벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A192		3-(1'-(4-플루오로벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A193		3-(1'-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A194		3-(6-옥소-1'-(4-(트리플루오로메틸)벤질)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A195		4-((7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)메틸)벤조니트릴
A196		2-(4-((7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)메틸)페닐)아세토니트릴

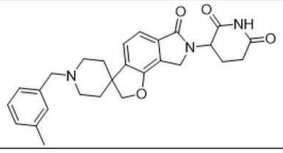
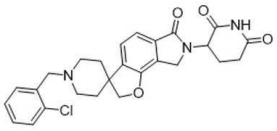
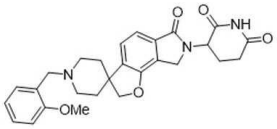
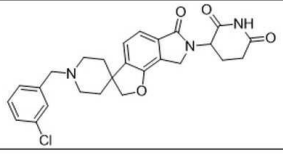
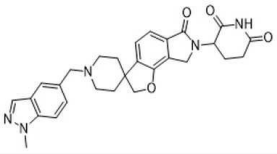
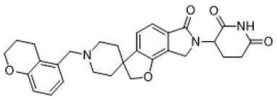
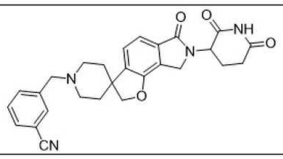
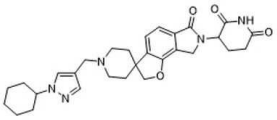
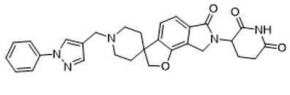
[0275]

[0276]

번호	구조	화합물 명칭
A197		3-(1'-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A198		3-(1'-((1H-인다졸-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A199		3-(1'-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A200		3-(1'-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A201		4-((7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)메틸)-N,N-디메틸벤즈아미드
A202		3-(1'-((6-에톡시피리딘-3-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A203		3-(1'-(3-이소프로필벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A204		3-(1'-(3-시클로프로필벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

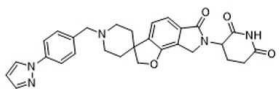
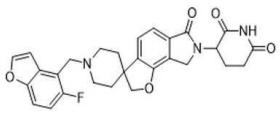
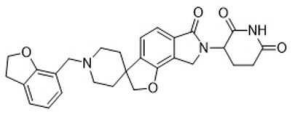
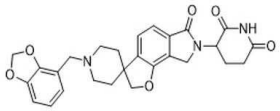
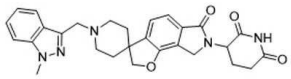
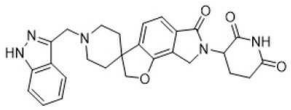
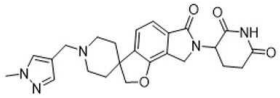
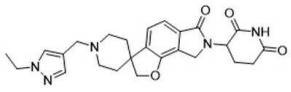
번호	구조	화합물 명칭
A205		3-(1'-(4-시클로프로필벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A206		3-(6-옥소-1'-(피리미딘-2-일메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A207		3-(1'-((2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A208		3-(6-옥소-1'-((5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-1-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A209		3-(1'-((1-벤질-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A210		4-((7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)메틸)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드
A211		3-(1'-(4-메톡시벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A212		3-(1'-(3-메톡시벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

[0277]

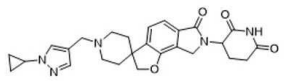
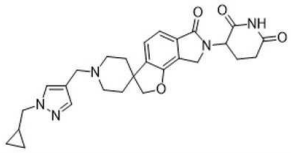
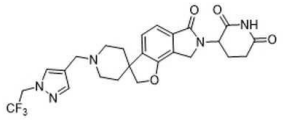
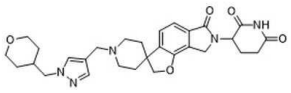
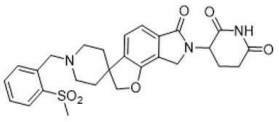
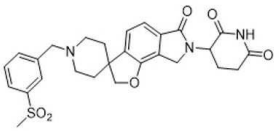
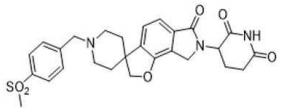
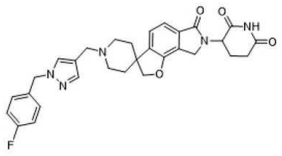
번호	구조	화합물 명칭
A213		3-(1'-(3-메틸벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A214		3-(1'-(2-클로로벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A215		3-(1'-(2-메톡시벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A216		3-(1'-(3-클로로벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A217		3-(1'-((1-메틸-1H-인다졸-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A218		3-(1'-(크로만-5-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A219		3-((7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)메틸)벤조니트릴
A220		3-(1'-((1-시클로헥실-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A221		3-(6-옥소-1'-((1-페닐-1H-피라졸-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

[0278]

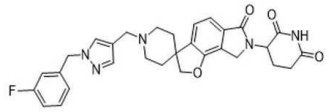
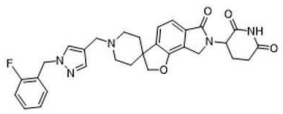
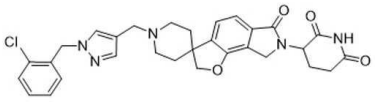
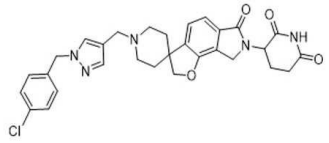
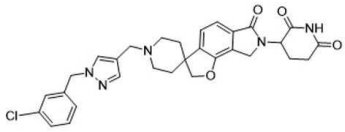
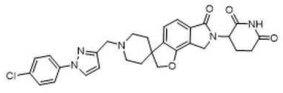
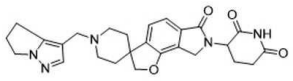
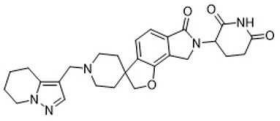
[0279]

번호	구조	화합물 명칭
A222		3-(1'-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A223		3-(1'-((5-플루오로벤조푸란-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A224		3-(1'-((2,3-디하이드로벤조푸란-7-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A225		3-(1'-(벤조[d][1,3]디옥솔-4-일메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A226		3-(1'-((1-메틸-1H-인다졸-3-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A227		3-(1'-((1H-인다졸-3-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A228		3-(1'-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A229		3-(1'-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

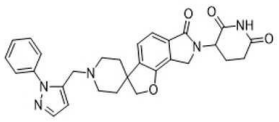
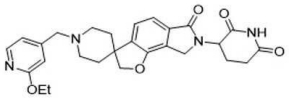
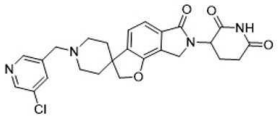
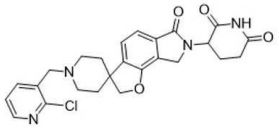
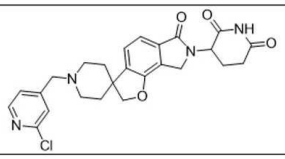
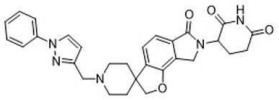
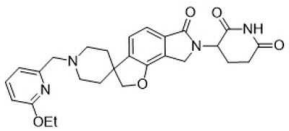
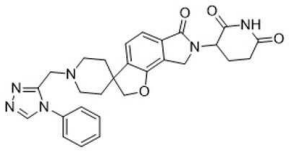
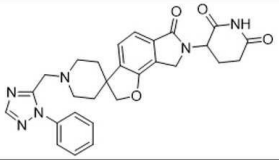
[0280]

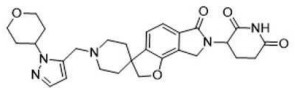
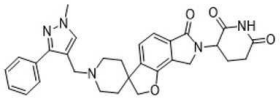
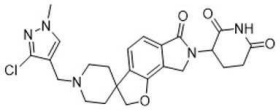
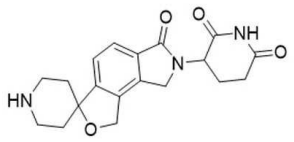
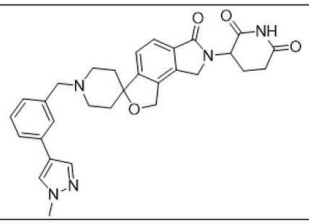
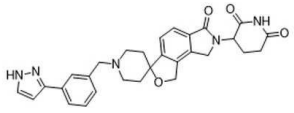
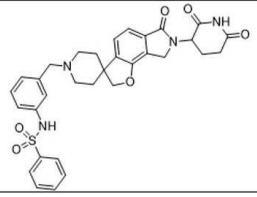
번호	구조	화합물 명칭
A230		3-(1'-((1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A231		3-(1'-((1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A232		3-(6-옥소-1'-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A233		3-(6-옥소-1'-((1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A234		3-(1'-(2-(메틸설포닐)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A235		3-(1'-(3-(메틸설포닐)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A236		3-(1'-(4-(메틸설포닐)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A237		3-(1'-((1-(4-플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

[0281]

번호	구조	화합물 명칭
A238		3-(1'-((1-(3-플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A239		3-(1'-((1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A240		3-(1'-((1-(2-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A241		3-(1'-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A242		3-(1'-((1-(3-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A243		3-(1'-((1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A244		3-(1'-((5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-3-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A245		3-(6-옥소-1'-((4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

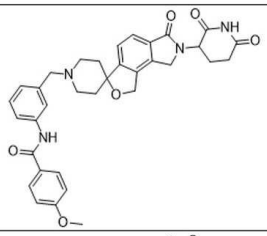
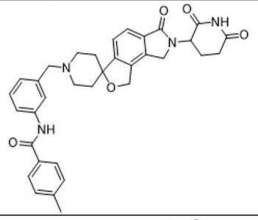
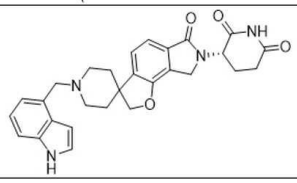
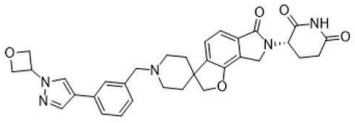
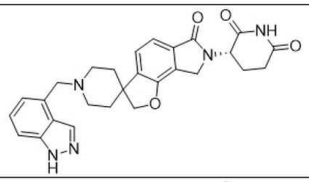
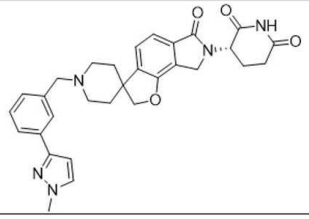
[0282]

번호	구조	화합물 명칭
A246		3-(6-옥소-1'-((1-페닐-1H-피라졸-5-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A247		3-(1'-((2-에톡시피리딘-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A248		3-(1'-((5-클로로피리딘-3-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A249		3-(1'-((2-클로로피리딘-3-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A250		3-(1'-((2-클로로피리딘-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A251		3-(6-옥소-1'-((1-페닐-1H-피라졸-3-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A252		3-(1'-((6-에톡시피리딘-2-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A253		3-(6-옥소-1'-((4-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A254		3-(6-옥소-1'-((1-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

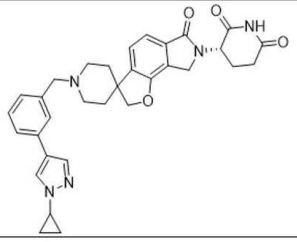
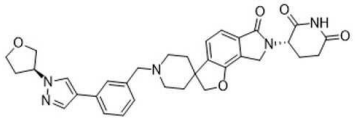
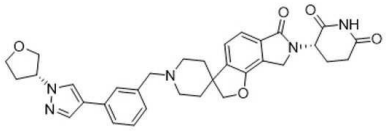
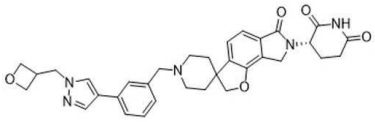
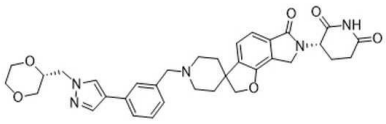
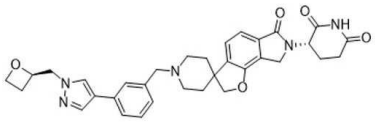
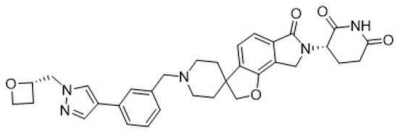
번호	구조	화합물 명칭
A255		3-(6-옥소-1'-((1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-5-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A256		3-(1'-((1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A257		3-(1'-((3-클로로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A258		3-(6-옥소-6,8-디하이드로스피로[푸로[3,4-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7(1H)-일)피페리딘-2,6-디온
A259		3-(1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로스피로[푸로[3,4-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7(1H)-일)피페리딘-2,6-디온
A260		3-(1'-(3-(1H-피라졸-3-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로스피로[푸로[3,4-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7(1H)-일)피페리딘-2,6-디온
A261		N-(3-((7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)메틸)페닐)벤젠설폰아미드

[0283]

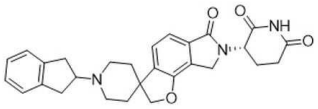
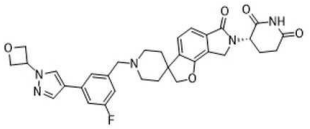
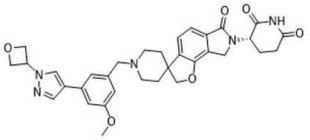
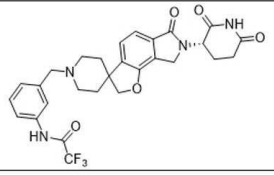
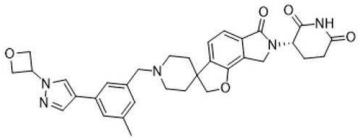
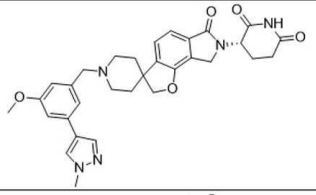
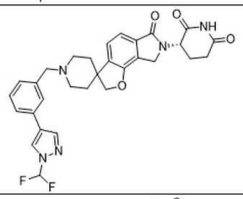
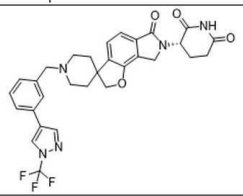
[0284]

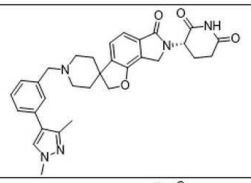
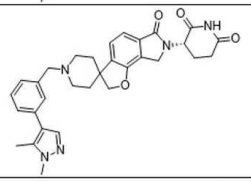
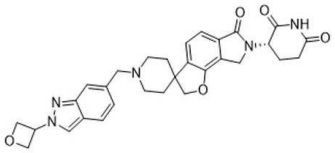
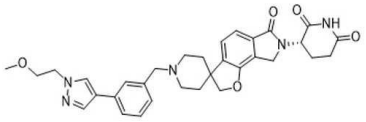
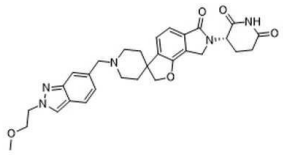
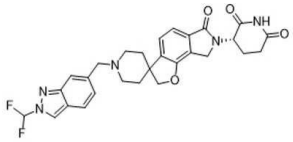
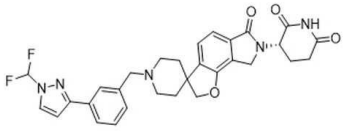
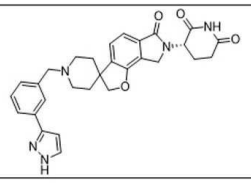
번호	구조	화합물 명칭
A262		N-(3-((7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-1,6,7,8-테트라하이드로스피로[푸로[3,4-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)메틸)페닐)-4-메톡시벤즈아미드
A263		N-(3-((7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-1,6,7,8-테트라하이드로스피로[푸로[3,4-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)메틸)페닐)-4-메틸벤즈아미드
A264		(S)-3-(1'-((1H-인돌-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A265		(S)-3-(1'-(3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A266		(S)-3-(1'-((1H-인다졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A267		(S)-3-(1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

[0285]

번호	구조	화합물 명칭
A268		(S)-3-(1'-(3-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A269		(S)-3-(6-옥소-1'-(3-(1-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A270		(S)-3-(6-옥소-1'-(3-(1-((R)-테트라하이드로푸란-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A271		(S)-3-(1'-(3-(1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A272		(S)-3-(1'-(3-(1-(((R)-1,4-디옥산-2-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A273		(S)-3-(1'-(3-(1-(((R)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A274		(S)-3-(1'-(3-(1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

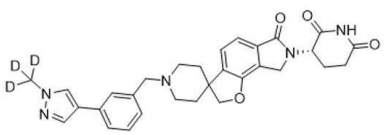
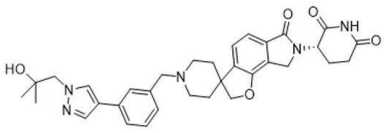
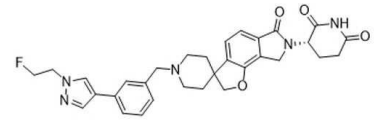
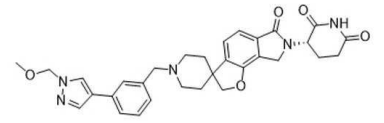
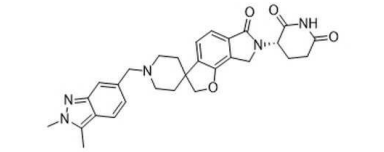
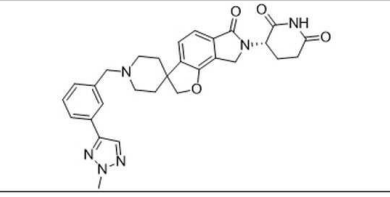
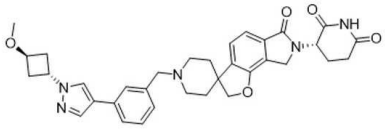
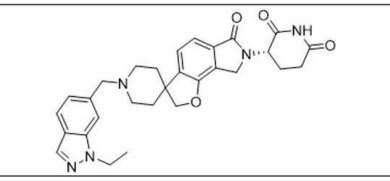
[0286]

번호	구조	화합물 명칭
A275		(S)-3-(1'-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A276		(S)-3-(1'-(3-플루오로-5-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A277		(S)-3-(1'-(3-메톡시-5-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A278		(S)-N-(3-((7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)메틸)페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드
A279		(S)-3-(1'-(3-메틸-5-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A280		(S)-3-(1'-(3-메톡시-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A281		(S)-3-(1'-(3-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A282		(S)-3-(6-옥소-1'-(3-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

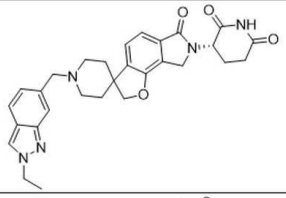
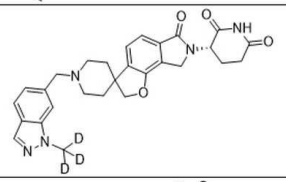
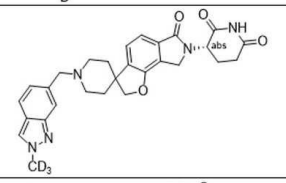
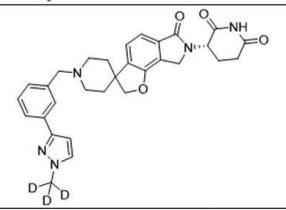
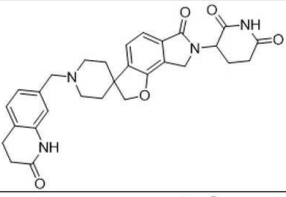
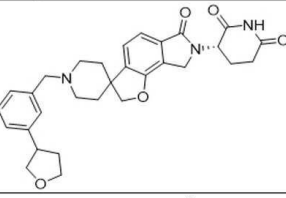
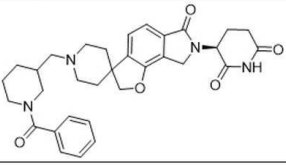
번호	구조	화합물 명칭
A283		(S)-3-(1'-(3-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A284		(S)-3-(1'-(3-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A285		(S)-3-(1'-((2-(옥세탄-3-일)-2H-인다졸-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A286		(S)-3-(1'-(3-(1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A287		(S)-3-(1'-((2-(2-메톡시에틸)-2H-인다졸-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A288		(S)-3-(1'-((2-(디플루오로메틸)-2H-인다졸-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A289		(S)-3-(1'-(3-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A290		(S)-3-(1'-(3-(1H-피라졸-3-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

[0287]

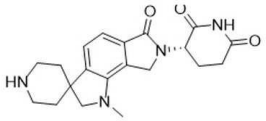
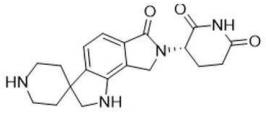
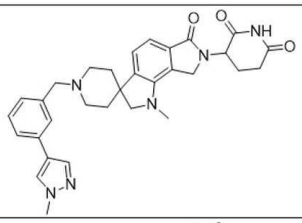
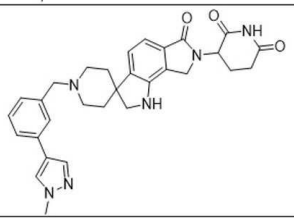
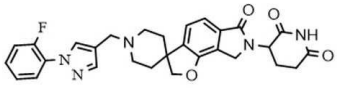
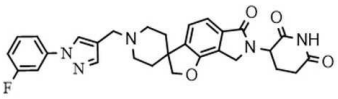
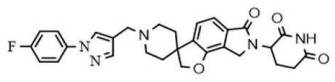
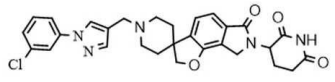
[0288]

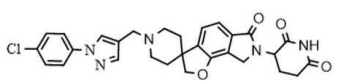
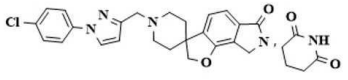
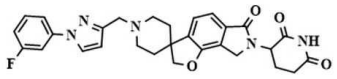
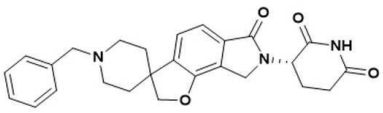
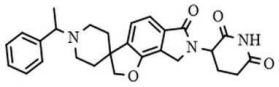
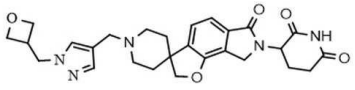
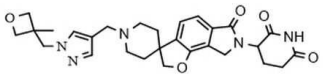
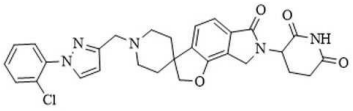
번호	구조	화합물 명칭
A291		(S)-3-(1'-(3-(1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A292		(S)-3-(1'-(3-(1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A293		(S)-3-(1'-(3-(1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A294		(S)-3-(1'-(3-(1-(메톡시메틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A295		(S)-3-(1'-((2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A296		(S)-3-(1'-(3-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A297		(S)-3-(1'-(3-(1-((1r,3r)-3-메톡시시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A298		(S)-3-(1'-((1-에틸-1H-인다졸-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

[0289]

번호	구조	화합물 명칭
A299		(S)-3-(1'-((2-에틸-2H-인다졸-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A300		(S)-3-(1'-((1-(메틸-d3)-1H-인다졸-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A301		(S)-3-(1'-((2-(메틸-d3)-2H-인다졸-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A302		(S)-3-(1'-(3-(1-(메틸-d3)-1H-피라졸-3-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A303		3-(6-옥소-1'-((2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-7-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A304		(3S)-3-(6-옥소-1'-(3-(테트라하이드로푸란-3-일)벤질)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A305		(3S)-3-(1'-((1-벤조일피페리딘-3-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

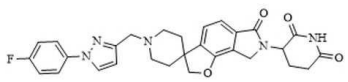
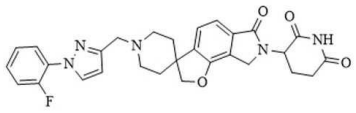
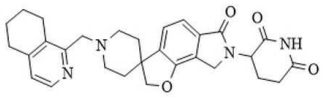
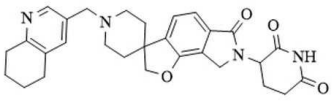
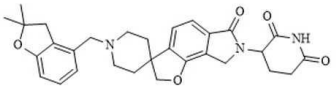
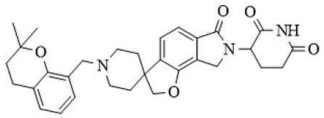
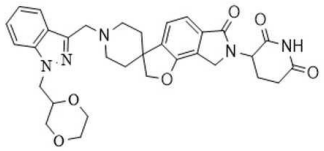
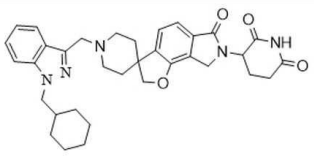
[0290]

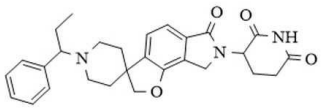
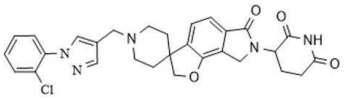
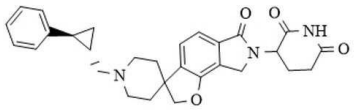
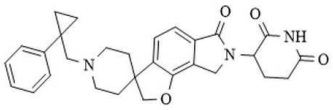
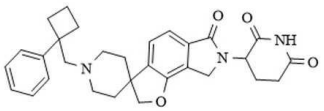
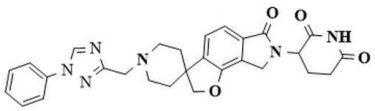
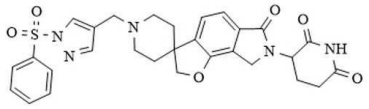
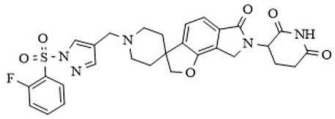
번호	구조	화합물 명칭
A306		(S)-3-(1'-메틸-6'-옥소-1',2',6',8'-테트라하이드로-7'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-7'-일)피페리딘-2,6-디온
A307		(S)-3-(6'-옥소-1',2',6',8'-테트라하이드로-7'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-7'-일)피페리딘-2,6-디온
A308		3-(1'-메틸-1-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6'-옥소-1',2',6',8'-테트라하이드로-7'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-7'-일)피페리딘-2,6-디온
A309		3-(1-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6'-옥소-1',2',6',8'-테트라하이드로-7'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-7'-일)피페리딘-2,6-디온
A310		3-(1'-((1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A311		3-(1'-((1-(3-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A312		3-(1'-((1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A313		3-(1'-((1-(3-클로로페닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

번호	구조	화합물 명칭
A314		3-(1'-((1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A315		(S)-3-(1'-((1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A316		3-(1'-((1-(3-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A317		(S)-3-(1'-벤질-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A318		3-(6-옥소-1'-(1-페닐에틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A319		3-(1'-((1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A320		3-(1'-((1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A321		3-(1'-((1-(2-클로로페닐)-1H-피라졸-3-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

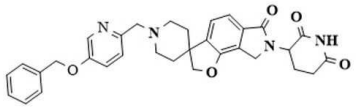
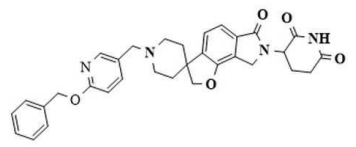
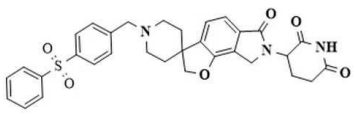
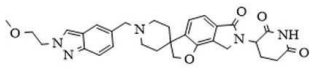
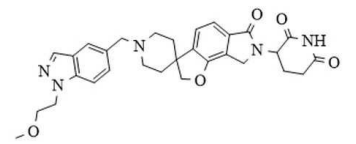
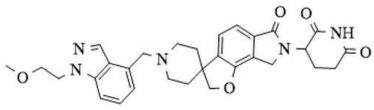
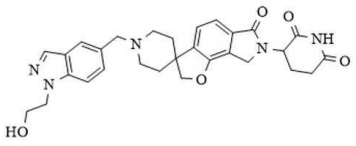
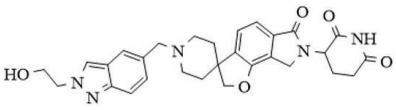
[0291]

[0292]

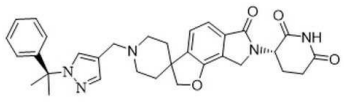
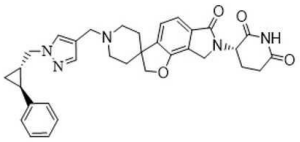
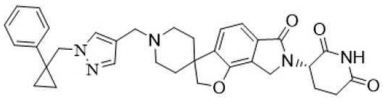
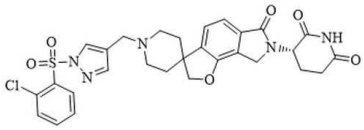
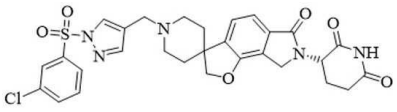
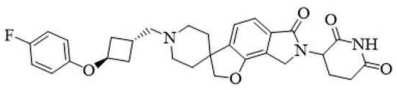
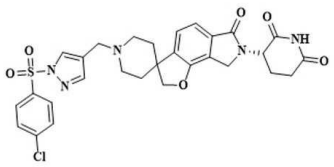
번호	구조	화합물 명칭
A322		3-(1'-((1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A323		3-(1'-((1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A324		3-(6-옥소-1'-((5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A325		3-(6-옥소-1'-((5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-3-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A326		3-(1'-((2,2-디메틸-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A327		3-(1'-((2,2-디메틸크로만-8-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A328		3-(1'-((1-((1,4-디옥산-2-일)메틸)-1H-인다졸-3-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A329		3-(1'-((1-(시클로헥실메틸)-1H-인다졸-3-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

번호	구조	화합물 명칭
A330		3-(6-옥소-1'-(1-페닐프로필)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A331		3-(1'-((1-(2-클로로페닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A332		3-(6-옥소-1'-(((1S,2S)-2-페닐시클로프로필)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A333		3-(6-옥소-1'-((1-페닐시클로프로필)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A334		3-(6-옥소-1'-((1-페닐시클로부틸)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A335		3-(6-옥소-1'-((1-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A336		3-(6-옥소-1'-((1-(페닐설포닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A337		3-(1'-((1-((2-플루오로페닐)설포닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

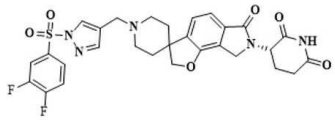
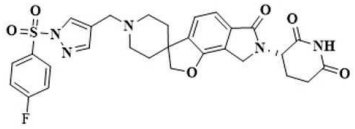
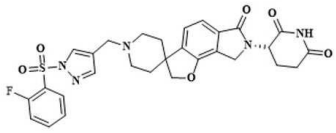
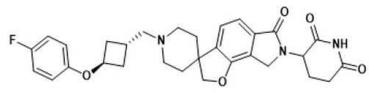
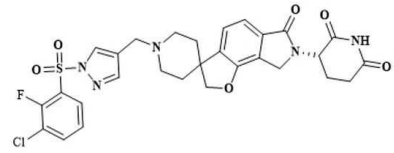
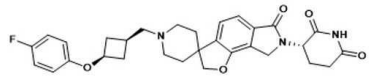
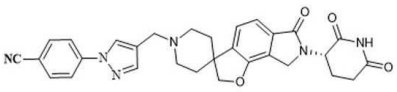
[0293]

번호	구조	화합물 명칭
A338		3-(1'-((5-(벤질옥시)피리딘-2-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A339		3-(1'-((6-(벤질옥시)피리딘-3-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A340		3-(6-옥소-1'-(4-(페닐설포닐)벤질)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A341		3-(1'-((2-(2-메톡시에틸)-2H-인다졸-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A342		3-(1'-((1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A343		3-(1'-((1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A344		3-(1'-((1-(2-하이드록시에틸)-1H-인다졸-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A345		3-(1'-((2-(2-하이드록시에틸)-2H-인다졸-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

[0294]

번호	구조	화합물 명칭
A346		(S)-3-(6-옥소-1'-((1-(2-페닐프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A347		(S)-3-(6-옥소-1'-((1-(((1S,2S)-2-페닐시클로프로필)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A348		(S)-3-(6-옥소-1'-((1-((1-페닐시클로프로필)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A349		(S)-3-(1'-((1-((2-클로로페닐)설포닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A350		(S)-3-(1'-((1-((3-클로로페닐)설포닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A351		3-(1'-(((1r,3r)-3-(4-플루오로페녹시)시클로부틸)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A352		(S)-3-(1'-((1-((4-클로로페닐)설포닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

[0295]

번호	구조	화합물 명칭
A353		(S)-3-(1'-((1-((3,4-디플루오로페닐)설포닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A354		(S)-3-(1'-((1-((4-플루오로페닐)설포닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A355		(S)-3-(1'-((1-((2-플루오로페닐)설포닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A356		3-(1'-(((1r,3r)-3-(4-플루오로페녹시)시클로부틸)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A357		(S)-3-(1'-((1-((3-클로로-2-플루오로페닐)설포닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A358		(S)-3-(1'-(((1s,3R)-3-(4-플루오로페녹시)시클로부틸)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A359		(S)-4-(4-((7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

[0296]

[0297]

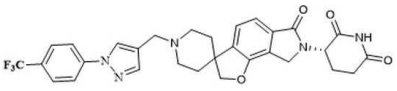
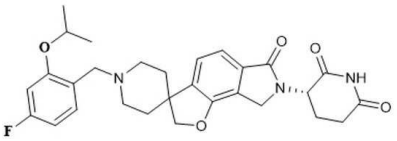
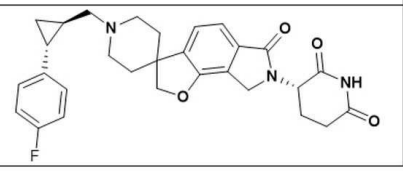
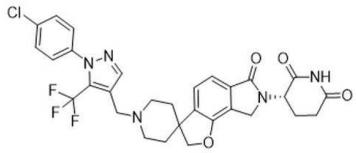
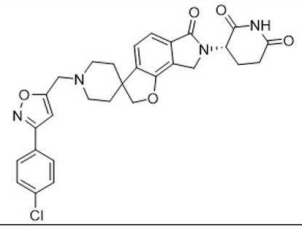
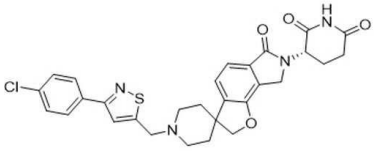
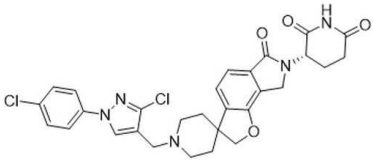
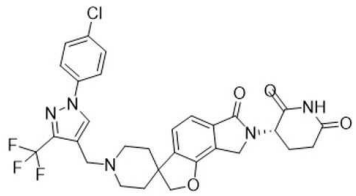
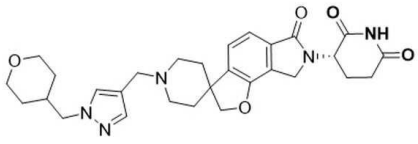
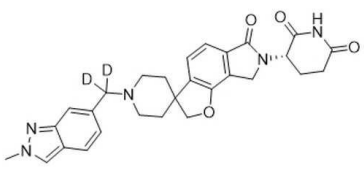
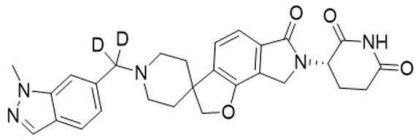
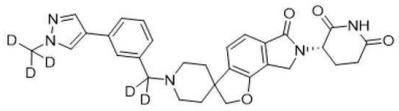
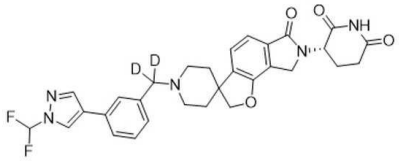
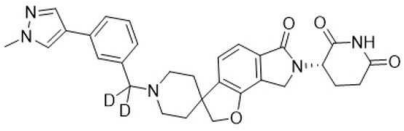
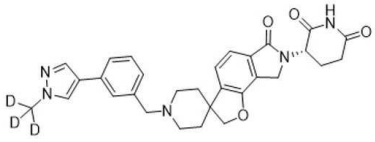
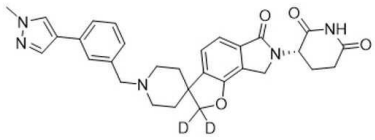
번호	구조	화합물 명칭
A360		(S)-3-(6-옥소-1'-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A361		(S)-3-(1'-(4-플루오로-2-이소프로폭시벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
A362		(S)-3-(1'-(((1R,2R)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

표 2

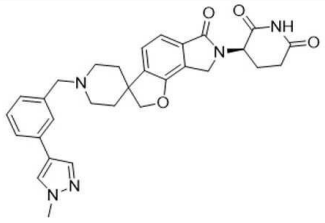
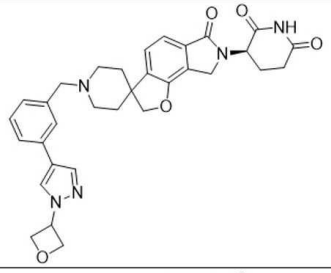
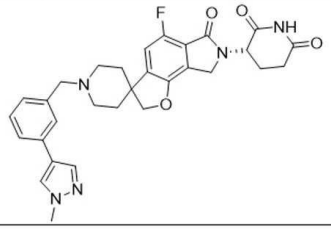
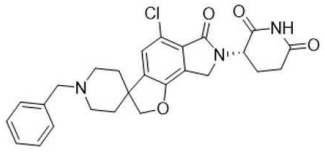
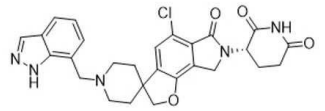
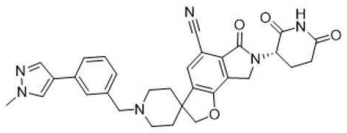
번호	구조	명칭
B1		(S)-3-(1'-((1-(4-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B2		(S)-3-(1'-((3-(4-클로로페닐)이속사졸-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B3		(S)-3-(1'-((3-(4-클로로페닐)이소티아졸-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B4		(S)-3-(1'-((3-클로로-1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B5		(S)-3-(1'-((1-(4-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B6		(S)-3-(6-옥소-1'-((1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

[0298]

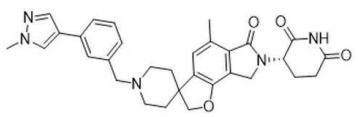
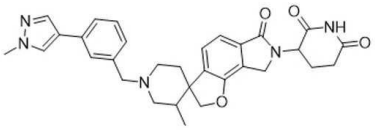
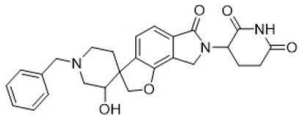
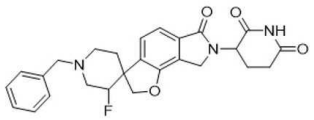
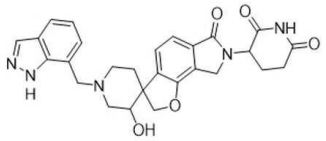
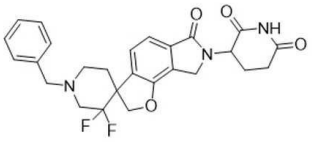
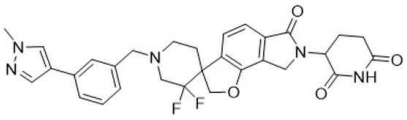
[0299]

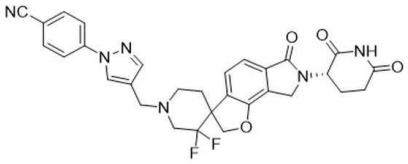
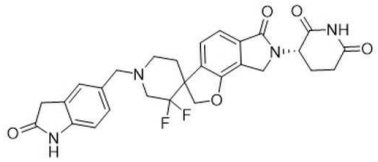
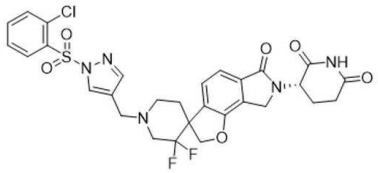
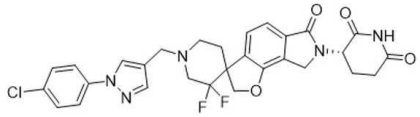
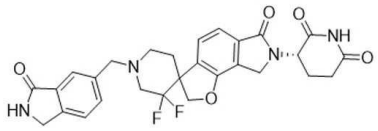
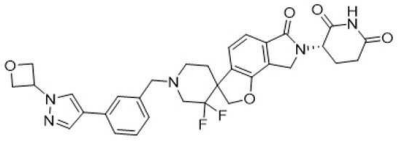
번호	구조	명칭
B7		(S)-3-(1'-((2-메틸-2H-인다졸-6-일)메틸-d2)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B8		(S)-3-(1'-((1-메틸-1H-인다졸-6-일)메틸-d2)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B9		(S)-3-(1'-((3-(1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)페닐)메틸-d2)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B10		(S)-3-(1'-((3-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)메틸-d2)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B11		(S)-3-(1'-((3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)메틸-d2)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B12		(S)-3-(1'-(3-(1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B13		(S)-3-(1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일-2,2-d2)피페리딘-2,6-디온

[0300]

번호	구조	명칭
B14		(R)-3-(1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B15		(R)-3-(1'-(3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B16		(S)-3-(5-플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B17		(S)-3-(1'-벤질-5-클로로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B18		(S)-3-(1'-((1H-인다졸-7-일)메틸)-5-클로로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B19		(S)-7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-5-카르보니트릴

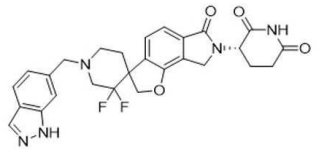
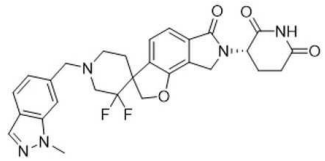
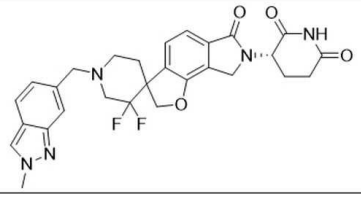
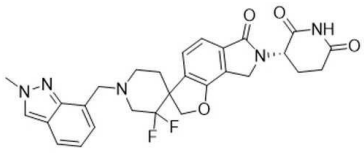
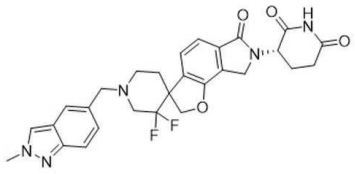
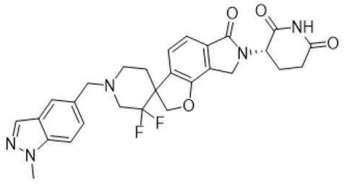
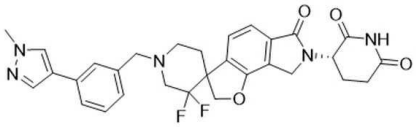
[0301]

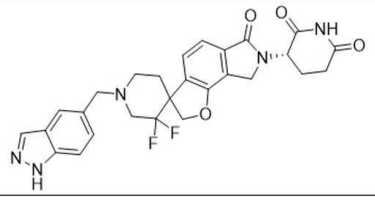
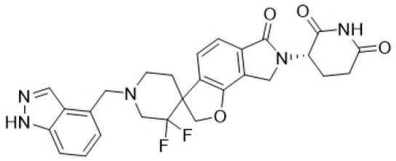
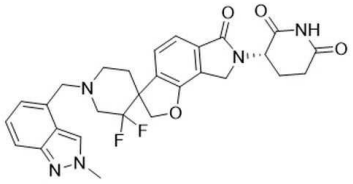
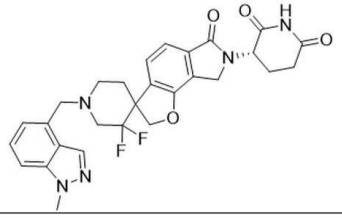
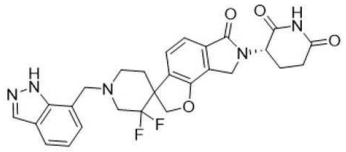
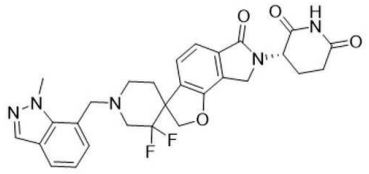
번호	구조	명칭
B20		(S)-3-(5-메틸-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B21		3-(3'-메틸-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B22		3-(1'-벤질-3'-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B23		3-(1'-벤질-3'-플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B24		3-(1'-((1H-인다졸-7-일)메틸)-3'-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B25		3-(1'-벤질-3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B26		3-(3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

번호	구조	명칭
B27		4-(4-((7-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3',3'-디플루오로-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴
B28		(3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-1'-((2-옥소인돌린-5-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B29		(3S)-3-(1'-((1-((2-클로로페닐)설포닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B30		(3S)-3-(1'-((1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B31		(3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-1'-((3-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B32		(3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

[0302]

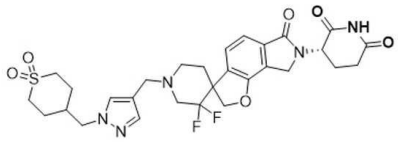
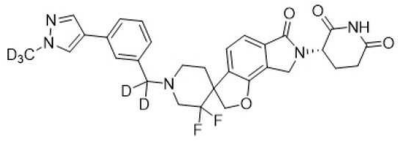
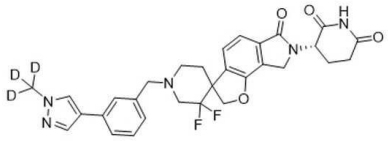
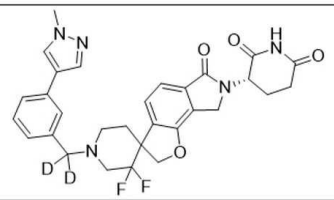
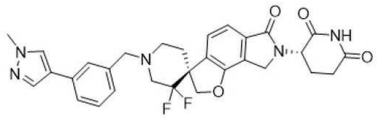
[0303]

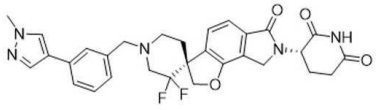
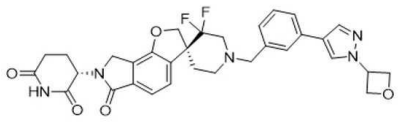
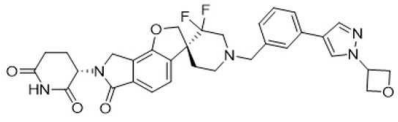
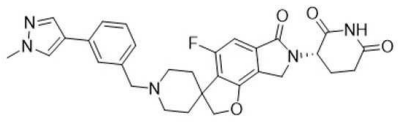
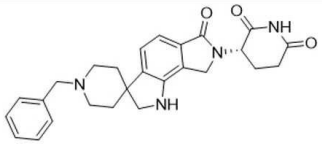
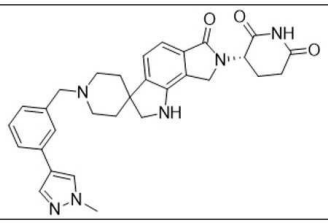
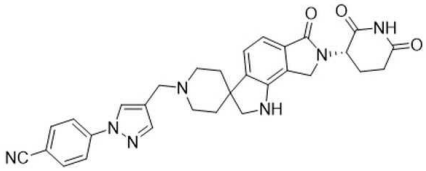
번호	구조	명칭
B33		(3S)-3-(1'-((1H-인다졸-6-일)메틸)-3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B34		(3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-((1-메틸-1H-인다졸-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B35		(3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-((2-메틸-2H-인다졸-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B36		(3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-((2-메틸-2H-인다졸-7-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B37		(3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-((2-메틸-2H-인다졸-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B38		(3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-((1-메틸-1H-인다졸-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B39		(3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

번호	구조	명칭
B40		(3S)-3-(1'-((1H-인다졸-5-일)메틸)-3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B41		(3S)-3-(1'-((1H-인다졸-4-일)메틸)-3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B42		(3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-((2-메틸-2H-인다졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B43		(3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-((1-메틸-1H-인다졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B44		(3S)-3-(1'-((1H-인다졸-7-일)메틸)-3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B45		(3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-((1-메틸-1H-인다졸-7-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

[0304]

[0305]

번호	구조	명칭
B46		(3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-1'-((1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B47		(3S)-3-(1'-((1-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B48		(3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-((3-(1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)페닐)메틸-d2)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B49		(3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B50		(3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-((3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)메틸-d2)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B51		(S)-3-((S)-3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온

번호	구조	명칭
B52		(S)-3-((R)-3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B53		(S)-3-((S)-3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B54		(S)-3-((R)-3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B55		(S)-3-(4-플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온
B56		(S)-3-(1-벤질-6'-옥소-1',2',6',8'-테트라하이드로-7'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-7'-일)피페리딘-2,6-디온
B57		(S)-3-(1-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6'-옥소-1',2',6',8'-테트라하이드로-7'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-7'-일)피페리딘-2,6-디온
B58		(S)-4-(4-((7'-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6'-옥소-1',6',7',8'-테트라하이드로-2'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-1-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

[0306]

[0307] 본 개시의 화합물은 알려진 IKZF2 분해제와 같은 알려진 화합물과 비교했을 때 유리한 특성을 가질 수 있다. 예를 들어, 본 개시의 화합물은 더 강력한 에스트로겐 수용체 활성, (예를 들어, C_{max}, T_{max}, 및/또는 AUC에 의해 측정했을 때) 더 유리한 약동학적 특성, 및/또는 다른 세포 표적(예를 들어, OATP1B1과 같은 간 세포 수송체)과의 더 적은 상호작용을 나타낼 수 있고, 따라서 개선된 안전성(예를 들어, 약물-약물 상호작용)을 나타낼 수 있다. 본 개시의 화합물의 이러한 유익한 특성은 당업계에서 일반적으로 이용 가능한 방법, 예컨대 본원에 예시된 방법에 따라 측정될 수 있다.

[0308] 이중 결합의 존재로 인해, 본 개시의 화합물은 *시스* 또는 *트랜스* 구성으로 존재하거나 Z 또는 E 구성으로 존재할 수 있다. 본 개시의 화합물의 구조 또는 화학식에 하나의 구성이 도시될 수 있지만, 본 개시는 다른 구성도 포함한다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 본 개시의 화합물 또는 식은 *시스* 또는 *트랜스* 구성으로 도시되거나 Z 또는 E 구성으로 도시될 수 있다.

[0309] 일 구현예에서, 본 개시의 화합물(예를 들어, 화학식 중 어느 하나의 화합물 또는 본원에 개시된 임의의 개별

화합물)은 약학적으로 허용 가능한 염이다. 또 다른 구현예에서, 본 개시의 화합물(예를 들어, 화학식 중 어느 하나의 화합물 또는 본원에 개시된 임의의 개별 화합물)은 용매화물이다. 또 다른 구현예에서, 본 개시의 화합물(예를 들어, 화학식 중 어느 하나의 화합물 또는 본원에 개시된 임의의 개별 화합물)은 수화물이다.

[0310] 본 개시의 세부 사항은 아래의 첨부된 본 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용에 제시되어 있다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 개시의 실시하거나 시험하는 데 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및 물질은 이제부터 기술된다. 본 개시의 다른 특징, 목적, 및 유리한 점은 본 명세서 및 청구범위로부터 명백해질 것이다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태는 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수도 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시가 속하는 당업계의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 간행물은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0311] **본원에 개시된 화합물의 형태**

[0312] *약학적으로 허용 가능한 염*

[0313] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로서 존재한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 약학적으로 허용 가능한 염을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 약학적으로 허용 가능한 염을 약학적 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다.

[0314] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 다수의 무기 또는 유기 염기, 및 무기 및 유기산 중 어느 하나와 반응하여 약학적으로 허용 가능한 염을 형성하기 위한 산성 또는 염기성 기를 갖는다. 일부 구현예에서, 이들 염은 본원에 개시된 화합물을 최종 단리하고 정제하는 동안 인시츄로 제조되거나, 유리 형태로 정제된 화합물을 적절한 산 또는 염기와 별도로 반응시키고, 이렇게 형성된 염을 단리함으로써 제조된다.

[0315] 약학적으로 허용 가능한 염의 예는 본원에 기술된 화합물을 무기질, 유기산, 또는 무기 염기와 반응시켜 제조된 염들을 포함하며, 이러한 염에는 아세트산염, 아크릴산염, 아디프산염, 알긴산염, 아스파르트산염, 벤조산염, 벤젠설폰산염, 중황산염, 중아황산염, 브롬화물, 부티르산염, 부틴-1,4-디오에이트, 캄포산염, 캄포설폰산염, 카프론산염, 카프릴산염, 클로로벤조산염, 염화물, 구연산염, 시클로펜탄프로피온산염, 데칸산염, 디글루콘산염, 인산이수소산염, 디니트로벤조에이트, 도데실황산염, 에탄설폰산염, 포름산염, 푸마르산염, 글루코헵탄논산염, 글리세로인산염, 글리콜산염, 반황산염, 헵타논산염, 헥사논산염, 헥신-1,6-디오에이트, 하이드록시벤조산염, γ-하이드록시부티르산염, 염산염, 브롬화수소산염, 하이드로요오드화물, 2-하이드록시에탄설폰산염, 요오드화물, 이소부티르산염, 젖산염, 말레산염, 말론산염, 메탄설폰산염, 만델산염, 메타인산염, 메탄설폰산염, 메톡시벤조산염, 메틸벤조산염, 일수소인산염, 1-나프탈렌설폰산염, 2-나프탈렌설폰산염, 니코틴산염, 질산염, 팔모에이트, 펙틴산염, 과황산염, 3-페닐프로피온산염, 인산염, 피크르산염, 피발산염, 프로피온산염, 피로황산염, 피로인산염, 프로피올레이트, 프탈레이트, 페닐아세트산염, 페닐부티르산염, 프로판설폰산염, 살리실산염, 숙신산염, 황산염, 아황산염, 숙신산염, 수베르산염, 세바스산염, 설폰산염, 타르타르산염, 티오시안산염, 토실산염, 운데카논산염, 및 크실렌설폰산염이 포함된다.

[0316] 또한, 본원에 기술된 화합물은 화합물의 유리 염기 형태를 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 약학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기산과 반응시킴으로써 형성된 약학적으로 허용 가능한 염으로서 제조될 수 있다: 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 메타인산, 등과 같은 무기산; 및 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, p-톨루엔설폰산, 타르타르산, 트리플루오로아세트산, 구연산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 아릴설폰산, 메탄술폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠술폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-메틸바이시클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복시산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카르복시산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 삼차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 및 뮤콘산과 같은 유기산.

[0317] 일부 구현예에서, 유리산기를 포함하는 본원에 기술된 화합물을 약학적으로 허용 가능한 금속 양이온의 수산화물, 탄산염, 중탄산염, 또는 황산염과 같은 적절한 염기와, 암모니아와, 또는 약학적으로 허용 가능한 유기 일차, 이차, 삼차, 또는 사차 아민과 반응시킨다. 대표적인 염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 염 등과 같은 알칼리 또는 알칼리 토염을 포함한다. 염기의 예시적인 예는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화콜린, 탄산나트륨, $N^{+}(C_{1-4}$ 알킬$)_4$ 등을 포함한다.

[0318] 염기 부가 염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다. 본원에 기술된 화합물은 이들이 함유하는 임의의 염기성 질소 함유 기의 사차화도 포함한다는 것을 이해해야 한다. 일부 구현예에서, 수용성 또는 유용성 또는 분산성 생성물은 이러한 사차화에 의해 수득된다.

[0319] *용매화물*

[0320] 유기 화학 분야의 당업자는, 많은 유기 화합물이 이들 화합물이 반응하거나 이들이 침전되거나 결정화되는 용매와 복합체를 형성할 수 있음을 이해할 것이다. 이들 복합체는 "용매화물"로서 알려져 있다. 예를 들어, 물과의 복합체는 "수화물"로서 알려져 있다. 용매화물은 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0321] 유기 화학 분야의 당업자는, 많은 유기 화합물이 둘 이상의 결정질 형태로 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 결정질 형태는 용매화물마다 다를 수 있다. 따라서, 모든 결정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 용매화물이 고려되고 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0322] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 용매화물로서 존재한다. 본 개시는 이러한 용매화물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시는 이러한 용매화물을 약학적 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

[0323] 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매, 예컨대 물, 에탄올 등을 함유한다. 용매가 물일 때 수화물이 형성되거나, 용매가 알코올일 때 알코올레이트가 형성된다. 본원에 기술된 화합물의 용매화물은 본원에 기술된 프로세스 동안 편리하게 제조되거나 형성될 수 있다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 용매화되지 않은 형태뿐만 아니라 용매화된 형태로도 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본원에 제공된 화합물 및 방법의 목적을 위해 용매화되지 않은 형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0324] *이성질체/입체이성질체*

[0325] 동일한 분자식을 갖지만 원자의 결합 성질 또는 서열 또는 공간 내 원자 배열이 상이한 화합물도 "이성질체"로 지칭되는 것으로 이해되어야 한다. 공간 내 원자의 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 지칭된다.

[0326] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 기하학적 이성질체로서 존재한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 갖는다. 본원에 개시된 화합물은 시스, 트랜스, 합성, 항, 반대(*entgegen*, E), 및 공동(*zusammen*, Z) 이성질체 모두를 비롯하여 이들의 상응하는 혼합물도 포함한다. 본원에 개시된 화합물의 모든 기하학적 형태가 고려되고 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0327] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가지며, 각각의 중심은 R 구성 또는 S 구성으로 존재한다. 본원에 개시된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 및 에피머 형태뿐만 아니라 이들의 상응하는 혼합물도 포함한다. 본원에 개시된 화합물의 모든 부분입체이성질체, 거울상 이성질체, 및 에피머 형태가 고려되고 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0328] 본원에 제공된 화합물 및 방법의 추가 구현예에서, 단일 제조 단계, 조합, 또는 상호 변환으로부터 생성된 거울상 이성질체 및/또는 부분 입체이성질체의 혼합물은 본원에 기술된 응용예에 유용하다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학적으로 활성인 분해제와 반응시켜 한 쌍의 부분 입체이성질체 화합물을 형성하고, 부분 입체이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써 이들의 개별 입체이성질체로서 제조된다. 일부 구현예에서, 해리성 복합체가 바람직하다. 일부 구현예에서, 부분 입체이성질체는 구별되는 물리적 특성(예를 들어, 융점, 비등점, 용해도, 반응성 등)을 가지며, 이들 불일치를 이용하여 분리된다. 일부 구현예에서, 부분 입체이성질체는 키랄 크로마토그래피에 의해 분리되거나, 바람직하게는 용해도의 차이에 기초한 분리/분해 기술에 의해 분리된다. 일부 구현예에서, 이어서 광학적으로 순수한 거울상 이성질체는 분해제와 함께 회수된다.

[0329] *호변이성질체*

[0330] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 호변이성질체로서 존재한다. 본원에 기술된 화합물은 본원에 기술된 화학식 내의 모든 가능한 호변이성질체를 포함한다.

[0331] 호변이성질체는, 수소 원자의 이동에 의해 상호 변환이 가능하고 단일 결합과 인접한 이중 결합의 전환이 수반되는 화합물이다. 호변이성질체화가 가능한 결합 배열에서, 호변이성질체의 화학적 평형이 존재하게 된다. 본원에 개시된 화합물의 모든 호변이성질체 형태가 고려되고 본 발명의 범주 내에 포함된다. 호변이성질체의 정확한

비율은 온도, 용매, 및 pH를 포함하는 여러 인자에 따라 달라진다.

[0332] **약학적 조성물**

[0333] 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 순수한 화학물질로서 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 선택된 투여 경로 및, 예를 들어 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))에 기술된 것과 같은 표준 약학적 관행에 기초하여 선택된 약학적으로 적합하거나 허용 가능한 담체(본원에서는 약학적으로 적합한 (또는 허용 가능한) 부형제, 생리적으로 적합한 (또는 허용 가능한) 부형제, 또는 생리적으로 적합한 (또는 허용 가능한) 담체로도 지칭됨)와 조합된다.

[0334] 따라서, 본 개시는 본원에 기술된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0335] 소정의 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은, 예를 들어 합성 방법의 단계 중 하나 이상에서 생성되는 미반응 중간체 또는 합성 부산물과 같은 다른 유기 소분자를 약 5% 미만, 약 1% 미만, 또는 약 0.1% 미만으로 함유한다는 점에서 실질적으로 순수하다.

[0336] 약학적 조성물은 치료 (또는 예방) 대상 질환에 적절한 방식으로 투여된다. 적절한 투여량 및 적절한 투여 지속 기간 및 빈도는 환자의 상태, 환자의 질환의 유형 및 중증도, 활성 성분의 특정 형태, 및 투여 방법과 같은 인자에 의해 결정될 것이다. 일반적으로, 적절한 투여량 및 치료 요법은 치료적 이익 및/또는 예방적 이익(예를 들어, 보다 빈번한 완전 관해 또는 부분 관해, 또는 더 긴 무질환 생존 및/또는 전체 생존, 또는 증상 중증도의 감소와 같은 개선된 임상 결과)을 제공하기에 충분한 양으로 조성물(들)을 제공한다. 최적의 투여량은 일반적으로 실험 모델 및/또는 임상 시험을 사용하여 결정된다. 최적의 투여량은 환자의 체질량, 체중, 또는 혈액량에 따라 달라진다.

[0337] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구, 국소(구강 및 설하 포함), 직장, 질, 경피, 비경구, 폐내, 피내, 경막내 및 경막외, 및 비강내 투여용으로 제형화된다. 비경구 투여는 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내, 또는 피하 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 정맥내 주사, 경구 투여, 흡입, 비강 투여, 국소 투여, 또는 안과 투여용으로 제형화된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 정맥내 주사용으로 제형화된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 정제, 알약, 캡슐, 액체, 흡입제, 비강 분무 용액, 좌제, 현탁액, 겔, 콜로이드, 분산액, 현탁액, 용액, 유화액, 연고, 로션, 점안액, 또는 귀물약(ear drop)으로서 제형화된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 정제로서 제형화된다.

[0338] ***동위원소 종***

[0339] 일부 양태에서, 본 개시는 본원에 개시된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체(예: 동위원소 표지된 화합물)인 화합물을 제공한다.

[0340] 일부 구현예에서, 화합물은 표 1 또는 표 2에 기술된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0341] 일부 구현예에서, 화합물은 표 1 또는 표 2에 기술된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체이다.

[0342] 일부 구현예에서, 화합물은 표 1에 기술된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0343] 일부 구현예에서, 화합물은 표 1에 기술된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체이다.

[0344] 일부 구현예에서, 화합물은 표 2에 기술된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0345] 일부 구현예에서, 화합물은 표 2에 기술된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체이다.

[0346] 동위원소 유도체는 당업계에서 인지된 다양한 기술 중 어느 하나를 사용하여 제조될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 동위원소 유도체는 일반적으로, 동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지되지 않은 시약으로 치환함으로써, 본원에 기술된 반응식 및/또는 실시예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0347] 일부 구현예에서, 동위원소 유도체는 중수소 표지된 화합물이다.

[0348] 일부 구현예에서, 동위원소 유도체는 본원에 개시된 화학식의 화합물 중 어느 하나의 중수소 표지된

화합물이다.

[0349] 일부 구현예에서, 화합물은 표 1 또는 표 2에 기술된 화합물 중 어느 하나의 중수소 표지된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0350] 일부 구현예에서, 화합물은 표 1 또는 표 2에 기술된 화합물 중 어느 하나의 중수소 표지된 화합물이다.

[0351] 일부 구현예에서, 화합물은 표 1에 기술된 화합물 중 어느 하나의 중수소 표지된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0352] 일부 구현예에서, 화합물은 표 1에 기술된 화합물 중 어느 하나의 중수소 표지된 화합물이다.

[0353] 일부 구현예에서, 화합물은 표 2에 기술된 화합물 중 어느 하나의 중수소 표지된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0354] 일부 구현예에서, 화합물은 표 2에 기술된 화합물 중 어느 하나의 중수소 표지된 화합물이다.

[0355] 중수소 표지된 화합물은 0.015%인 중수소의 천연 풍부도보다 실질적으로 큰 중수소의 풍부도를 갖는 중수소 원자를 포함하는 것으로 이해된다.

[0356] 일부 구현예에서, 중수소 표지된 화합물은 각각의 중수소 원자에 대해 적어도 3500(각 중수소 원자에 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000(60% 중수소 혼입), 적어도 4500(67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000(75% 중수소), 적어도 5500(82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000(90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3(95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7(97% 중수소 혼입), 적어도 6600(99% 중수소 혼입), 또는 적어도 6633.3(99.5% 중수소 혼입)의 중수소 농축 인자를 갖는다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “중수소 농축 인자”는 중수소 풍부도와 중수소의 천연 풍부도 간의 비율을 의미한다.

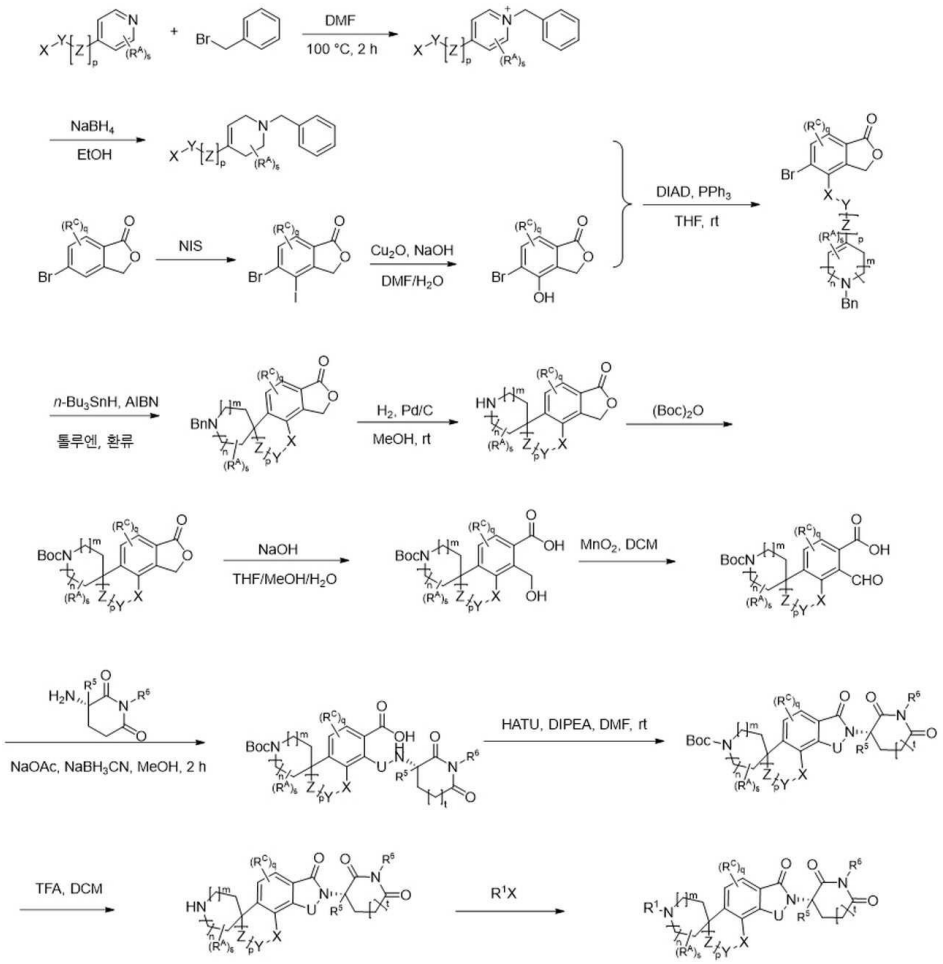
[0357] 중수소 표지된 화합물은 당업계에서 인지된 다양한 기술 중 어느 하나를 사용하여 제조될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 중수소 표지된 화합물은 일반적으로, 중수소 표지된 시약을 중수소 표지되지 않은 시약으로 치환함으로써, 본원에 기술된 반응식 및/또는 실시예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0358] 전술한 중수소 원자(들)를 함유하는 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 본 개시의 범주에 포함된다. 또한, 중수소(즉, ^{2}H)와의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어, 생체 내 반감기 증가 또는 필요한 투여량 감소에 기인하는 소정의 치료적 이점을 제공할 수 있다.

[0359] **화합물의 제조 및 특성 분석**

[0360] 본 개시의 화합물은 유기 합성 분야의 당업자에게 잘 알려진 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 예시로서, 본 개시의 화합물은 합성 유기 화학 업계에 알려진 합성 방법, 또는 당업자가 이해할 수 있는 이의 변형과 함께, 후술하는 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 본 개시의 화합물(즉, 본 출원의 화합물(예를 들어, 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물 또는 임의의 개별 화합물))은 아래의 일반적인 합성 반응식뿐만 아니라 본원에(예를 들어, 실시예에) 기술된 실시예, 반응식, 절차, 및/또는 합성에 개략된 단계에 따라 합성될 수 있다.

[0361] *일반 합성 반응식*



[0362]

[0363] 당업자는 본 개시의 화합물(예를 들어, 화학식 중 어느 하나의 화합물 또는 본원에 개시된 임의의 개별 화합물)에 입체 중심이 존재하는지 여부를 인식할 것이다. 따라서, 본 개시는 (합성에 명시되지 않은 한) 가능한 입체이성질체 둘 다를 포함하고, 라세미 화합물뿐만 아니라 개별 거울상 이성질체 및/또는 부분 입체이성질체도 포함한다. 화합물이 단일 거울상 이성질체 또는 부분 입체이성질체로서 바람직한 경우, 이는 입체 특이적 합성에 의해 또는 최종 생성물 또는 임의의 편리한 중간체의 분해에 의해 수득될 수 있다. 최종 생성물, 중간체, 또는 출발 물질의 분해는 당업계에 알려진 임의의 적절한 방법에 의해 영향을 받을 수 있다. 예를 들어, 문헌["Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)]을 참조한다.

[0364] 본원에 기술된 반응에 사용된 화합물은 상업적으로 이용 가능한 화학물질 및/또는 화학 문헌에 기술된 화합물로부터 시작하여, 당업자에게 알려진 유기 합성 기술에 따라 만들어진다. “상업적으로 이용 가능한 화학물질”은 Acros Organics(Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical(Milwaukee, WI, Sigma Chemical 및 Fluka 포함), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH, Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chem Service Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD), 및 Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA)를 포함하는 표준 상업적 공급원으로부터 입수한다.

[0365] 본원에 기술된 화합물을 제조하는 데 유용한 반응물의 합성을 상세히 기술하거나, 제조를 기술하는 논문에 대한

참조를 제공하는 적절한 참조 도서와 논문은, 예를 들어 문헌[“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York]; 문헌[S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983]; 문헌[H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972]; 문헌[T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992]; 문헌[J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992]을 포함한다. 본원에 기술된 화합물을 제조하는 데 유용한 반응물의 합성을 상세히 기술하거나, 제조를 기술하는 논문에 대한 참조를 제공하는 추가적인 적절한 참조 도서와 논문은, 예를 들어 문헌[Fuhrhop, J. and Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5]; 문헌[Hoffman, R.V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5]; 문헌[Larock, R. C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4]; 문헌[March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2]; 문헌[Otera, J. (editor) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1]; 문헌[Patai, S. “Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups” (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9]; 문헌[Solomons, T. W. G. “Organic Chemistry” 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0]; 문헌[Stowell, J.C., “Intermediate Organic Chemistry” 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2]; 문헌[“Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia” (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes]; 문헌[“Organic Reactions” (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes]; 및 문헌[“Chemistry of Functional Groups” John Wiley & Sons, in 73 volumes]을 포함한다.

[0366] 특이적이고 유사한 반응물은 임의로, 대부분의 공공 및 대학 라이브러리뿐만 아니라 온라인을 통해서도 이용 가능한, 미국 화학회(American Chemical Society)의 케미컬 애브스트랙트 서비스(Chemical Abstract Service)에 의해 제조된 알려진 화학물질의 색인을 통해 식별된다. 알려져 있지만 카탈로그에서 상업적으로 이용할 수 없는 화학물질은 임의로, 다수의 표준 화학물질 공급 연구실(예를 들어, 위에 열거된 것들)이 맞춤형 합성 서비스를 제공하는 맞춤형 화학물질 합성 합성 연구실에 의해 제조된다. 본원에 기술된 화합물의 약학적 염의 제조 및 선택에 대해서는 문헌[P. H. Stahl & C. G. Wermuth “Handbook of Pharmaceutical Salts”, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002]을 참조한다.

[0367] ***분석 방법, 물질, 및 기기***

[0368] 달리 언급되지 않는 한, 시약 및 용매는 상업적 공급업체로부터 입수한 그대로 사용하였다. 양성자 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼은 Bruker 또는 Varian 분광계 중 어느 하나를 이용해 400 MHz에서 얻었다. 스펙트럼은 ppm(δ)으로 주어지고, 커플링 상수 J는 헤르츠로 보고된다. 테트라메틸실란(TMS)을 내부 표준으로서 사용하였다. 액체 크로마토그래피-질량 분광분석(LC/MS)은 SHIMADZU LCMS-2020EV 또는 Agilent 1260-6125B LCMS를 사용하여 수집하였다. 순도 및 저 해상도 질량 스펙트럼 데이터는 Agilent 1260-6125B LCMS 시스템(다이오드 어레이 검출기, 및 Agilent G6125BA 질량 분광계가 구비됨)을 사용하거나 Waters Acquity UPLC 시스템(다이오드 어레이 검출기, 및 Waters 3100 질량 검출기가 구비됨)을 사용하여 측정하였다. 순도는 UV 파장 214 nm, 220 nm, 254 nm 및 ESI를 특징으로 하였다. 컬럼: 포로쉘 120 EC-C18 2.7 μm 4.6 X 100 mm; 유속 0.8 mL/분; 용매 A(100/0.1 물/포름산), 용매 B(100 아세토니트릴); 구배: 0.3분까지 5% B 유지, 0.3 내지 2분 동안 5~95% B, 4.8분까지 95% B 유지, 4.8 내지 504분 동안 95~5% B,이어서 6.5분까지 5% B 유지. 또는 컬럼: Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm 2.1 X 50 mm; 유속 0.5 mL/분; 용매 A (0.1% 포름산이 포함된 물), 용매 B (아세토니트릴); 구배: 0.2분 동안 5% B 유지, 0.2 내지 2.0분 동안 5~95% B, 3.1분까지 95% B 유지, 이어서 3.5분까지 5% B.

[0369] ***예시적인 생물학적 검정***

[0370] 본 개시의 화합물의 생물학적 활성은 당업계에 알려진 방법 및 검정으로 평가될 수 있다.

[0371] *예시적인 세레블론 결합 검정*

[0372] 세레블론(CRBN)에 대한 결합은 세레블론 결합 키트(Cisbio, #64BDCRBNPEG)를 제조사의 지침에 따라 사용하여 결정된다. 간략하게, 연속 희석된 화합물을 GST-태그된 야생형 인간 CRBN 단백질, XL665-표지된 탈리도마이드, 및 GST 항체로 표지된 유로퓸 크립테이트(Europium Cryptate)와 함께 인큐베이션한다. 시간 분해 형광 공명 에너지 전달(TR-FRET) 측정은, 예를 들어 MARS 데이터 분석 소프트웨어(BMG Labtech)로 얻는다. 판독치를 대조군(0.5

%)에 대해 정규화하고, 예를 들어 GraphPad Prism 8 소프트웨어를 사용하여 비선형 회귀(가변 기울기를 갖는 4개의 파라미터 S자형 피팅) 분석에 의해 IC_{50}을 계산한다.

[0373] *예시적인 면역블로팅*

[0374] 세포를 37℃에서 및 5% CO_2의 대기 하에 10% FBS가 포함된 적절한 배양 배지에 유지시킨다.

[0375] 세포를 용해시키고, SDS-PAGE에 의해 분해하고, PVDF 막(Millipore)에 옮긴다. 막은, 예를 들어 Odyssey TBS 차단제 완충액(LI-COR)을 사용하여 차단한다. 예를 들어, IRDye 680RD 및 800CW 염료-표지된 이차 항체를 사용한다. 세척된 막을, 예를 들어 Odyssey CLx 이미저(LI-COR)를 사용하여 스캔한다. 웨스턴 블롯 신호 전달의 강도는 Odyssey 소프트웨어를 사용하여 정량화한다. 사용된 일차 항체는 다음을 포함한다: 헬리오스(D8W4X) XP® 토끼 mAb(Cell Signaling Technology, #42427), 및 GAPDH 마우스 단클론 항체(Santa Cruz Biotechnology, sc-47724).

[0376] *예시적인 IKZF2 HiBiT 검정*

[0377] IKZF2 단백질의 분해는 Jurkat-IKZF2-HiBiT(Promega) 세포주를 사용하여 IKZF2 HiBiT 검정에 의해 결정한다. 간략하게, 세포를 배양 배지에 시딩한다. 화합물을 배양 배지에서 연속 희석하고, 희석된 화합물의 소정량을 플레이트의 적절한 웰에 첨가한다. 화합물을 첨가한 후, 세포를 인큐베이션한다. 치료 종료 후, Nano-Glo HiBiT 용해 검출 시약(Promega)을 각 웰에 첨가한 다음, 플레이트를 소정의 기간 동안 실온에서 인큐베이션한다. 발광 신호는 CALRIOstar 플레이트 판독기(BMG Labtech)를 사용하여 측정한다. 판독치를 DMSO-처리된 세포에 대해 정규화하고, IC_{50}을 GraphPad Prism 8 소프트웨어를 사용하여 비선형 회귀(가변 기울기, 최소 제곱 피팅, 및 제약 없음으로 피팅된 4개 파라미터의 S자형) 분석에 의해 계산한다.

[0378] **사용 방법**

[0379] 소정의 양태에서, 본 개시는 대상체에서 IKZF2 단백질을 분해하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0380] 소정의 양태에서, 본 개시는 대상체에서 IKZF2 단백질을 분해하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서 본원에 개시된 화합물의 용도를 제공한다.

[0381] 소정의 양태에서, 본 개시는 대상체에서 IKZF2 단백질을 분해하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물을 제공한다.

[0382] 소정의 양태에서, 본 개시는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물을 (예를 들어 치료적 유효량으로) 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0383] 소정의 양태에서, 본 개시는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물을 (예를 들어 치료적 유효량으로) 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0384] 소정의 양태에서, 본 개시는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서 본원에 개시된 화합물의 용도를 제공한다.

[0385] 소정의 양태에서, 본 개시는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서 본원에 개시된 화합물의 용도를 제공한다.

[0386] 소정의 양태에서, 본 개시는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물을 제공한다.

[0387] 소정의 양태에서, 본 개시는 질환 또는 장애를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물을 제공한다.

[0388] 소정의 구현예에서, 질환 또는 장애는 IKZF2-매개 질환 또는 장애이다.

[0389] 소정의 구현예에서, 질환 또는 장애는 암이다.

[0390] 소정의 구현예에서, 암은 표 A의 암 중 하나 이상을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[표 A]

부신암	세엽 세포 암종	청신경종	말단 흑자 흑색종
선단한선종	급성 호산구성 백혈병	급성 적혈구성 백혈병	급성 림프구성 백혈병
급성 거대모구성 백혈병	급성 단핵구성 백혈병	급성 전골수성 백혈병	선암종
샘낭암종	선종	선종모양 치원성 종양	선편평상피세포 암종
지방 조직 신생물	부신피질 암종	성인 T 세포 백혈병/림프종	공격성 NK-세포 백혈병
AIDS-관련 림프종	포상 횡문근육종	포상 연부 육종	법랑아세포 섬유종
역형성 큰세포 림프종	역형성 갑상선암	혈관면역모구 T-세포 림프종	혈관근지방종
혈관 육종	성상세포종	비정형 기형 횡문근 종양	B-세포 만성 림프구성 백혈병
B-세포 전림프구성 백혈병	B-세포 림프종	기저 세포 암종	담도암
방광암	모세포종	골암	브레너 종양
갈색 종양	버킷 림프종	유방암	뇌암
암종	상피내암	암육종	연골 종양
백악질종	골수성 육종	연골종	척삭종
융모막 암종	맥락얼기 유두종	신장의 투명 세포 육종	두개인두종
피부 T-세포 림프종	자궁경부암	대장암	Degos 병
결합조직성 소원형 세포 종양	미만성 거대 B-세포 림프종	배아형성장애 신경상피종	미분화세포종
배아성 암종	내분비샘 신생물	내배엽동 종양	장병증관련 T-세포 림프종

[0391]

식도암	태아내 태아	섬유종	섬유육종
여포성 림프종	여포성 갑상선암	신경절신경종	위장관암
생식 세포 종양	임신융모막 암종	거대 세포 섬유모세포종	뼈의 거대 세포 종양
신경교 종양	다형성 교아종	신경교종	대뇌 신경교종증
글루카곤종	생식아세포종	과립막 세포 종양	음양모세포종
담낭암	위암	모양세포성 백혈병	혈관모 세포종
두경부암	혈관주위세포종	혈액암	간모세포종
간비장 T-세포 림프종	호지킨 림프종	비호지킨 림프종	침윤성 소엽암종
장암	신장암	후두암	악성 흑색점
치사 정중선 암종	백혈병	라이디히 세포 종양	지방육종
폐암	림프관종	림프관 육종	림프상피종
림프종	급성 림프구성 백혈병	급성 골수성 백혈병	만성 림프구성 백혈병
간암	소세포 폐암	비소세포 폐암	MALT 림프종
악성 섬유 조직구종	악성 말초 신경초종	악성 트리톤 종양	외투 세포 림프종
변연부 B-세포 림프종	비만 세포 백혈병	종격동 생식세포종	유방 수질암종
갑상선 수질암	수모세포종	흑색종	수막종
메르켈 세포암	중피종	전이성 요로상피암	혼합성 뮬러리안 종양
점액 종양	다발성 골수종	근육 조직 신생물	균상 식육종
점액성 지방육종	점액종	점액육종	비인두암종
신경초종	신경아세포종	신경섬유종	신경종
결절성 흑색종	안구암	희소돌기성상세포종	희소돌기아교세포종
호산성과립세포종	시신경초 수막종	시신경 종양	구강암
골육종	난소암	팬코스트 종양	유두 갑상선암

[0392]

부신경절종	송과체모세포종	송과체종	뇌하수체세포종
뇌하수체선종	뇌하수체 종양	형질세포종	다배아종
전구체 T-림프모구성 림프종	원발성 중추신경계 림프종	원발성 삼출액 림프종	원발성 복막암
전립선암	췌장암	인두암	복막가성 점액종
신세포 암종	신장 수질 암종	망막아종	횡문근종
횡문근육종	릭터 형질전환	직장암	육종
신경초종증	정상피종	세르톨리 세포 종양	성기삭-성선 간질종양
반지 세포 암종	피부암	작은 푸른 원형 세포 종양	소세포 암종
연조직 육종	소마토스타틴종	매연성 사마귀	척추 종양
비장 변연부 림프종	편평세포 암종	윤활막 육종	세자리병
소장암	편평상피암	위암	T-세포 림프종
고환암	포막종	갑상선암	이행세포 암종
인후암	요막관암	비뇨생식기암	요로상피세포암종
포도막 흑색종	자궁암	사마귀모양 암종	시신경로 교종
외음부암	질암	발덴스트롬 거래글로불린혈증	와르틴 종양
빌름스 종양			

[0393]

[0394] 소정의 구현예에서, 암은 고형 종양이다. 소정의 구현예에서, 암은 혈액암이다. 예시적인 혈액암은 **표 B**에 열거된 암을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 소정의 구현예에서, 혈액암은 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병(B-세포 만성 림프구성 백혈병 포함), 또는 급성 골수성 백혈병이다.

[표 B]

급성 림프구성 백혈병(ALL)	급성 호산구성 백혈병
급성 골수성 백혈병(AML)	급성 적혈구성 백혈병
만성 림프구성 백혈병(CLL)	급성 림프모구성 백혈병
소림프구성 림프종(SLL)	급성 거대모구성 백혈병
다발성 골수종(MM)	급성 단핵구성 백혈병
호지킨 림프종(HL)	급성 전골수성 백혈병
비호지킨 림프종(NHL)	급성 골수성 백혈병
외투 세포 림프종(MCL)	B-세포 전림프구성 백혈병
변연부 B-세포 림프종	B-세포 림프종
비장 변연부 림프종	MALT 림프종
여포성 림프종(FL)	전구체 T-림프모구성 림프종
발덴스트롬 거대글로불린혈증(WM)	T-세포 림프종
미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)	비만 세포 백혈병
변연부 림프종(MZL)	성인 T 세포 백혈병/림프종
모양세포성 백혈병(HCL)	공격성 NK-세포 백혈병
버킷 림프종(BL)	혈관면역모구 T-세포 림프종
릭터 형질전환	

[0395]

[0396] 소정의 구현예에서, 질환 또는 장애는 T 세포 백혈병 또는 T 세포 림프종, 호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종, 골수성 백혈병, 비소세포 폐암(NSCLC), 흑색종, 삼중 음성 유방암(TNBC), 비인두암(NPC), 현미부수체 안정성 대장암(mssCRC), 흉선종, 카르시노이드, 또는 위장관 기질 종양(GIST)으로부터 선택된다.

[0397] 소정의 구현예에서, 대상체는 포유동물이다.

[0398] 소정의 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0399] **정의**

[0400] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 반대로 명시되지 않는 한, 다음의 용어는 아래에 표시된 의미를 갖는다.

[0401] *화학적 정의*

[0402] 특정 작용기의 정의 및 화학적 용어는 이하에서 더욱 상세히 설명된다. 화학 원소는 문헌[Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.]의 내부 표지에 따라 식별되고, 특정 작용기는 일반적으로 그 안에 기술된 바와 같이 정의된다. 또한, 유기 화학의 일반적인 원리를 비롯하여 특이적 기능성 모이어티 및 반응성도 Thomas Sorrell의 문헌[Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999]; Smith 및 March의 문헌[March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001]; Larock의 문헌[Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989]; 및 Carruthers의 문헌[Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기술되어 있다.

[0403] 본원에 기술된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 따라서 거울상이성질체 및/또는 부분 입체이성질체와 같은 다양한 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분 입체이성질체 또는 기하학적 이성질체의 형태일 수 있거나, 라세미 혼합물 및 하나 이상의 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 포함하는 입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있다. 이성질체는, 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPFC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함하여, 당업자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 단리될 수 있거나; 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, Jacques 등의 문헌[Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)]; Wilen 등의 문헌

[Tetrahedron 33:2725 (1977)]; Eliel의 문헌[Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)]; 및 Wilen의 문헌[Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.F. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다.

[0404] 본 발명은 본원에 기술된 화합물을 다른 이성질체가 실질적으로 없는 개별 이성질체로서, 및 대안적으로은, 다양한 이성질체의 혼합물로서 추가로 포함한다.

[0405] 값의 범위가 열거될 때, 이는 범위 내의 각 값 및 하위 범위를 포함하도록 의도된다. 예를 들어 "C_{1-6} 알킬"은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4}, C_{1-3}, C_{1-2}, C_{2-6}, C_{2-5}, C_{2-4}, C_{2-3}, C_{3-6}, C_{3-5}, C_{3-4}, C_{4-6}, C_{4-5}, 및 C_{5-6} 알킬을 포함하도록 의도된다.

[0406] 다음의 용어는 이하에서 제시되는 의미를 갖도록 의도되고, 본 발명의 설명 및 의도된 범주를 이해하는 데 유용하다. 화합물, 이러한 화합물을 함유하는 약학적 조성물, 및 이러한 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 포함할 수 있는 본 발명을 설명할 때, 다음의 용어가 존재하는 경우, 이들 용어는 달리 명시되지 않는 한 다음의 의미를 갖는다. 아래에 정의된 모이어티 중 어느 하나가 본원에 기술될 때, 이는 다양한 치환기로 치환될 수 있고, 각각의 정의는 아래에 제시된 바와 같은 이들의 범주 내에 이러한 치환된 모이어티를 포함하도록 의도된다는 것도 이해해야 한다. 달리 언급되지 않는 한, 용어 "치환된"은 아래에 기재된 바와 같이 정의되어야 한다. 용어 "기(groups)" 및 "라디칼(radicals)"은 본원에서 사용될 때 상호 교환적인 것으로 간주될 수 있음을 추가로 이해해야 한다. 관사("a" 및 "an")는 관사의 문법적 대상 중 하나 또는 둘 이상(즉, 적어도 하나)을 지칭하도록 본원에서 사용될 수 있다. 예로서, "유사체(an analogue)"는 하나의 유사체 또는 둘 이상의 유사체를 의미한다.

[0407] 본원에서 사용되는 바와 같이, "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소기의 라디칼("C_{1-20} 알킬")을 지칭한다. 소정의 구현예에서, 알킬기는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-12} 알킬"). 소정의 구현예에서, 알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-10} 알킬"). 소정의 구현예에서, 알킬기는 1 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-9} 알킬"). 소정의 구현예에서, 알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-8} 알킬"). 소정의 구현예에서, 알킬기는 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-7} 알킬"). 소정의 구현예에서, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-6} 알킬", 이는 본원에서 "저급 알킬"로도 지칭됨). 소정의 구현예에서, 알킬기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-5} 알킬"). 소정의 구현예에서, 알킬기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-4} 알킬"). 소정의 구현예에서, 알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-3} 알킬"). 소정의 구현예에서, 알킬기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-2} 알킬"). 소정의 구현예에서, 알킬기는 1개의 탄소 원자를 갖는다("C_1 알킬"). C_{1-6} 알킬기의 예는 메틸(C_1), 에틸(C_2), *n*-프로필(C_3), 이소프로필(C_3), *n*-부틸(C_4), *삼차*-부틸(C_4), *이차*-부틸(C_4), 이소부틸(C_4), *n*-펜틸(C_5), 3-펜타닐(C_5), 아밀(C_5), 네오펜틸(C_5), 3-메틸-2-부타닐(C_5), 삼차 아밀(C_5), 및 *n*-헥실(C_6)을 포함한다. 알킬기의 추가 예는 *n*-헵틸(C_7), *n*-옥틸(C_8) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 알킬기의 각각의 경우는 독립적으로 하나 이상의 치환기(예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기)로 임의로 치환된다(즉, 치환되지 않거나("치환되지 않은 알킬") 치환됨("치환된 알킬"). 소정의 구현예에서, 알킬기는 치환되지 않은 C_{1-10} 알킬(예: $-CH_3$)이다. 소정의 구현예에서, 알킬기는 치환된 C_{1-10} 알킬이다. 공통의 알킬 약어는 Me ($-CH_3$), Et ($-CH_2CH_3$), *i*-Pr ($-CH(CH_3)_2$), *n*-Pr ($-CH_2CH_2CH_3$), *n*-Bu ($-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 또는 *i*-Bu ($-CH_2CH(CH_3)_2$)를 포함한다.

[0408] 본원에서 사용되는 바와 같이, "알킬렌"은 2개의 수소가 제거되어 2가 라디칼을 제공하는 알킬기를 지칭한다. 특정 "알킬렌" 기에 대해 탄소의 범위 또는 수가 제공되는 경우, 범위 또는 수는 선형 탄소 2가 사슬 내의 탄소의 범위 또는 수를 지칭하는 것으로 이해된다. "알켈렌"기는 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 예시적인 치환되지 않은 2가 알킬렌기는 메틸렌($-CH_2-$), 에틸렌($-CH_2CH_2-$), 프로필렌($-CH_2CH_2CH_2-$), 부틸렌($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), 펜틸렌($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$), 헥실렌($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 치환된, 예를 들어 하나 이상의 알킬(메틸) 기로 치환된 예시적인 치환된 2가 알킬렌기는 치환된 메틸렌($-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$,

$-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$), 치환된 프로필렌($-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$, $-CH_2C(CH3)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$) 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0409] 본원에서 사용되는 바와 같이, "알케닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의 탄소-탄소 이중 결합), 및 임의로 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의 탄소-탄소 삼중 결합)을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다("C_{2-20} 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐은 임의의 삼중 결합을 함유하지 않는다. 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-10} 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-9} 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-8} 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-7} 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-6} 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-5} 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-4} 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-3} 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2개의 탄소 원자를 갖는다("C_2 알케닐"). 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부에 있거나(예: 2-부테닐) 말단에 있을 수 있다(예: 1-부테닐). C_{2-4} 알케닐기의 예는 에테닐(C_2), 1-프로페닐(C_3), 2-프로페닐(C_3), 1-부테닐(C_4), 2-부테닐(C_4), 부타디에닐(C_4) 등을 포함한다. C_{2-6} 알케닐기의 예는 전술한 C_{2-4} 알케닐기뿐만 아니라 펜테닐(C_5), 펜타디에닐(C_5), 헥세닐(C_6) 등을 포함한다. 알케닐의 추가 예는 헵테닐(C_7), 옥테닐(C_8), 옥타트리에닐(C_8) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 알케닐기의 각각의 경우는 독립적으로 하나 이상의 치환기(예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기)로 임의로 치환된다(즉, 치환되지 않거나("치환되지 않은 알케닐") 치환됨("치환된 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 치환되지 않은 C_{2-10} 알케닐이다. 소정의 구현예에서, 알케닐기는 치환된 C_{2-10} 알케닐이다.

[0410] 본원에서 사용되는 바와 같이, "알케닐렌"은 2개의 수소가 제거되어 2가 라디칼을 제공하는 알케닐기를 지칭한다. 특정 "알케닐렌" 기에 대해 탄소의 범위 또는 수가 제공되는 경우, 범위 또는 수는 선형 탄소 2가 사슬 내의 탄소의 범위 또는 수를 지칭하는 것으로 이해된다. "알케닐렌"기는 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 예시적인 치환되지 않은 2가 알케닐렌기는 에테닐렌(-CH=CH-) 및 프로페닐렌(예를 들어, - CH=CHCH$_2$-, -CH$_2$-CH=CH-)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 예를 들어, 하나 이상의 알킬(메틸)기로 치환된 예시적인 치환된 2가 알케닐렌기는 치환된 에틸렌($-C(CH_3)=CH-$, $-CH=C(CH_3)-$), 치환된 프로필렌(예를 들어, $-C(CH_3)=CHCH_2-$, $-CH=C(CH_3)CH_2-$, $-CH=CHCH(CH_3)-$, $-CH=CHC(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH=CH-$,$-C(CH_3)_2-CH=CH-$, $-CH_2-C(CH_3)=CH-$, $-CH_2-CH=C(CH_3)-$) 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0411] 본원에서 사용되는 바와 같이, "알키닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의 탄소-탄소 삼중 결합), 및 임의로 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의 탄소-탄소 이중 결합)을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다("C_{2-20} 알키닐"). 소정의 구현예에서, 알키닐은 임의의 이중 결합을 함유하지 않는다. 소정의 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-10} 알키닐"). 소정의 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-9} 알키닐"). 소정의 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-8} 알키닐"). 소정의 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-7} 알키닐"). 소정의 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-6} 알키닐"). 소정의 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-5} 알키닐"). 소정의 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-4} 알키닐"). 소정의 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-3} 알키닐"). 소정의 구현예에서, 알키닐기는 2개의 탄소 원자를 갖는다("C_2 알키닐"). 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부에 있거나(예: 2-부티닐) 말단에 있을 수 있다(예: 1-부티닐). C_{2-4} 알키닐 기의 예는 에티닐(C_2), 1-프로피닐(C_3), 2-프로피닐(C_3), 1-부티닐(C_4), 2-부티닐(C_4) 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. C_{2-6} 알케닐기의 예는 전술한 C_{2-4}

알키닐기뿐만 아니라 펜티닐(C_5), 헥시닐(C_6) 등도 포함한다. 알키닐의 추가 예는 헵티닐(C_7), 옥티닐(C_8) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 알키닐기의 각각의 경우는 독립적으로 하나 이상의 치환기(예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기)로 임의로 치환된다(즉, 치환되지 않거나(“치환되지 않은 알키닐”) 치환됨(“치환된 알키닐”). 소정의 구현예에서, 알키닐기는 치환되지 않은 C_{2-10} 알키닐이다. 소정의 구현예에서, 알키닐기는 치환된 C_{2-10} 알키닐이다.

[0412] 본원에서 사용되는 바와 같이, “알키닐렌”은 2개의 수소가 제거되어 2가 라디칼을 제공하는 알키닐기를 지칭한다. 특정 “알키닐렌” 기에 대해 탄소의 범위 또는 수가 제공되는 경우, 범위 또는 수는 선형 탄소 2가 사슬 내의 탄소의 범위 또는 수를 지칭하는 것으로 이해된다. “알키닐렌”기는 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 예시적인 2가 알키닐렌기는 치환된 또는 치환되지 않은 에티닐렌, 치환된 또는 치환되지 않은 프로피닐렌 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0413] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “헤테로알킬”은 부모 사슬 내에 1개 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의) 헤테로원자(예를 들어, 산소, 황, 질소, 붕소, 실리콘, 인)를 추가로 포함하는 본원에서 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭하되, 하나 이상의 헤테로원자는 부모 탄소 사슬 내에서 인접한 탄소 원자 사이에 삽입되고/되거나 하나 이상의 헤테로원자는 탄소 원자와 부모 분자 사이에, 즉 부착 지점 사이에 삽입된다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기(“헤테로C_{1-10} 알킬”)를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 9개의 탄소 원자 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기(“헤테로C_{1-9} 알킬”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기(“헤테로C_{1-8} 알킬”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 7개의 탄소 원자 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기(“헤테로C_{1-7} 알킬”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 기(“헤테로C_{1-6} 알킬”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 5개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기(“헤테로C_{1-5} 알킬”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 4개의 탄소 원자 및/또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기(“헤테로C_{1-4} 알킬”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기(“헤테로C_{1-3} 알킬”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 2개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기(“헤테로C_{1-2} 알킬”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기(“헤테로C_1 알킬”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 2 내지 6개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기(“헤테로C_{2-6} 알킬”)이다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로알킬기의 각각의 경우는 독립적으로 치환되지 않거나(“치환되지 않은 헤테로알킬”), 하나 이상의 치환기로 치환된다(“치환된 헤테로알킬”). 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 치환되지 않은 헤테로C_{1-10} 알킬이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 치환된 헤테로C_{1-10} 알킬이다.

[0414] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “헤테로알케닐”은 1개 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의) 헤테로원자(예를 들어, 산소, 황, 질소, 붕소, 실리콘, 인)를 포함하는 본원에서 정의된 바와 같은 알케닐기를 지칭하되, 하나 이상의 헤테로원자는 부모 탄소 사슬 내에서 인접한 탄소 원자 사이에 삽입되고/되거나 하나 이상의 헤테로원자는 탄소 원자와 부모 분자 사이에, 즉 부착 지점 사이에 삽입된다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합, 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 기(“헤테로C_{2-10} 알케닐”)를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 9개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합, 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 기(“헤테로C_{2-9} 알케닐”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 8개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합, 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 기(“헤테로C_{2-8} 알케닐”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 7개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합, 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 기(“헤테로C_{2-7} 알케닐”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합, 및 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 기(“헤테로C_{2-6} 알케닐”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 5개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 기(“헤테로C_{2-5} 알케닐”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐

기는 2 내지 4개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합, 및 2개의 헤테로원자를 갖는 기(“헤테로C_{2-4} 알케닐”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 3개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합, 및 1개의 헤테로원자를 갖는 기(“헤테로C_{2-3} 알케닐”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 기(“헤테로C_{2-6} 알케닐”)이다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로알케닐기의 각각의 경우는 독립적으로 치환되지 않거나(“치환되지 않은 헤테로알케닐”), 하나 이상의 치환기로 치환된다(“치환된 헤테로알케닐”). 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 치환되지 않은 헤테로C_{2-10} 알케닐이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 치환된 헤테로C_{2-10} 알케닐이다.

[0415] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “헤테로알키닐”은 1개 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의) 헤테로원자(예를 들어, 산소, 황, 질소, 붕소, 실리콘, 인)를 포함하는 본원에서 정의된 바와 같은 알키닐기를 지칭하되, 하나 이상의 헤테로원자는 부모 탄소 사슬 내에서 인접한 탄소 원자 사이에 삽입되고/되거나 하나 이상의 헤테로원자는 탄소 원자와 부모 분자 사이에, 즉 부착 지점 사이에 삽입된다. 소정의 구현예에서, 헤테로알키닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자, 적어도 하나의 삼중 결합, 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 기(“헤테로C_{2-10} 알키닐”)를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 헤테로알키닐기는 2 내지 9개의 탄소 원자, 적어도 하나의 삼중 결합, 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 기(“헤테로C_{2-9} 알키닐”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알키닐기는 2 내지 8개의 탄소 원자, 적어도 하나의 삼중 결합, 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 기(“헤테로C_{2-8} 알키닐”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알키닐기는 2 내지 7개의 탄소 원자, 적어도 하나의 삼중 결합, 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 기(“헤테로C_{2-7} 알키닐”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알키닐기는 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 하나의 삼중 결합, 및 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 기(“헤테로C_{2-6} 알키닐”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알키닐기는 2 내지 5개의 탄소 원자, 적어도 하나의 삼중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 기(“헤테로C_{2-5} 알키닐”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알키닐기는 2 내지 4개의 탄소 원자, 적어도 하나의 삼중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 기(“헤테로C_{2-4} 알키닐”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알키닐기는 2 내지 3개의 탄소 원자, 적어도 하나의 삼중 결합, 및 1개의 헤테로원자를 갖는 기(“헤테로C_{2-3} 알키닐”)이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알키닐기는 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 하나의 삼중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 기(“헤테로C_{2-6} 알키닐”)이다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로알키닐기의 각각의 경우는 독립적으로 치환되지 않거나(“치환되지 않은 헤테로알키닐”), 하나 이상의 치환기로 치환된다(“치환된 헤테로알키닐”). 소정의 구현예에서, 헤테로알키닐기는 치환되지 않은 헤테로C_{2-10} 알키닐이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알키닐기는 치환된 헤테로C_{2-10} 알키닐이다.

[0416] 위에서 정의된 바와 같은 “알킬렌”, “알케닐렌”, 및 “알키닐렌”과 유사하게, 본원에서 사용된 것과 같이, “헤테로알킬렌”, “헤테로알케닐렌”, 및 “헤테로알키닐렌”은 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 및 헤테로알키닐기의 2가 라디칼을 각각 지칭한다. 특정 “헤테로알킬렌”, “헤테로알케닐렌”, 또는 “헤테로알키닐렌” 기에 대해 탄소의 범위 또는 수가 제공되는 경우, 범위 또는 수는 선형 2가 사슬 내의 탄소의 범위 또는 수를 지칭하는 것으로 이해된다. “헤테로알킬렌”, “헤테로알케닐렌”, 및 “헤테로알키닐렌” 기는 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0417] “아릴”은 방향족 고리 시스템 내에 제공된 6~14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 단환 또는 다환(예를 들어, 이환 또는 삼환) 4n+2 방향족 고리 시스템(예를 들어, 고리형 어레이로 공유된 6, 10, 또는 14 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다(“C_{6-14} 아릴”). 일부 구현예에서, 아릴기는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다(“C_6 아릴”; 예를 들어, 페닐). 일부 구현예에서, 아릴기는 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다(“C_{10} 아릴”; 예를 들어, 1-나프틸 및 2-나프틸과 같은 나프틸). 일부 구현예에서, 아릴기는 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다(“C_{14} 아릴”; 예를 들어 안트라실).

[0418] 전형적인 아릴기는 다음으로부터 유래된 기를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 코로넨, 플루오란텐, 플루오렌, 헥사센, 헥사펜, 헥살렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 옥타센, 옥타펜, 옥탈렌, 오발렌, 펜타-2,4-디엔, 펜타센, 펜탈렌, 펜타펜, 페릴렌, 페날렌, 페난트렌, 피센, 플레이아덴, 피렌, 피란트렌, 루비센, 트리페닐렌, 및 트리나프탈렌. 특정 아릴기는 페닐, 나프틸, 인데닐, 및 테트라하이드로나프틸을 포함한다. 달리 명시되지 않는

한, 아릴기의 각각의 경우는 독립적으로 임의로 치환된다. 즉, 치환되지 않거나(“치환되지 않은 아릴”) 하나 이상의 치환기로 치환된다(“치환된 아릴”). 소정의 구현예에서, 아릴기는 치환되지 않은 C_{6-14} 아릴이다. 소정의 구현예에서, 아릴기는 치환된 C_{6-14} 아릴이다.

[0419] 본원에서 사용되는 바와 같이, “아릴렌”은 2개의 수소가 제거되어 2가 라디칼을 제공하는 아릴기를 지칭한다. 특정 “아릴렌” 기에 대해 탄소의 범위 또는 수가 제공되는 경우, 범위 또는 수는 아릴기 내의 탄소의 범위 또는 수를 지칭하는 것으로 이해된다. “아릴렌”기는 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0420] “헤테로아릴”은 방향족 고리 시스템 내에 제공된 고리 탄소 원자 및 1~8개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 14원 단환 또는 다환 4n+2 방향족 고리 시스템(예를 들어, 고리형 어레이로 공유된 6, 10 또는 14 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭하며, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된다(“5원 내지 14원 헤테로아릴”). 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴기에서, 부착 지점은 허용되는 원자가에 따라 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 이환 고리 시스템은 하나의 고리 또는 2개의 고리 모두 내에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다.

[0421] “헤테로아릴”은 전술한 바와 같은 헤테로아릴기가 하나 이상의 아릴기와 융합되는 고리 시스템도 포함하는데(부착 지점은 헤테로아릴 상에 있거나 하나 이상의 아릴기 상에 있음), 이러한 경우에, 고리 구성원의 수는 융합된 (아릴/헤테로아릴) 고리 시스템 내에 있는 고리 구성원의 총 수를 나타낸다. 이러한 경우에 있어서, 치환이 표시되는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 치환은 헤테로아릴 상에서 발생하거나 하나 이상의 아릴기 상에서 발생할 수 있다. 하나의 고리가 헤테로원자(예: 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸릴 등)를 함유하지 않는 이환 헤테로아릴기의 경우, 부착 지점은 고리 상에, 즉 헤테로원자를 가진 고리(예를 들어, 2-인돌릴) 상에 있거나 헤테로원자를 함유하지 않는 고리(예를 들어, 5-인돌릴) 상에 있을 수 있다.

[0422] 소정의 구현예에서, 헤테로아릴은 방향족 고리 시스템 내에 제공된 고리 탄소 원자 및 1~4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 10원 방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된다(“5원 내지 10원 헤테로아릴”). 소정의 구현예에서, 헤테로아릴은 방향족 고리 시스템 내에 제공된 고리 탄소 원자 및 1~4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 9원 방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된다(“5원 내지 9원 헤테로아릴”). 소정의 구현예에서, 헤테로아릴은 방향족 고리 시스템 내에 제공된 고리 탄소 원자 및 1~4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 8원 방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된다(“5원 내지 8원 헤테로아릴”). 소정의 구현예에서, 헤테로아릴기은 방향족 고리 시스템 내에 제공된 고리 탄소 원자 및 1~4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원 방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된다(“5원 내지 6원 헤테로아릴”). 소정의 구현예에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1~3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 소정의 구현예에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1~2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 소정의 구현예에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로아릴기의 각각의 경우는 독립적으로 임의로 치환된다. 즉, 치환되지 않거나(“치환되지 않은 헤테로아릴”) 하나 이상의 치환기로 치환된다(“치환된 헤테로아릴”). 소정의 구현예에서, 헤테로아릴기는 치환되지 않은 5원 내지 14원 헤테로아릴이다. 소정의 구현예에서, 헤테로아릴기는 치환된 5원 내지 14원 헤테로아릴이다.

[0423] 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로아릴은 피롤릴, 푸라닐, 및 티오페닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로아릴은 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 및 이소티아졸릴을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로아릴은 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 및 티아디아졸릴을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로아릴은 테트라졸릴을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로아릴은 피리디닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로아릴은 피리다지닐, 피리미디닐, 및 피라지닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 3개 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로아릴은 트리아지닐 및 테트라지닐을 각각 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7원 헤테로아릴은 아제피닐, 옥세피닐, 및 티에피닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 예시적인 5,6-이환 헤테로아릴은 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오페닐, 이소벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 벤조이

소푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 인돌리지닐, 및 푸리닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 예시적인 6,6-이환 헤테로아릴은 나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 및 퀴나졸리닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0424] 본원에서 사용되는 바와 같이, "헤테로아릴렌"은 2개의 수소가 제거되어 2가 라디칼을 제공하는 헤테로아릴기를 지칭한다. 특정 "헤테로아릴렌" 기에 대해 고리 구성원의 범위 또는 수가 제공되는 경우, 범위 또는 수는 헤테로아릴렌기 내의 고리 구성원의 수를 지칭하는 것으로 이해된다. "헤테로아릴렌"기는 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0425] "카르보시클릴"은 비방향족 고리 시스템 내에 3 내지 12개의 고리 탄소 원자("C_{3-12} 카보시클릴") 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비방향족 환형 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다. 소정의 구현예에서, 카르보시클릴기는 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{3-10} 카르보시클릴"). 소정의 구현예에서, 카르보시클릴기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{3-8} 카르보시클릴"). 소정의 구현예에서, 카르보시클릴기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{3-6} 카르보시클릴"). 소정의 구현예에서, 카르보시클릴기는 5 내지 12개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{5-12} 카르보시클릴"). 소정의 구현예에서, 카르보시클릴기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{5-10} 카르보시클릴"). 소정의 구현예에서, 카르보시클릴기는 5 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{5-8} 카르보시클릴"). 소정의 구현예에서, 카르보시클릴기는 5 또는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{5-6} 카르보시클릴"). 예시적인 C_{3-6} 카르보시클릴은 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 시클로헥사디에닐(C_6) 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 예시적인 C_{3-8} 카르보시클릴은 전술한 C_{3-6} 카르보시클릴기뿐만 아니라 시클로헵틸(C_7), 시클로헵테닐(C_7), 시클로헵타디에닐(C_7), 시클로헵타트리에닐(C_7), 시클로옥틸(C_8), 시클로옥테닐(C_8), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C_7), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C_8) 등도 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 예시적인 C_{3-10} 카르보시클릴은 전술한 C_{3-8} 카르보시클릴기뿐만 아니라 시클로노닐(C_9), 시클로노네닐(C_9), 시클로데실(C_{10}), 시클로데세닐(C_{10}), 옥타하이드로-1*H*-인데닐(C_9), 데카하이드로나프탈레닐(C_{10}), 스피로[4.5]데카닐(C_{10}) 등도 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0426] 소정의 구현예에서, "카르보시클릴"은 3 내지 12개의 고리 탄소 원자를 갖는 단환 포화 카르보시클릴기("C_{3-12} 카르보시클릴")이다. 소정의 구현예에서, "카르보시클릴"은 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 단환 포화 카르보시클릴기("C_{3-10} 카르보시클릴")이다. 소정의 구현예에서, "카르보시클릴"은 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는 단환 포화 카르보시클릴기("C_{3-8} 카르보시클릴")이다. 소정의 구현예에서, "카르보시클릴"은 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는 단환 포화 카르보시클릴기("C_{3-6} 카르보시클릴")이다. 소정의 구현예에서, "카르보시클릴"은 5 내지 12개의 고리 탄소 원자를 갖는 단환 포화 카르보시클릴기("C_{5-12} 카르보시클릴")이다. 소정의 구현예에서, 카르보시클릴기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{5-10} 카르보시클릴"). 소정의 구현예에서, 카르보시클릴기는 5 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{5-8} 카르보시클릴"). 소정의 구현예에서, "카르보시클릴"은 5 또는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는 단환 포화 카르보시클릴기("C_{5-6} 카르보시클릴")이다. C_{5-6} 카르보시클릴의 예는 시클로펜틸(C_5) 및 시클로헥실(C_5)을 포함한다. C_{3-6} 카르보시클릴의 예는 전술한 C_{5-6} 카르보시클릴기뿐만 아니라 시클로프로필(C_3) 및 시클로부틸(C_4)도 포함한다. C_{3-8} 카르보시클릴의 예는 전술한 C_{3-6} 카르보시클릴기뿐만 아니라 시클로헵틸(C_7) 및 시클로옥틸(C_8)도 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 카르보시클릴기의 각각의 경우는 독립적으로 치환되지 않거나("치환되지 않은 카르보시클릴") 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 카르보시클릴"). 소정의 구현예에서, 카르보시클릴기는 치환되지 않은 C_{3-12} 카르보시클릴이다. 소정의 구현예에서, 카르보시클릴기는 치환된 C_{3-12} 카르보시클릴이다.

[0427] 전술한 실시예가 예시하는 바와 같이, 소정의 구현예에서, 카르보시클릴기는 융합된, 가교된, 또는 스피로 고리 시스템을 함유하는 단환("단환 카르보시클릴") 또는 다환("다환 카르보시클릴")이고, 포화될 수 있거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 카르보시클릴기의 각각의 경우는 독립적으로 임의로 치환

된다. 즉 치환되지 않거나(“치환되지 않은 카르보시클릴”) 하나 이상의 치환기로 치환된다(“치환된 카르보시클릴”). 소정의 구현예에서, 카르보시클릴기는 치환되지 않은 C_{3-12} 카르보시클릴이다. 소정의 구현예에서, 카르보시클릴기는 치환된 C_{3-12} 카르보시클릴이다.

[0428] “융합된 카르보시클릴” 또는 “융합된 탄소환”은, 위에서 정의된 것과 같은 카르보시클릴기가 위에서 정의된 것과 하나 이상의 카르보시클릴 기와 융합되는, 즉 2개의 공통 원자를 공유하는 (보통은 하나의 공통 결합을 공유하는) 고리 시스템을 지칭하는데, 여기서 부착 지점은 융합된 고리 중 어느 하나에 있다. 이러한 경우에, 탄소 수는 융합 고리 시스템 내의 탄소 총 수를 나타낸다. 치환이 표시되는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 치환은 융합된 고리 중 어느 하나에서 발생할 수 있다.

[0429] “스피로 카르보시클릴” 또는 “스피로 탄소환”은 위에서 정의된 것과 같은 카르보시클릴기가 위에서 정의된 것과 같은 하나 하나 이상의 카르보시클릴기와 스피로 구조를 형성하는, 즉 하나의 공통 원자를 공유하는 고리 시스템을 지칭하는데, 여기서 부착 지점은 스피로 구조가 포매되는 카르보시클릴 고리 상에 있다. 이러한 경우에, 탄소 수는 스피로 구조가 포매되는 카르보시클릴 고리의 총 탄소 수를 나타낸다. 치환이 표시되는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 치환은 스피로 구조가 포매되는 카르보시클릴 고리 상에서 발생할 수 있다.

[0430] “가교된 카르보시클릴” 또는 “가교된 탄소환”은 위에서 정의된 것과 같은 카르보시클릴기가 위에서 정의된 것과 같은 하나 하나 이상의 카르보시클릴기와 가교된 구조를 형성하는, 즉 3개 이상의 원자를 공유하는 (보통은 2개 이상의 결합을 공유하는) 고리 시스템을 지칭하는데, 여기서 부착 지점은 가교된 구조가 포매되는 카르보시클릴 고리 중 어느 하나 상에 있다. 이러한 경우에, 탄소 수는 가교된 구조가 포매되는 카르보시클릴 고리의 총 탄소 수를 나타낸다. 치환이 표시되는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 치환은 가교된 구조가 포매되는 카르보시클릴 고리 중 어느 하나 상에서 발생할 수 있다.

[0431] 본원에서 사용되는 바와 같이, “카르보시클릴렌”은 2개의 수소가 제거되어 2가 라디칼을 제공하는 카르보시클릴기를 지칭한다. 2가 라디칼은 카르보시클릴렌기의 상이한 원자 상에 존재하거나 동일한 원자 상에 존재할 수 있다. 특정 “카르보시클릴” 기에 대해 탄소의 범위 또는 수가 제공되는 경우, 범위 또는 수는 카르보시클릴기 내의 탄소의 범위 또는 수를 지칭하는 것으로 이해된다. “카르보시클릴”기는 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0432] “헤테로시클릴”은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 3원 내지 12원 비방향족 고리 시스템의 라디칼을 지칭하는데, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 황, 붕소, 인, 및 규소로부터 독립적으로 선택된다(“3원 내지 12원 헤테로시클릴”). 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릴기에서, 부착 지점은 허용되는 원자가에 따라 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3원 헤테로시클릴기는 아지르디닐, 옥시라닐, 티오레닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4원 헤테로시클릴기는 아제티디닐, 옥세타닐, 및 티에타닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로시클릴기는 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페닐, 디하이드로티오페닐, 피롤리디닐, 디하이드로피롤릴, 및 피롤릴-2,5-디온을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로시클릴기는 디옥솔라닐, 옥사설푸라닐, 디설푸라닐, 및 옥사졸리딘-2-온을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로시클릴기는 트리아졸리닐, 옥사디아졸리닐, 및 티아디아졸리닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로시클릴기는 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피리디닐, 및 티아닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로시클릴기는 피페라지닐, 모르폴리닐, 디티아닐, 디옥사닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로시클릴기는 트리아지나닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7원 헤테로시클릴기는 아제파닐, 옥세파닐, 및 티에파닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8원 헤테로시클릴기는 아조카닐, 옥세카닐, 및 티오카닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. C_6 아릴 고리(본원에서 5,6-이환 헤테로환형 고리로도 지칭됨)에 융합된 예시적인 5원 헤테로시클릴기는 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디하이드로벤조푸라닐, 디하이드로벤조티에닐, 벤조옥사졸리노닐 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 아릴 고리(본원에서 6,6-이환 헤테로환형 고리로도 지칭됨)에 융합된 예시적인 6원 헤테로시클릴기는 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0433] 소정의 구현예에서, 헤테로시클릴기는 고리 탄소 원자 및 1~4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 12원 비방

향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 황, 붕소, 인, 및 규소로부터 독립적으로 선택된다(“5원 내지 12원 헤테로시클릴”). 소정의 구현예에서, 헤테로시클릴기는 고리 탄소 원자 및 1~4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 10원 비방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 황, 붕소, 인, 및 규소로부터 독립적으로 선택된다(“5원 내지 10원 헤테로시클릴”). 소정의 구현예에서, 헤테로시클릴기는 고리 탄소 원자 및 1~4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 8원 비방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된다(“5원 내지 8원 헤테로시클릴”). 소정의 구현예에서, 헤테로시클릴기는 고리 탄소 원자 및 1~4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원 비방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된다(“5원 내지 6원 헤테로시클릴”). 소정의 구현예에서, 5원 내지 6원 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1~3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 소정의 구현예에서, 5원 내지 6원 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1~2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 소정의 구현예에서, 5원 내지 6원 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0434] 전술한 실시예가 예시하는 바와 같이, 소정의 구현예에서, 헤테로시클릴기는 융합된, 가교된, 또는 스피로 고리 시스템을 함유하는 단환(“단환 헤테로시클릴”) 또는 다환(“다환 헤테로시클릴”)일 수 있고, 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 헤테로시클릴 다환 고리 시스템은 하나의 고리 내에 또는 모든 고리 내에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. “헤테로시클릴”은 전술한 바와 같은 헤테로시클릴기가 하나 이상의 카르보시클릴기와 융합되는 고리 시스템도 포함하는데(부착 지점은 카르보시클릴 고리 상에 있거나 헤테로시클릴 고리 상에 있음), 이러한 경우에, 고리 구성원의 수는 전체 고리 시스템 내에 있는 고리 구성원의 총 수를 나타낸다. 이러한 경우에 있어서, 치환이 표시되는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 치환은 헤테로시클릴 상에서 발생하거나 하나 이상의 카르보시클릴 기 상에서 발생할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로시클릴의 각각의 경우는 독립적으로 임의로 치환된다. 즉, 치환되지 않거나(“치환되지 않은 헤테로시클릴”) 하나 이상의 치환기로 치환된다(“치환된 헤테로시클릴”). 소정의 구현예에서, 헤테로시클릴기는 치환되지 않은 3원 내지 12원 헤테로시클릴이다. 소정의 구현예에서, 헤테로시클릴기는 치환된 3원 내지 12원 헤테로시클릴이다.

[0435] “융합된 헤테로시클릴” 또는 “융합된 헤테로환”은, 위에서 정의된 것과 같은 헤테로시클릴기가 위에서 정의된 것과 같은 하나 이상의 헤테로시클릴기 또는 카르보시클릴기와 융합되는, 즉 2개의 공통 원자를 공유하는 (보통은 하나의 공통 결합을 공유하는) 고리 시스템을 지칭하는데, 여기서 부착 지점은 융합된 고리 중 어느 하나에 있다. 이러한 경우에, 고리 구성원의 수는 융합된 고리 시스템 내의 고리 구성원의 총 수를 나타낸다. 치환이 표시되는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 치환은 융합된 고리 중 어느 하나에서 발생할 수 있다.

[0436] “스피로 헤테로시클릴” 또는 “스피로 헤테로환”은 위에서 정의된 것과 같은 헤테로시클릴기가 위에서 정의된 것과 같은 하나 하나 이상의 헤테로시클릴기 또는 카르보시클릴기와 스피로 구조를 형성하는, 즉 하나의 공통 원자를 공유하는 고리 시스템을 지칭하는데, 여기서 부착 지점은 스피로 구조가 포매되는 헤테로시클릴 고리 또는 카르보시클릴 고리 상에 있다. 이러한 경우에, 고리 구성원의 수는 스피로 구조가 포매되는 헤테로시클릴 고리 또는 카르보시클릴 고리의 고리 구성원의 총 수를 나타낸다. 치환이 표시되는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 치환은 스피로 구조가 포매되는 헤테로시클릴 고리 또는 카르보시클릴 고리 중 어느 하나 상에서 발생할 수 있다.

[0437] “가교된 헤테로시클릴” 또는 “가교된 헤테로환”은 위에서 정의된 것과 같은 헤테로시클릴기가 위에서 정의된 것과 같은 하나 하나 이상의 헤테로시클릴기 또는 카르보시클릴기와 가교된 구조를 형성하는, 즉 3개 이상의 공통 원자를 공유하는 (보통은 2개 이상의 결합을 공유하는) 고리 시스템을 지칭하는데, 여기서 부착 지점은 가교된 구조가 포매되는 헤테로시클릴 고리 또는 카르보시클릴 고리 상에 있다. 이러한 경우에, 고리 구성원의 수는 가교된 구조가 포매되는 헤테로시클릴 고리 또는 카르보시클릴 고리의 고리 구성원의 총 수를 나타낸다. 치환이 표시되는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 치환은 가교된 구조가 포매되는 헤테로시클릴 고리 또는 카르보시클릴 고리 중 어느 하나 상에서 발생할 수 있다.

[0438] 본원에서 사용되는 바와 같이, “헤테로시클릴렌”은 2개의 수소가 제거되어 2가 라디칼을 제공하는 헤테로시클릴기를 지칭한다. 2가 라디칼은 헤테로시클릴렌기의 상이한 원자 상에 존재하거나 동일한 원자 상에 존재할 수 있다. 특정 “헤테로시클릴렌” 기에 대해 고리 구성원의 범위 또는 수가 제공되는 경우, 범위 또는 수는 헤테로시클릴렌기 내의 고리 구성원의 수를 지칭하는 것으로 이해된다. “헤테로시클릴렌”기는 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0439] 본원에서 사용되는 바와 같이, “알콕시”는 -OR 기를 지칭하며, 여기서 R은 본원에서 정의된 바와 같은 알킬이

다. C_{1-6} 알콕시는 -OR 기를 지칭하며, 여기서 각각의 R은 본원에서 정의된 바와 같은 C_{1-6} 알킬이다. 예시적인 C_{1-6} 알킬은 위에 제시되어 있다.

[0440] 본원에서 사용되는 바와 같이, "알킬아미노"는 -NHR 또는 $-NR_2$ 기를 지칭하며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 본원에서 정의된 바와 같이 알킬이다. C_{1-6} 알킬아미노는 -NHR 또는 $-NR_2$ 기를 지칭하며, 여기서 각각의 R은 본원에서 정의된 바와 같이 독립적으로 C_{1-6} 알킬이다. 예시적인 C_{1-6} 알킬은 위에 제시되어 있다.

[0441] "옥소"는 =O를 지칭한다. 아릴 및 헤테로아릴 이외의 기 또는 원자가 옥소로 치환되는 경우, 이는 해당 기 또는 원자 상의 2개의 같은 자리 라디칼이 산소 라디칼과 이중 결합을 형성하는 것을 의미한다. 헤테로아릴이 옥소로 치환되는 경우, 이는 헤테로원자를 포함하는 공명 구조/호변이성질체가 2개의 같은 자리 라디칼을 형성할 수 있는 탄소 원자를 제공함을 의미하는데, 상기 2개의 같은 자리 라디칼은 산소 라디칼과 이중 결합을 형성한다.

[0442] "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br), 및 요오드(I)를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 할로기는 플루오로 또는 클로로이다.

[0443] 본원에서 사용되는 바와 같이, "보호기"는 당업계에서 인식되는 용어로서, 작용기(예: 하이드록실, 아미노, 티오, 및 카르복시산)의 화학적 변형에 의해 분자 내로 도입되어 후속 화학 반응에서 화학적 선택도를 제공하는 화학적 모이어티를 지칭하며, 상기 후속 화학 반응 동안에, 변형되지 않은 작용기는 생존하지 않거나 화학 반응을 방해할 수 있다. 보호가 필요한 일반적인 작용기는 하이드록실, 아미노, 티올, 및 카르복실산을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 따라서, 보호기는 하이드록실-보호기, 아미노-보호기, 티올-보호기, 및 카르복시산-보호기로 각각 불린다.

[0444] 하이드록실-보호기의 일반적인 유형은 에테르(예: 메톡시메틸(MOM), β-메톡시에톡시메틸(MEM), 테트라하이드로피라닐(THP), *p*-메톡시페닐(PMP), *t*-부틸, 트리페닐메틸(Trityl), 알릴, 및 벤질 에테르(Bn)), 실릴 에테르(예: *t*-부틸디페닐실릴(TBDPS), 트리메틸실릴(TMS), 트리이소프로필실릴(TIPS), 트리-*이*소-프로필실릴옥시메틸(TOM), 및 *t*-부틸디메틸실릴(TBDMS)), 및 에스테르(예: 피발산 에스테르(Piv) 및 벤조산 에스테르(벤조에이드; Bz))를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0445] 아미노-보호기의 일반적인 유형은 카르바메이트(예: *t*-부틸옥시카르보닐(Boc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc), *p*-메톡시벤질 카르보닐(Moz 또는 MeOZ), 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐(Troc), 및 벤질 카르바메이트(Cbz)), 에스테르(예: 아세틸(Ac); 벤조일(Bz), 트리플루오로아세틸, 및 프탈이미드), 아민(예: 벤질(Bn), *p*-메톡시벤질(PMB), *p*-메톡시페닐(PMP), 및 트리페닐메틸(trityl)), 및 설폰아미드(예: 토실(Ts), *N*-알킬 니트로벤젠설폰아미드(Nosyl), 및 2-니트로페닐설페닐(Nps))를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0446] 티올-보호기의 일반적인 유형은 황화물(예: p-메틸벤질(Meb), *t*-부틸, 아세트아미도메틸(Acm), 및 트리페닐메틸(Trityl))을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0447] 카르복실산-보호기의 일반적인 유형은 에스테르(예: 메틸 에스테르, 트리페닐메틸(Trityl), *t*-부틸 에스테르, 벤질 에스테르(Bn), S-*t*-부틸 에스테르, 실릴 에스테르, 및 오르토에스테르) 및 옥사졸린을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0448] 이들 및 다른 예시적인 치환기는 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용, 실시예, 및 청구범위에 보다 상세히 기술되어 있다. 본 발명은 어떠한 방식으로도 상기 예시적인 치환기 목록에 의해 제한되도록 의도되지 않는다.

[0449] *기타 정의*

[0450] "약학적으로 허용 가능한"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관 또는 미국 이외의 국가의 해당 기관에 의해 승인되거나 승인 가능하고, 동물에서 및 보다 구체적으로는 인간에서 사용하기 위해 미국 약전 또는 기타 일반적으로 인정된 약전에 열거되어 있음을 의미한다.

[0451] "약학적으로 허용 가능한 염"은 약학적으로 허용 가능하고 부모 화합물의 원하는 약리학적 활성을 갖는 본 발명의 화합물의 염을 지칭한다. 특히, 이러한 염은 무기 또는 유기산 부가염 및 염기 부가염일 수 있다. 구체적으로, 이러한 염은 다음을 포함한다: (1) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산으로 형성되거나; 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 젖산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 구연산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설

폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포설폰산, 4-메틸바이시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복시산, 글로코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 삼차 부틸아세트산, 라우릴황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아린산, 뮤콘산 등과 같은 유기산으로 형성된 산 부가염; 또는 (2) 부모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온(예: 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속이온, 또는 알루미늄 이온)으로 치환되거나; 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과 같은 유기 염기와 배위될 때 형성되는 염. 염은 단지 예로서, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등을 추가로 포함하고; 화합물이 염기성 작용기를 함유하는 경우, 염산염, 브롬화수소산염, 타르타르산염, 메실산염, 아세트산염, 말레산염, 옥살산염 등과 같은 비독성 유기산 또는 무기산의 염을 추가로 포함한다.

[0452] “용매화물”은 일반적으로 용매 용해 반응에 의해 용매 또는 물과 결합되는 화합물의 형태(“수화물”로도 지칭됨)를 지칭한다. 이러한 물리적 결합은 수소 결합을 포함한다. 통상적인 용매는 물, 에탄올, 아세트산 등을 포함한다. 본 발명의 화합물은, 예를 들어 결정질 형태로 제조될 수 있고, 용매화되거나 수화될 수 있다. 적절한 용매화물은 수화물과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 포함하고, 화학량론적 용매화물 및 비화학량론적 용매화물 둘 다를 추가로 포함한다. 소정의 경우에, 용매화물은, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고형분의 결정 격자에 혼입될 때 단리될 수 있을 것이다. “용해화물”은 용액상 용매화물 및 단리성 용매화물 둘 다를 포함한다. 대표적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 및 메탄올레이트를 포함한다.

[0453] 투여가 고려되는 “대상체”는 인간(즉, 임의의 연령대의 남성 또는 여성, 예를 들어, 소아 대상체(예: 영유아, 아동, 청소년) 또는 성인 대상체(예: 젊은 성인, 중년 성인, 또는 노인) 및/또는 비인간 동물, 예를 들어, 영장류(예: 시노몰구스 원숭이, 붉은털 원숭이), 소, 돼지, 말, 양, 염소, 설치류, 고양이, 및/또는 개와 같은 포유동물을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 소정의 구현예에서, 대상체는 인간이다. 소정의 구현예에서, 대상체는 비인간 동물이다.

[0454] “유효량”은 질환을 치료 또는 예방하기 위해 대상체에게 투여될 때, 이러한 치료 또는 예방을 수행하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. “유효량”은 화합물, 질환 및 이의 중증도, 및 치료 대상 대상체의 연령, 체중 증에 따라 달라질 수 있다. “치료적 유효량”은 치료적 치료를 위한 유효량을 지칭한다. “예방적 유효량”은 예방적 치료를 위한 유효량을 지칭한다.

[0455] “예방(preventing, prevention)” 또는 “예방적 치료(prophylactic treatment)”는 질환 또는 장애에 걸리거나 발생할 위험을 감소시키는 것(즉, 질환 유발 인자에 아직 노출되지 않은 대상체 또는 질환에 걸리기 쉬운 대상체에서, 질환이 발생하기 전에 질환의 임상 증상 중 적어도 하나가 발생하지 않도록 하는 것)을 지칭한다.

[0456] 용어 “예방(prophylaxis)”은 “예방(prevention)”과 관련되며, 질환을 치료하거나 치유하기보다는 이를 예방하는 것을 목적으로 하는 조치 또는 절차를 지칭한다. 예방적 조치의 비제한적인 예는 백신을 투여하는 것; 예를 들어, 고정화로 인한 혈전증 위험이 있는 입원 환자에게 저 분자량 헤파린을 투여하는 것; 및 말라리아가 창궐하거나 말라리아에 걸릴 위험이 높은 지리적 지역을 방문하기 전에, 클로로퀸과 같은 항말라리아제를 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0457] 임의의 질환 또는 장애의 “치료(treating 또는 treatment)” 또는 “치료적 치료(therapeutic treatment)”는, 일 구현예에서, 질환 또는 장애를 완화시키는 것(즉, 질환을 억제하는 것, 또는 질환의 임상 증상 중 적어도 하나의 징후, 정도, 또는 중증도를 감소시키는 것)을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, “치료(treating 또는 treatment)”는 대상체가 식별할 수 없는 적어도 하나의 물리적 파라미터를 개선하는 것을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, “치료(treating 또는 treatment)”는 질환 또는 장애를 물리적으로 조절하는 것(예를 들어, 식별할 수 있는 증상을 안정화하는 것), 생리학적으로 조절하는 것(예를 들어, 물리적 파라미터를 안정화하는 것), 또는 둘 다를 지칭한다. 추가의 구현예에서, “치료(treating 또는 treatment)”는 질환의 진행을 늦추는 것에 관한 것이다.

[0458] 동일한 분자식을 갖지만 원자의 결합 성질 또는 서열 또는 공간 내 원자 배열이 상이한 화합물도 “이성질체”로 지칭되는 것으로 이해되어야 한다. 공간 내 원자의 배열이 상이한 이성질체는 “입체이성질체”로 지칭된다.

[0459] 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 “부분 입체이성질체”로 지칭되고, 서로 겹쳐지지 않는 거울상인 입체이성질체는 “거울상이성질체”로 지칭된다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들어 화합물이 4개의 상이한 기에 결합되는 경우, 한 쌍의 거울상이성질체가 가능하다. 거울상이성질체는 이의 비대칭 중심의 절대 구성을 특징으로 할 수 있으며, Cahn 및 Prelog의 R - 및 S - 시퀀싱 규칙에 의해 기술되거나, 분자가 편광된 광의 평

면을 회전하는 우선성 또는 좌선성으로서(즉, 각각 (+)- 또는 (-)- 이성질체로서) 명명되는 방식에 의해 기술된다. 키랄 화합물은 개별 거울상 이성질체로서 존재하거나 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상이성질체를 함유하는 혼합물을 "라세미 혼합물"로 지칭된다.

[0460] "호변이성질체"는 특정 화합물 구조가 상호 교환 가능한 형태이고, 수소 원자 및 전자의 변위가 달라지는 화합물을 지칭한다. 따라서, 2개의 구조는 π 전자 및 원자(일반적으로 H)의 이동을 통해 평형을 이룰 수 있다. 예를 들어, 에놀 및 케톤은 호변이성질체인데, 이는 이들이 산 또는 염기 중 하나로 처리함으로써 신속하게 상호 변환되기 때문이다. 호변이성질체의 또 다른 예는 페닐니트로메탄의 아시-형태(aci-form) 및 니트로-형태(nitro-form)이며, 이는 마찬가지로 산 또는 염기로 처리함으로써 형성된다. 호변이성질체 형태는 관심 화합물의 최적의 화학적 반응성 및 생물학적 활성의 달성과 관련이 있을 수 있다.

[0461] "거울상이성질체적으로 순수한" 또는 "순수 거울상이성질체"란 용어는, 화합물이 95중량% 초과, 96중량% 초과, 97중량% 초과, 98중량% 초과, 98.5중량% 초과, 99중량% 초과, 99.2중량% 초과, 99.5중량% 초과, 99.6중량% 초과, 99.7중량% 초과, 99.8중량% 초과, 또는 99.9중량% 초과의 거울상이성질체를 포함한다는 것을 나타낸다. 소정의 구현예에서, 중량은 화합물의 모든 거울상이성질체 또는 입체이성질체의 총 중량을 기준으로 한다.

[0462] 본원에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "거울상이성질체적으로 순수한 (R)-화합물"은 적어도 약 95중량% (R)-화합물 및 최대 약 5중량% (S)-화합물, 적어도 약 99중량% (R)-화합물 및 최대 약 1중량% (S)-화합물, 또는 적어도 약 99.9중량% (R)-화합물 및 최대 약 0.1중량% (S)-화합물을 지칭한다. 소정의 구현예에서, 중량은 화합물의 총 중량을 기준으로 한다.

[0463] 본원에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "거울상이성질체적으로 순수한 (S)-화합물"은 적어도 약 95중량% (S)-화합물 및 최대 약 5중량% (R)-화합물, 적어도 약 99중량% (S)-화합물 및 최대 약 1중량% (R)-화합물, 또는 적어도 약 99.9중량% (S)-화합물 및 최대 약 0.1중량% (R)-화합물을 지칭한다. 소정의 구현예에서, 중량은 화합물의 총 중량을 기준으로 한다.

[0464] 본원에 제공된 조성물에서, 거울상이성질체적으로 순수한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 전구약물은 다른 활성 또는 비활성 성분과 함께 존재할 수 있다. 예를 들어, 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-화합물을 포함하는 약학적 조성물은, 예를 들어 약 90% 부형제 및 약 10% 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-화합물을 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, 이러한 조성물 중의 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-화합물은, 예를 들어 화합물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 95 중량% (R)-화합물 및 최대 약 5 중량% (S)-화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-화합물을 포함하는 약학적 조성물은, 예를 들어 약 90% 부형제 및 약 10% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-화합물을 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, 이러한 조성물 중의 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-화합물은, 예를 들어 화합물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 95 중량% (S)-화합물 및 최대 약 5 중량% (R)-화합물을 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, 활성 성분은 부형제 또는 담체가 거의 없거나 전혀 없이 제형화될 수 있다.

[0465] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위 내의 특정 화합물에 대한 설명 또는 명칭은 개별 거울상이성질체 및 이의 혼합물, 라세미, 또는 다른 것들 모두를 포함하도록 의도된다. 일체이성질체의 입체화학을 결정하고 분리하기 위한 방법은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0466] 숫자 또는 수치 범위를 언급할 때의 용어 "약"은, 언급된 숫자 또는 수치 범위가 실험적 변동성 내에서 (또는 통계적 실험 오차 내에서) 근사치이며, 따라서 일부 경우에, 숫자 또는 수치 범위는 언급된 숫자 또는 수치 범위의 1% 내지 15%에서 변할 것임을 의미한다. 소정의 구현예에서, 수 또는 수치 범위는 언급된 수 또는 수치 범위의 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 또는 15%만큼 변화한다.

[0467] 용어 "포함하는(comprising)"(및 "comprise" 또는 "comprises" 또는 "having" 또는 "including"과 같은 관련 용어)은, 다른 소정의 구현예에서, 예를 들어 기술된 특징부로 "이루어지는" 또는 "본질적으로 이루어지는" 본원에 기술된 임의의 물질의 조성물, 조성물, 방법, 또는 프로세스의 등의 구현예를 배제하도록 의도되지 않는다.

[0468] 본 명세서에서 및 청구범위에서 사용된 바와 같이, "및/또는"이란 문구는 이렇게 결합된 요소, 즉 일부 경우에 접합적으로 존재하고 다른 경우에 해리적으로 존재하는 요소 중 "어느 하나 또는 둘 다"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. "및/또는"으로 열거된 다수의 요소는 동일한 방식으로, 즉, 이렇게 결합된 요소 중 "하나 이상"으로 해석되어야 한다. "및/또는" 조항에 의해 구체적으로 식별된 요소들 이외의 다른 요소들이, 구체적으로 식별된 요소들과 관련되는지 여부와 상관없이 임의로 존재할 수 있다. 따라서, 비제한적인 예로서, "

포함하는"과 같은 개방 단부형 언어와 함께 사용될 때, "A 및/또는 B"에 대한 언급은, 일 구현예에서는 A만을 지칭할 수 있고(B 이외의 요소를 임의로 포함함); 또 다른 구현예에서는 B만을 지칭할 수 있고(A 이외의 요소를 임의로 포함함); 또 다른 구현예에서눈 A와 B 둘 모두를 지칭할 수 있다(다른 요소를 임의로 포함함).

[0469] 본 명세서에서 및 청구범위에서 본원에서 사용되는 바와 같이, "또는"은 위에서 정의된 바와 같은 "및/또는"과 동일한 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 목록에서 항목을 분리할 때, "또는" 또는 "및/또는"은 포괄적인 것으로서, 즉 요소 목록의 수 중 적어도 하나뿐만 아니라 둘 이상도 포함하고, 목록에 없는 항목을 임의로 포함하는 것으로서 해석되어야 한다. "~중 단 하나" 또는 "~중 정확하게 하나"와 같이 명확하게 반대로 표시된 "단지(only)"라는 용어, 또는 청구범위에 사용될 때의 "이루어지는(consisting of)"이라는 용어는 다수의 요소 또는 요소 목록 중 정확히 하나의 요소를 포함하는 것을 지칭할 것이다. 일반적으로, 본원에서 사용되는 용어 "또는"은 "어느 하나(either)", "~중 하나(one of)", "~중 단 하나(only one of)", 또는 "~중 정확하게 하나(exactly one of)"와 같은 배타적 용어가 선행하는 경우, 배타적 대안(즉, "하나 또는 다른 하나, 그러나 둘 다는 아닌")을 나타내는 것으로 해석되어야 한다. 청구범위에 사용될 때, "본질적으로 이루어지는(consisting essentially of)"은 특허법 분야에서 사용되는 통상적인 의미를 갖는다.

[0470] 명세서에서 및 청구범위에서 본원에서 사용되는 바와 같이, 하나 이상의 요소의 목록과 관련하여, "적어도 하나"라는 문구는 요소 목록 내의 요소 중 어느 하나 또는 그 이상으로부터 선택된 적어도 하나의 요소를 의미하지만, 요소 목록 내에 구체적으로 열거된 각각의 모든 요소 중 적어도 하나를 반드시 포함하지는 않으며 요소 목록 내의 요소의 임의의 조합을 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 본 정의는 또한, 요소의 목록 내에서 "적어도 하나"라는 문구가 지칭하는 구체적으로 식별된 요소 이외의 요소가, 구체적으로 식별된 요소와 관련되는지 여부와 관계없이 임의로 존재할 수 있게 한다. 따라서 비제한적인 예로서, "A 및 B 중 적어도 하나"(또는, 동등하게, "A 또는 B 중 적어도 하나", 또는, 동등하게 "A 및/또는 B 중 적어도 하나")는, 일 구현예에서는, 적어도 하나, 임의로는 둘 이상의 A를 포함하되 B가 존재하지 않는 것(및 임의로는 B 이외의 요소를 포함하는 것)을 지칭하고; 또 다른 구현예에서는, 적어도 하나, 임의로는 둘 이상의 B를 포함하되 A가 존재하지 않는 것(및 임의로는 A 이외의 요소를 포함하는 것)을 지칭하고; 또 다른 구현예에서는, 적어도 하나, 임의로는 둘 이상의 A, 및 적어도 하나, 임의로는 둘 이상의 B를 포함하는 것(및 임의로는 다른 요소를 포함하는 것)을 지칭한다.

[0471] 본 교시는 다양한 구현예 및 실시예와 관련하여 설명되었지만, 본 교시는 이러한 구현예 또는 실시예로 제한되도록 의도되지 않는다. 반대로, 본 교시는 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 다양한 대안, 변형, 및 등가물을 포함한다.

[0472] 다양한 발명 구현예가 본원에 기술되고 예시되었지만, 당업자는 기능을 수행하고/수행하거나 본원에 기술된 결과 및/또는 하나 이상의 이점을 얻기 위한 다양한 다른 수단 및/또는 구조를 쉽게 구상할 것이며, 이러한 변형 및/또는 변형 각각은 본원에 기술된 발명 구현예의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 보다 일반적으로, 당업자는 본원에 기술된 모든 파라미터, 치수, 물질, 및 구성이 예시적인 것으로 의도된다는 것, 및 실제 파라미터, 치수, 물질, 및/또는 구성이 본 발명의 교시가 사용되는 특정 으용예(들) 따라 달라진다는 것을 쉽게 이해할 것이다. 당업자는 본원에 기술된 특정 발명 구현예에 대한 많은 등가물을 인식할 것이다. 따라서, 전술한 구현예는 단지 예시로서 제시된다는 것, 및 첨부된 청구범위 및 이에 대한 등가물의 범주 내에서, 본 발명의 구현예가 구체적으로 기술되고 청구된 바와 달리 실시될 수 있음을 이해해야 한다. 본 개시의 발명 구현예는 본원에 기술된 각각의 개별 특징부, 시스템, 물품, 물질, 키트, 및/또는 방법에 관한 것이다. 또한, 이러한 특징, 시스템, 물품, 물질, 키트, 및/또는 방법이 상호 모순되지 않는 경우, 이러한 특징, 시스템, 물품, 물질, 키트, 및/또는 방법의 임의의 조합이 본 개시의 발명 범주 내에 포함된다.

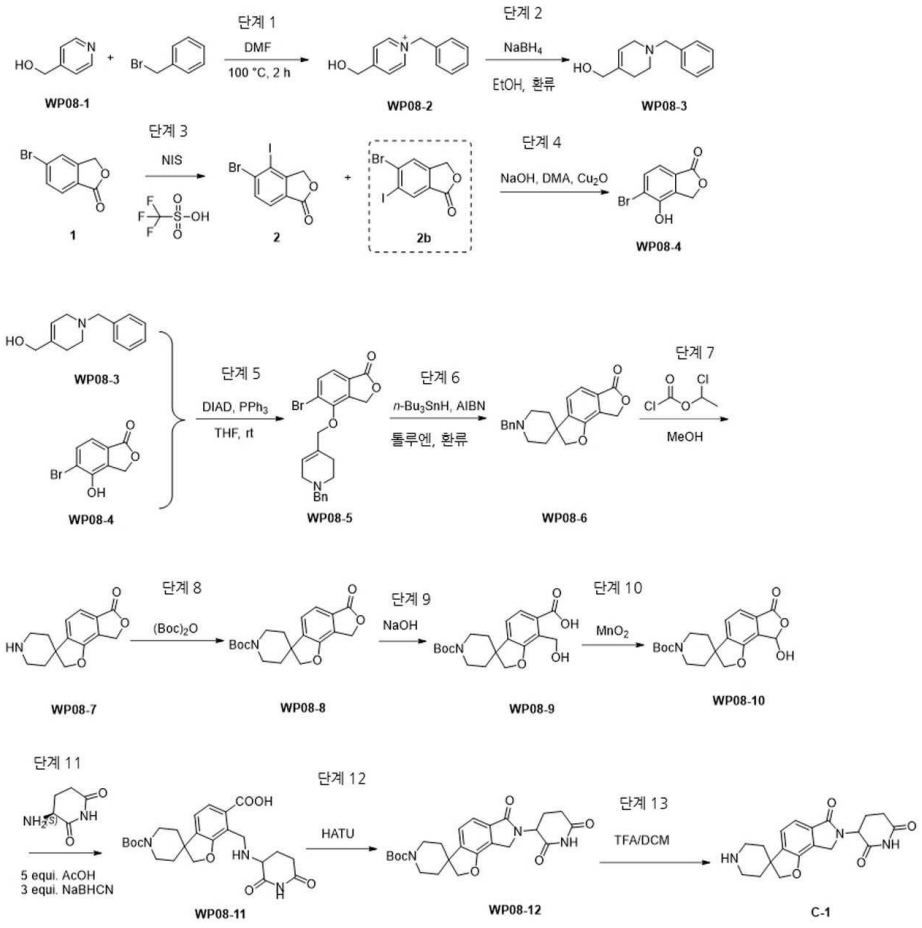
[0473] 청구범위는 기술된 순서 또는 요소로 실시되도록 언급되지 않는 한, 기술된 순서 또는 요소로 제한되는 것으로서 해석되어서는 안 된다. 첨부된 청구범위의 사상 및 범주를 벗어나지 않고도 형태 및 세부 사항의 다양한 변화가 당업자에 의해 이루어질 수 있음을 이해해야 한다. 다음의 청구범위 및 이에 대한 등가물의 사상 및 범주 내에 있는 모든 구현예가 청구된다.

[0474] **실시예**

[0475] 본원에 기술된 발명이 보다 완전하게 이해될 수 있도록, 다음의 실시예가 제시된다. 본 출원에 기술된 실시예는 본원에 제공된 화합물, 약학적 조성물, 및 방법을 예시하기 위해 제공되며, 어떤 방식으로도 이들의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0476] **I. 합성 경로 및 절차**

[0477] **3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(C-1)**

[0478] 

[0479] **단계 1~2:**

[0480] DMF(400 mL) 중 피리딘-4-일메탄올(**WP08-1**, 100 g, 916 mmol, 1.0당량)의 용액에 BnBr(172 g, 1.0 mol, 1.1당량)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃로 가열하고 3시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 남아 있지 않고 새로운 스폿이 형성되었음을 나타냈다. 잔류물을 EtOH(1500 mL)에 용해시킨 다음, 45 g의 수소화붕소나트륨(1.19 mol, 1.3당량)을 0℃에서 나누어 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 계속 교반한 다음, 2시간 동안 환류하였다. 용매를 감압 하에 증발시킨 다음, 물을 첨가하고, 혼합물을 아세트산에틸로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(DCM:MeOH = 100:0~30:1)로 정제하여 107 g의 생성물 **WP08-3**(점성 오일, 2단계 수율 80%)을 수득하였다.

[0481] LC/MS (ESI) m/z: 204.14; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.25-7.41 (m, 5H), 5.59-5.66 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.95-3.02 (m, 2H), 2.61 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.36 (s,br, 1H), 2.10-2.21 (m, 2H).

[0482] **단계 3:**

[0483] 트리플루오로메탄설폰산(1000 g, 10당량) 중 5-브로모-3H-이소벤조푸란-1-온(**1**)(100 g, 1당량)의 용액에 NIS(125 g, 1.2당량)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. TLC는 출발 물질이 남아 있지 않고 2개의 새로운 스팟이 형성되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 얼음물 속에 붓고 황색 고형분을 침전시켰다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 얼음처럼 차가운 물로 세척하였다. 필터 케이크를 건조시키고 생성물 **2**(TLC 상의 상단 스폿) 및 생성물 **2b**(TLC 상의 하단 스폿, 다음 단계에서 더 이상 반응하지 않음)의 혼합물을 황색 고형분(100 g, 수율 62%)으로서 수득하였다.

[0484] LC/MS (ESI) m/z: 337.84; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H).

[0485] **단계 4:**

[0486] 물(1000 mL, 1.5 M) 및 N,N-디메틸아세트아미드(600 mL) 중 화합물 **2**(100 g, 1 당량), 수산화나트륨(57.5 g, 5 당량)의 혼합물에 산화구리(8.5 g, 0.2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가열하고 12시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 **2**(TLC 상의 상단 스폿)가 완전히 소모되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 물(1000 mL) 속에 붓고, pH 8~9가 될 때까지 고형 K_2CO_3으로 처리하고, EA로 추출하였다. 수성층을 1 N 염산염 용액을 사용하여 중화시키고, 아세트산 에틸로 추출하고, 염수로 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시키고 증발시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **WP08-4**를 황색 고형분(42 g, 39% 수율)으로서 수득하였다.

[0487] LC/MS (ESI) m/z: 228.94; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H).

[0488] **단계 5:**

[0489] 200 mL의 THF 중 **WP08-4**(20 g, 1.0당량)의 용액에 화합물 **WP08-3**(23.1 g, 1.3당량) 및 PPh_3(34.4 g, 1.55당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 DIAD(27.1 mL, 1.55당량)를 적가하였다. 그런 다음, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압에서 증발시키고 미정제 생성물을 0~100% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물 **WP08-5**를 황색 발포체(17.7 g, 수율 49%)로서 수득하였다.

[0490] LC/MS (ESI) m/z: 414.0.

[0491] **단계 6:**

[0492] 톨루엔(150 mL) 중 **WP08-5**(14.8 g, 35.7 mmol, 1.0당량)의 용액에 n-Bu_3SnH(41.6 g, 142.9 mmol, 4.0당량) 및 AIBN(0.6 g, 3.57 mmol, 0.1당량)을 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 환류시키고 밤새 교반하였다. TLC(PE:EA = 1:1)는 출발 물질이 남아 있지 않고 새로운 스폿이 형성되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 포화 수성 KF 용액(100 mL) 속을 붓고 밤새 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 아세트산 에틸로 추출하고, 염수로 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 50:1)로 정제하여 화합물 **WP08-6**(7.1 g, 60% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다.

[0493] LC/MS (ESI) m/z: 336.15.

[0494] **단계 7~8:**

[0495] DCE(100 mL) 중 **WP08-6**(10 g, 29.8 mmol, 1.0당량)의 용액에 α-클로로에틸 클로로포르메이트(ACE-Cl, 1.0당량)를 0℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 중간체 ACE-피페리딘이 형성되었는데, 이는 보통은 반응 혼합물을 진공에서 증발시킨 다음 잔류물을 MeOH에서 가열함으로써 **WP08-7**로 직접 탈-ACE화된다. 잔류물을 THF(100 mL)에 용해시킨 다음, 4.5 g의 트리에틸아민(44.7 mmol, 1.5 당량) 및 Boc_2O(38.7 mmol, 1.3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시킨 다음, 물을 첨가하고, 혼합물을 EA로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 6.0 g의 생성물 **WP08-8**을 수득하였다(2단계, 수율 60%).

[0496] LC/MS (ESI) m/z: 346.16.

[0497] **단계 9:**

[0498] 테트라하이드로푸란(100 mL) 및 물(100 mL) 중 화합물 **WP08-8**(15 g, 1당량)의 용액에 수산화나트륨(8.7 g, 5당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(아세트산 에틸:헥산 = 1:1)는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 수성 염산(1 M)으로 혼합물을 pH = 5~6으로 조정하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 미정제 물질을 추가로 정제하지 않고 다음 단계를 위한 미정제 물로서 사용하였다.

[0499] LC/MS (ESI) m/z: 364.17.

[0500] **단계 10:**

[0501] 디클로로메탄(300 mL) 중 화합물 **WP08-9**(15 g, 미정제, 1당량)의 용액에 이산화망간(20당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 약 1시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 10:1)로 정제하였다. 원하는 화합물 **WP08-10**을 황색 고형분으로서 수득하였다(8 g, 2단계, 60%).

[0502] LC/MS (ESI) m/z: 362.15.

[0503] **단계 11:**

[0504] 메탄올(20 mL) 및 디클로로메탄(20 mL) 중 화합물 **WP08-10**(3 g, 1.0당량)의 혼합물에 3-아미노피페리딘-2,6-디온(4.0 g, 3당량, TFA 염), AcONa(3.08 g, 6.0당량), 및 AcOH(5.1 mL, 10.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 나트륨 시아노보로하이드라이드(1.57 g, 3.0당량)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 추가로 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 다음으로, 반응 혼합물을 물로 퀀칭시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 아세토니트릴과 물(1:1, 30 mL)에 재용해시켰다. 용액을 초기에 잘 혼합하였다. 0~5℃에서 밤새 방치한 후, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 아세토니트릴과 물(1:1)로 세척하고 진공 건조시켜 미정제 생성물 **WP08-11**(900 mg, 수율 60%)을 고형분으로서 수득하였다.

[0505] LC/MS (ESI) m/z: 474.22.

[0506] **단계 12:**

[0507] DMF(15 mL) 중 화합물 **WP08-11**(900 mg, 1.0당량)의 용액에 HATU(795 mg, 1.1당량) 및 DIPEA(0.72 mL, 3.0당량)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. UPLC-MS가 원하는 MS가 형성됨과 더불어 새로운 주 피크를 나타낸 다음, 물로 퀀칭시키고, 혼합물을 아세트산 에틸로 추출하고, 염수로 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시켰다. 목표 화합물 **WP08-12**를 갈색 고형분(675 mg, 75% 수율)으로서 수득하였다.

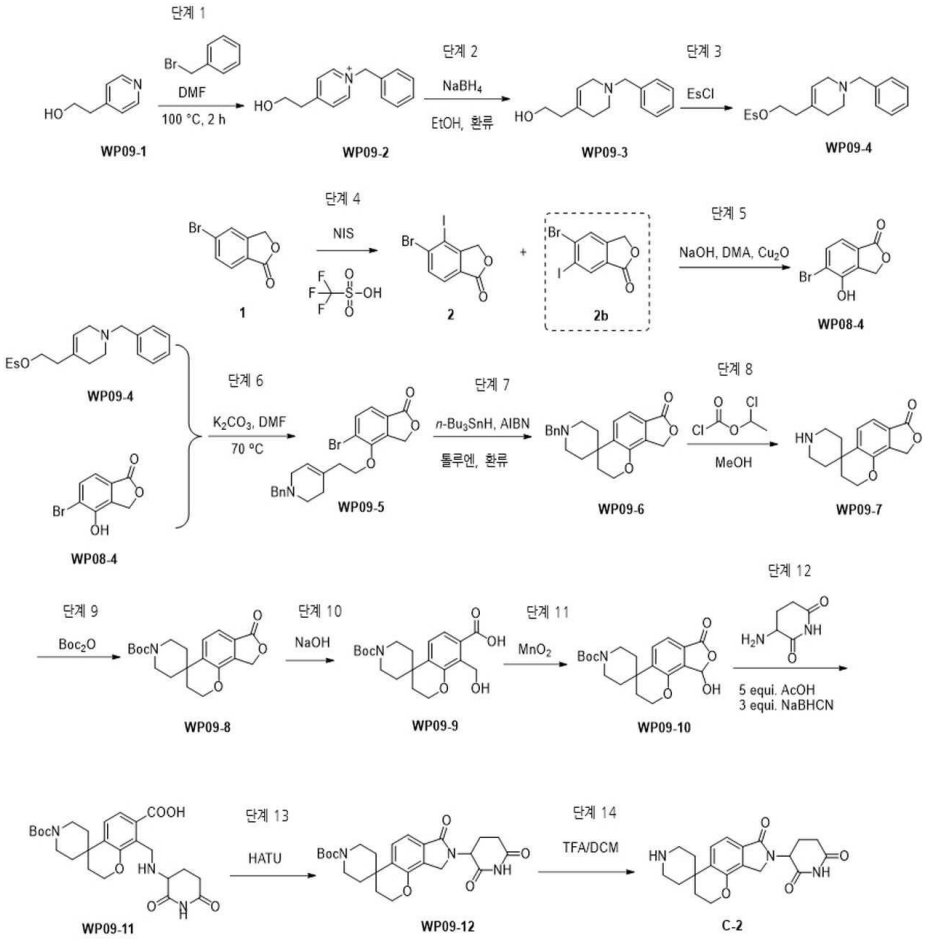
[0508] LC/MS (ESI) m/z: 456.21. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.00 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.23 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.01 - 2.77 (m, 4H), 2.38 (dd, *J* = 13.1, 5.0 Hz, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 1.92 (t, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

[0509] **단계 13:**

[0510] 화합물 **WP08-12**를 실온에서 DCM 중 TFA로 처리하여 N-Boc기를 탈보호하여 세레블론 리간드 **C-1**을 수득하였다.

[0511] LC/MS (ESI) m/z: 355.1.

[0512] **3-(7'-옥소-2',3',7',9'-테트라하이드로-8'H-스피로[피페리딘-4,4'-피라노[2,3-e]이소인돌]-8'-일)피페리딘-2,6-디온 (C-2):**



[0513]

[0514] **단계 1~2:**

[0515] DMF(40 mL) 중 2-(피리딘-4-일)에탄-1-올(**WP09-1**, 10 g, 91.6 mmol, 1.0당량)의 용액에 BnBr(15.3 g, 108 mmol, 1.1당량)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃로 가열하고 3시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 남아 있지 않고 새로운 스폿이 형성되었음을 나타냈다. 잔류물을 EtOH(150 mL)에 용해시킨 다음, 4.0 g의 수소화붕소나트륨(119.1 mmol, 1.3당량)을 0℃에서 나누어 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 계속 교반한 다음, 2시간 동안 환류하였다. 용매를 감압 하에 증발시킨 다음, 물을 첨가하고, 혼합물을 EA로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(DCM:MeOH = 100:0~30:1)로 정제하여 10 g의 생성물 **WP09-3**(점성 오일, 2단계, 수율 56%)을 수득하였다.

[0516] LC-MS: 218 $[M+H]^+$.

[0517] **단계 3:**

[0518] DCM(200 mL) 중 화합물 **WP09-3**(10 g, 1당량)의 용액에 DMAP(0.1당량) 및 TEA(2당량)를 0℃에서 첨가하였다. 그런 다음, EsCl(1.5당량)을 서서히 첨가하고, 혼합물을 R.T.에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc와 물 사이에서 분리시켰다. 합쳐진 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **WP09-4**를 황색 고형분으로서 수득하였다(10 g, 수율 70%).

[0519] LC-MS: 310 $[M+H]^+$.

[0520] **단계 4:**

[0521] 트리플루오로메탄설폰산(100 g, 10 V) 중 5-브로모-3H-이소벤조푸란-1-온)(**1**)(10 g, 1당량)의 용액에 NIS(12.5 g, 1.2당량)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. TLC는 출발 물질이 남아 있지 않고 2개의 새로운 스팟이 형성되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 얼음물 속에 붓고 황색 고형분을 침전시켰다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 얼음처럼 차가운 물로 세척하였다. 필터 케이크를 건조시키고 생성물 **2**(TLC 상의 상단 스폿) 및 생성물 **2b**(TLC 상의 하단 스폿, 다음 단계에서 더 이상 반응하지 않음)의 혼합

물을 황색 고형분(10 g, 수율 62%)으로서 수득하였다.

[0522] **단계 5:**

[0523] 물(100 mL, 1.5 M) 및 N,N-디메틸아세트아미드(60 mL) 중 화합물 **2**(10 g, 1 당량), 수산화나트륨(5.75 g, 5 당량)의 혼합물에 산화구리(0.85 g, 0.2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가열하고 12시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 **2**(TLC 상의 상단 스폿)가 완전히 소모되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 물(100 mL) 속에 붓고, pH 8~9가 될 때까지 고형 K_2CO_3으로 처리하고, EA로 추출하였다. 수성층을 1 N 염산염 용액을 사용하여 중화시키고, 아세트산 에틸로 추출하고, 염수로 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시키고 증발시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **WP08-4**를 황색 고형분(4.2 g, 39% 수율)으로서 수득하였다.

[0524] LC-MS: 229/231 $[M+H]^+$.

[0525] **단계 6:**

[0526] 100 mL의 DMF 중 화합물 **WP08-4**(10 g, 1.0당량)의 용액에 화합물 **WP09-4**(16.2 g, 1.2당량) 및 K_2CO_3(1.6당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃로 가열하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물 속에 붓고, 아세트산 에틸로 추출하고, 염수로 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압에서 증발시키고 미정제 생성물을 0~100% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물 **WP09-5**를 황색 발포체(11 g, 수율 60%)로서 수득하였다.

[0527] LC-MS: 428/430 $[M+H]^+$.

[0528] **단계 7:**

[0529] 톨루엔(50 mL) 중 **WP09-5**(5 g, 1.0당량)의 용액에 n-Bu_3SnH(13.6 g, 4.0당량) 및 AIBN(0.4 g, 0.1당량)을 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 환류시키고 밤새 교반하였다. TLC(PE:EA = 1:1)는 출발 물질이 남아 있지 않고 새로운 스폿이 형성되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 포화 수성 KF 용액(100 mL) 속을 붓고 밤새 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 아세트산 에틸로 추출하고, 염수로 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 50:1)로 정제하여 화합물 **WP09-6**을 백색 고형분으로서 수득하였다(2 g, 50% 수율).

[0530] LC-MS: 350 $[M+H]^+$.

[0531] **단계 8~9:**

[0532] DCE(100 mL) 중 **WP09-6**(3.0 g, 1.0당량)의 용액에 α-클로로에틸 클로로포르메이트(ACE-Cl, 1.2당량)를 0℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 15시간 동안 환류시켰다. 중간체 ACE-피페리딘이 형성되었는데, 이는 보통은 반응 혼합물을 진공에서 증발시킨 다음 잔류물을 MeOH에서 가열함으로써 **WP09-7**로 직접 탈-ACE화된다. 잔류물을 THF(100 mL)에 용해시킨 다음, 트리메틸아민(3.0당량) 및 Boc_2O(1.3당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시킨 다음, 물을 첨가하고, 혼합물을 EA로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 **WP09-8**을 수득하였다(1.5 g, 2단계, 수율 50%).

[0533] LC-MS: 360 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.16 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.52 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[0534] **단계 10:**

[0535] 테트라하이드로푸란(10 mL) 및 물(10 mL) 중 화합물 **WP09-8**(2 g, 1당량)의 용액에 수산화나트륨(1.2 g, 5당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(아세트산 에틸:헥산 = 1:1)는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 수성 염산(1 M)으로 혼합물을 pH = 5~6으로 조정하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 미정제 물질을 추가로 정제하지 않고 다음 단계를 위한 미정제 물로서 사용하였다.

[0536] **단계 11:**

[0537] 디클로로메탄(30 mL) 중 화합물 **WP09-9**(2 g, 미정제, 1당량)의 용액에 이산화망간(20당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 약 1시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 10:1)로 정제하였다. 원하는 화합물 **WP09-10**을 황색 고형분으로서 수득하였다(1.2 g, 2단계, 60%).

[0538] LC-MS: 376 $[M+H]^+$.

[0539] **단계 12:**

[0540] 메탄올(5 mL) 및 디클로로메탄(5 mL) 중 화합물 **WP09-10**(532 mg, 1.0당량)의 혼합물에 3-아미노피페리딘-2,6-디온(698 mg, 3당량, HCl 염), AcONa(698 mg, 6.0당량), 및 AcOH(0.85 mL, 10.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 나트륨 시아노보로하이드라이드(268 mg, 3.0당량)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 추가로 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 다음으로, 반응 혼합물을 물로 퀀칭시키고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 분취-HPLC(20%~50% ACN, 중성)로 정제하였다. 동결건조 후 원하는 생성물 **WP09-11**(415 mg, 수율 60%)을 고형분으로서 수득하였다.

[0541] **단계 13:**

[0542] DMF(5 mL) 중 화합물 **WP09-11**(415 mg 1.0당량)의 용액에 HATU(421 mg, 1.3당량) 및 DIPEA(0.47 mL, 3.0당량)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. UPLC-MS가 원하는 MS가 형성됨과 더불어 새로운 주 피크를 나타낸 다음, 물로 퀀칭시키고, 혼합물을 아세트산 에틸로 추출하고, 염수로 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시켰다. 원하는 화합물 **WP09-12**를 갈색 고형분으로서 수득하였다(300 mg, 75% 수율).

[0543] LC-MS: 470 $[M+H]^+$.

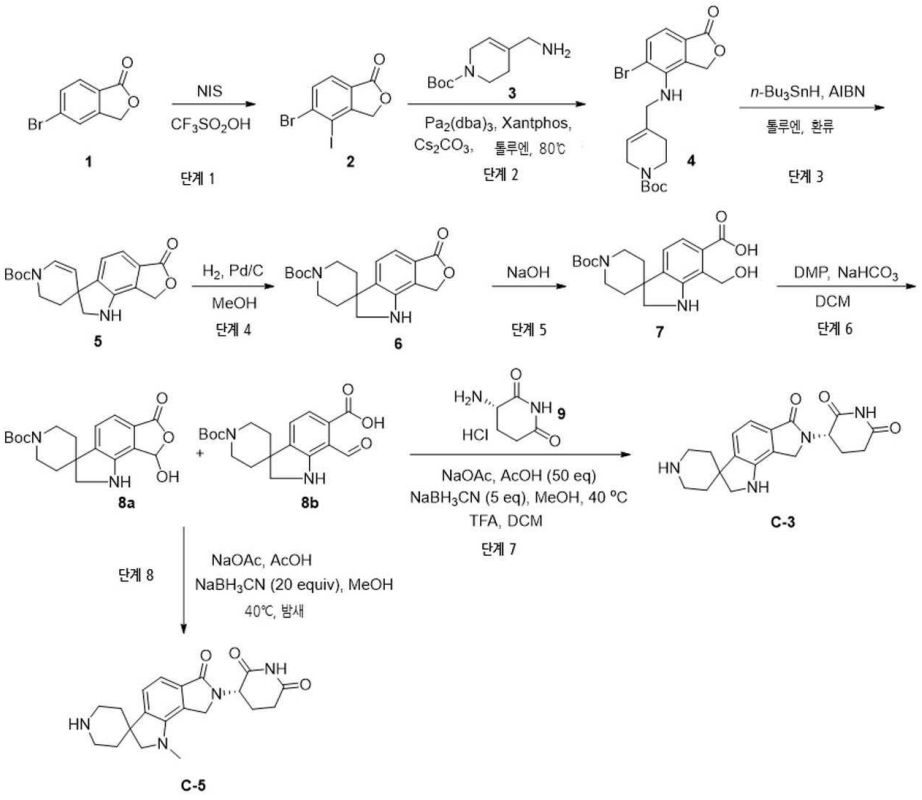
[0544] **단계 14:**

[0545] 화합물 **WP09-12**를 실온에서 DCM 중 TFA로 처리하여 N-Boc기를 탈보호하여 세레블론 리간드 **C-2**를 수득하였다.

[0546] LC/MS (ESI) m/z: 369.2.

[0547] **(S)-3-(6'-옥소-1',2',6',8'-테트라하이드로-7'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-7'-일)피페리딘-2,6-디온 (C-3); 및**

[0548] **(S)-3-(1'-메틸-6'-옥소-1',2',6',8'-테트라하이드로-7'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-7'-일)피페리딘-2,6-디온 (C-5)**



[0549]

[0550] **단계 1:**

[0551] 트리플루오로메탄설폰산(100 g, 10 V) 중 5-브로모-3H-이소벤조푸란-1-온)(**1**)(10 g, 1당량)의 용액에 NIS(12.5 g, 1.2당량)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. TLC는 출발 물질이 남아 있지 않고 2개의 새로운 스팟이 형성되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 얼음물 속에 붓고 황색 고형분을 침전시켰다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 얼음처럼 차가운 물로 세척하였다. 필터 케이크를 건조시키고 생성물 **2**(TLC 상의 상단 스폿) 및 생성물 **2b**(TLC 상의 하단 스폿, 다음 단계에서 더 이상 반응하지 않음)의 혼합물을 황색 고형분(10 g, 수율 62%)으로서 수득하였다.

[0552] **단계 2:**

[0553] 화합물 **3**은 보고된 절차(*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 228-234)에 따라 제조하였다. 화합물 **2**(500 mg, 1.0당량), 화합물 **3**(377 mg, 1.2당량), $Pd_2(dba)_3$(136 mg, 0.1당량), Xantphos(257 mg, 0.3당량), 및 Cs_2CO_3(1447 mg, 3.0당량)가 담긴 플라스크에 톨루엔(15 mL)을 첨가하였다. 반응물을 배기하고 N_2로 3회 역충진하였다. 반응물을 80℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 여액을 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0~25% 아세트산 에틸)로 정제하여 생성물 **4**를 연황색 분말로서 수득하였다(316 mg, 수율 = 51%).

[0554] LC-MS: 323.14 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.64 - 5.53 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.93 - 3.79 (m, 4H), 3.53 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[0555] **단계 3 및 단계 4:**

[0556] 톨루엔(10 mL) 중 화합물 **4**(300 mg, 1.0당량) 및 AIBN(35 mg, 0.3당량)의 용액에 Bu_3SnH(954 uL, 5.0당량)를 첨가하였다. 반응물을 밀봉된 튜브에 넣고 110℃에서 24시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 KF 용액(20 mL)으로 퀀칭시키고, 혼합물을 밤새 계속 교반하였다. 생성된 혼합물을 아세트산 에틸로 추출하였다(3회). 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고(3회), Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 혼합물을 수득하였다. 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0~30% 아세트산에틸)로 정제하여 미정제 생성물 **5**를 연황색 오일로서 수득하였다(90 mg).

[0557] LC-MS: 343.37 $[M+H]^+$.

[0558] MeOH(5 mL) 중 화합물 **5**(90 mg)의 용액에 Pd/C(90 mg)를 첨가하였다. 반응물을 배기하고 H_2로 역충진하고, H_2 대기 하에 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0~50% 아세트산에틸)로 정제하여 화합물 **6**을 백색 고형분으로서 수득하였다(50 mg, 단계 **3** 및 **4** 동안 20% 수율).

[0559] LC-MS: 345.22 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.19 - 4.04 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.00 - 2.77 (m, 2H), 1.91 - 1.68 (m, 4H), 1.48 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.42, 154.87, 143.02, 142.81, 128.22, 126.10, 123.66, 117.49, 79.98, 67.97, 56.18, 44.96, 40.85, 35.64, 28.54.

[0560] **단계 5:**

[0561] THF/MeOH/H2O(2 mL/2 mL/1 mL) 중 **6**(48 mg, 1.0당량)의 용액에 NaOH(111 mg, 20당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 농축시켜 대부분의 THF/MeOH를 제거하였다. 잔류물을 1 mL의 물로 희석한 다음, 2 N 수성 HCl로 PH 4~6으로 중화시킨 다음, EA(5 mL, 6회)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 여과하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 **7**을 연황색 오일(50 mg)로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0562] LC-MS: 363.28 $[M+H]^+$.

[0563] **단계 6:**

[0564] DCM(5 mL) 중 **7**(40 mg, 1.0 당량)의 용액에 $NaHCO_3$(28 mg, 3.0 당량)을 첨가한 다음, DMP(47 mg, 1.0 당량)를 나누어 첨가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 미정제 생성물 **8**을 황색 오일(40 mg)로서 수득하였고, 이는 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0565] LC-MS: 361.27 $[M+H]^+$.

[0566] **단계 7:**

[0567] MeOH(4 mL) 중 **9**(73 mg, 4.0당량) 및 NaOAc(28 mg, 4당량)의 용액에 **8**(40 mg, 1.0당량) 및 AcOH(317 uL, 50당량)를 첨가하였다. 15분 후, $NaBH_3CN$(34.5 mg, 5.0당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 MeOH를 약간 제거한 다음, 분취-HPLC로 정제하여 Boc-보호된 **C-3**을 수득하고, 이를 TFA로 추가로 처리하고 농축시켜 TFA를 제거하였다. 최종 화합물 **C-3**을 백색 고형분으로서 수득하였다(10 mg).

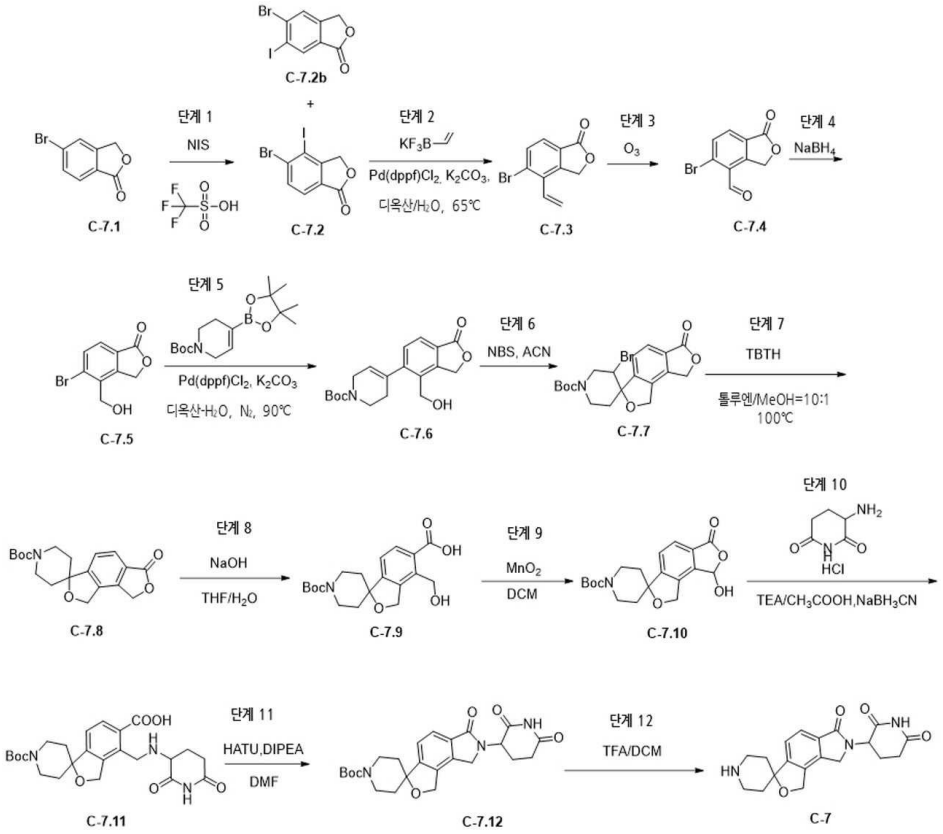
[0568] LC-MS: 423.16 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.28 - 7.17 (m, 2H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.23 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.51 - 3.39 (m, 2H), 3.25 - 3.12 (m, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.56 - 2.39 (m, 1H), 2.23 - 1.96 (m, 5H).

[0569] **단계 8:**

[0570] MeOH(3 mL) 중 **9**(18 mg, 4.0당량) 및 NaOAc(6.9 mg, 4당량)의 용액에 **8**(40 mg, 1.0 당량) 및 AcOH(0.5 mL)를 첨가하였다. 15분 후, $NaBH_3CN$(34.5 mg, 20당량)을 나누어 첨가하고, 생성된 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 MeOH를 약간 제거한 다음, 분취-HPLC로 정제하여 Boc-보호된 **C-5**을 수득하고, 이를 TFA로 추가로 처리하고 농축시켜 TFA를 제거하였다. 최종 화합물 **C-5**를 회색 고형분으로서 수득하였다(4.7 mg).

[0571] LC-MS: 469.26 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.21 (s, 2H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.72 - 4.55 (m, 2H), 3.51 - 3.39 (m, 4H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.60 - 2.46 (m, 1H), 2.22 - 2.03 (m, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 2H).

[0572] **3-(6-옥소-6,8-디하이드로스피로[푸로[3,4-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7(1H)-일)피페리딘-2,6-디온 (C7)**



[0573]

[0574] **단계 1:**

[0575] 트리플루오로메탄설폰산(80 mL, 20당량) 중 5-브로모-3H-이소벤조푸란-1-온)(**C-7.1**)(10 g, 1당량)의 용액에 NIS(12.5 g, 1.2당량)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. TLC는 출발 물질이 남아 있지 않고 2개의 새로운 스팟이 형성되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 얼음물 속에 붓고 황색 고형분을 침전시켰다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 얼음처럼 차가운 물로 세척하였다. 필터 케이크를 DCM에 용해시키고 황산나트륨으로 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켜 황색 고형분을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 덜 극성인 생성물(TLC 상의 상단 스폿) **C-7.2**를 갈색 고형분으로서 수득하였다(8 g, 50% 수율).

[0576] **단계 2:**

[0577] 바이알에 화합물 **C-7.2**(8 g, 1당량), $Pd(dppf)Cl_2$(0.2당량), K_2CO_3(3당량), 및 디옥산-H_2O(100 mL/20 mL)를 채웠다. 혼합물을 질소로 퍼징하고, 비닐트리플루오로보레이트칼륨(2.0당량)을 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 65℃로 가열하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 아세트산 에틸로 희석하고 물로 세척하였다. 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0~50% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물 **C-7.3**을 황색 발포체로서 수득하였다(3.2 g, 57% 수율).

[0578] LC-MS: 239/241 $[M+H]^+$; ^1H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 18.0, 11.6 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H).

[0579] **단계 3:**

[0580] CH_2Cl_2(100 mL) 중 화합물 **C-7.3**(5 g)의 용액을 -78℃로 냉각시킨 다음, 이 용액 내로 O_3을 버블링하였다. 색이 옅은 담청색으로 변할 때까지 추가로 30분 동안 O_3을 계속 통과시킨 다음, 용액 내로 공기를 10분 동안 버블링하여 과량의 O_3을 제거하였다. Me_2S(2 mL)를 적가한 후, 용액을 교반하고 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시켰다. 잔류물을 크로마토그래피로 신속

하게 정제하여 화합물 **C-7.4**(4 g)를 수득하였다.

[0581] **단계 4:**

[0582] MeOH(40 mL, 10V) 중 화합물 **C-7.4**(4 g, 1.0당량)의 용액에 $NaBH_4$(1.9 g, 3당량)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. TLC는 화합물 **4**가 완전히 소모되었음을 나타냈고, LCMS는 원하는 생성물이 있음을 나타냈다. 20℃에서 H_2O를 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 그런 다음, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/아세트산 에틸 = 1/1 내지 아세트산 에틸)로 정제하여 화합물 **C-7.5**(3 g, 수율 75%)를 수득하였다.

[0583] **단계 5:**

[0584] 교반 막대가 구비된 둥근 바닥 플라스크에 화합물 **C-7.5**(4 g, 1.0당량), 삼차-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(7.7 g, 1.5당량), 탄산칼륨(6.9 g, 3.0당량), 및 $Pd(dppf)Cl_2$(2.4 g, 0.2당량)의 혼합물을 채웠다. 플라스크를 배기하고 질소로 역충진하였다(x 3). 디옥산-H_2O(100 mL/20 mL)의 혼합물을 첨가하고 90℃에서 10시간 동안 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 셀라이트™를 통해 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 여액을 물과 포화 수성 염화나트륨으로 세척한 다음, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 미정제 물질을 플래쉬 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 MeOH)로 정제하였다. 순수 분획을 합치고 농축시켜 화합물 **C-7.6**(5 g, 89%)을 수득하였다.

[0585] **단계 6:**

[0586] MeCN(60 mL) 중 화합물 **C-7.6**(6 g, 1당량)의 혼합물에 NBS(3.7, 1.2당량)를 한꺼번에 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 미정제 물질을 플래쉬 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 MeOH)로 정제하여 화합물 **C-7.7**을 백색 고형분으로서 수득하였다(6.6 g, 90% 수율).

[0587] ^{1}H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 7.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.16 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.08 - 3.81 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 1.65 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H).

[0588] **단계 7:**

[0589] 톨루엔(10 mL) 및 MeOH(1 mL) 중 화합물 **C-7.7**(500 mg, 1.0당량)의 용액에 n-Bu_3SnH(5.0당량) 및 AIBN(0.1당량)을 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 환류시키고 밤새 교반하였다. 냉각시킨 후, 추가의 n-Bu_3SnH(5.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 100℃에서 12시간 동안 추가로 교반하였다. TLC는 출발 물질이 남아 있지 않음을 나타냈고, 반응 혼합물을 포화 수성 KF 용액(100 mL) 속에 붓고, 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 여과하고 아세트산 에틸로 추출하고, 염수로 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA= 4:1)로 정제하여 화합물 **C-7.8**을 백색 고형분으로서 수득하였다(60% 수율). LC-MS: 346 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.98 (brs, 2H), 3.07 (brs, 2H), 1.88 (td, J = 13.1, 4.9 Hz, 2H), 1.64 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H).

[0590] **단계 8:**

[0591] 테트라하이드로푸란(10 mL) 및 물(10 mL) 중 화합물 **C-7.8**(1.25 g, 1당량)의 용액에 수산화나트륨(720 mg, 5당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(아세트산 에틸:헥산 = 1:1)는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 수성 염산(1 M)으로 혼합물을 pH = 5~6으로 조정하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 미정제 물질 **9**를 추가로 정제하지 않고 다음 단계를 위한 미정제물로서 사용하였다.

[0592] **단계 9:**

[0593] 디클로로메탄(50 mL) 중 화합물 **C-7.9**(1 g, 미정제, 1당량)의 용액에 이산화망간(20당량)을 첨가하였다. 혼합물

을 20℃에서 약 1시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 디클로로메탄 및 MeOH로 희석한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시키고, 미정제 생성물 **C-7.10**(0.6 g, 미정제)을 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0594] **단계 10:**

[0595] 메탄올(5 mL) 및 디클로로메탄(5 mL) 중 화합물 **C-7.10**(300 mg, 미정제, 1.0당량)의 혼합물에 3-아미노피페리딘-2,6-디온(162 mg, 1.5당량, HCl 염), AcONa(204 mg, 3.0당량), 및 AcOH(150 μL, 3.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 나트륨 시아노보로하이드라이드(104 mg, 2.0당량)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 추가로 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 다음으로, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 분취-HPLC(20%~50% ACN, 중성)로 정제하였다. 동결건조 후, 원하는 생성물 **C-7.11**을 백색 고형분(120 mg)으로서 수득하였다.

[0596] **단계 11:**

[0597] DMF(3 mL) 중 화합물 **C-7.11**(180 mg 1.0당량)의 용액에 HATU(216 mg, 1.5당량) 및 DIPEA(0.2 mL, 3.0당량)를 0℃첨가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. UPLC-MS가 원하는 MS가 형성됨과 더불어 새로운 주 피크를 나타낸 다음, 물로 퀀칭시키고, 혼합물을 아세트산 에틸로 추출하고, 염수로 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시켰다. 목표 화합물 **C-7.12**를 갈색 고형분으로서 수득하였다(100 mg, 60% 수율).

[0598] LC-MS: 456 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 5.08 (m, 2H), 4.44 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.04 (m, 3H), 2.60 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

[0599] **단계 12:**

[0600] 화합물 **C-7.12**를 실온에서 DCM 중 TFA로 처리하여 N-Boc기를 탈보호하여 세레블론 리간드 **C-7**을 수득하였다.

[0601] LC/MS (ESI) m/z: 355.1.

[0602] **IKZF2 분해제 3-362를 제조하기 위한 합성 절차**

[0603] 

A B

[0604] MeOH(4 mL) 중 **A**(0.02 mmol)의 용액에 NaOAc(0.06 mmol)에 이어서 **B**(0.06 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 5당량의 $NaBH_3CN$(0.10 mmol)을 첨가하였다. 12시간 후, 5당량의 $NaBH_3CN$(0.1 mmol)을 추가로 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 12시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **3-362**를 수득하였다.

[0605] **II. 화합물의 특성 분석**

[0606] 화합물의 특성분석 데이터는 표 E2에 나타나 있다.

[표 E1] 특성 분석 데이터

번호	LC-MS: $[M + H]^+$	^{1}H-NMR
A1	356.15	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.23 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.01 – 2.77 (m, 4H), 2.38 (dd, *J* = 13.1, 5.0 Hz, 1H), 2.29 – 2.17 (m, 1H), 1.92 (t, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 2H).
A2	370.17	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 5.22 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 3H), 4.11 (brs, 1H), 3.06 – 2.78 (m, 4H), 2.37 (qd, *J* = 13.1, 5.0 Hz, 1H), 2.22 (dtd, *J* = 13.1, 5.3, 2.7 Hz, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 3H), 1.60-1.50 (s, 4H).
A3	496.16	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 55.9 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.45 (d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 3.59 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 1H), 3.22 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 18.5, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.52 (qd, *J* = 13.3, 4.8 Hz, 1H), 2.34 – 2.01 (m, 5H).
A4	498.15	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.64 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.25 (m, 4H), 5.15 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.47 (dd, *J* = 17.3, 12.2 Hz, 3H), 3.62 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.31 – 3.09 (m, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 18.4, 13.4, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.52 (qd, *J* = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.38 – 2.01 (m, 5H).
A5	482.21	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.62 – 7.28 (m, 5H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.50 – 4.32 (m, 3H), 3.59 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 1H), 3.31 – 3.09 (m, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 17.6, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 17.5, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.52 (qd, *J* = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.34 – 2.04 (m, 5H).
A6	510.21	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.76 (dd, *J* = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 2H), 5.16 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.53 – 4.38 (m, 2H), 3.65 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 17.6, 13.4, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 17.6, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 2.52 (qd, *J* = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.30 (t, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.23 – 2.04 (m, 3H).

[0607]

번호	LC-MS: $[M + H]^+$	^{1}H-NMR
A7	452.25	
A8	446.20	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.55 (t, J = 2.4 Hz, 5H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.45 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.59 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 2.92 (ddd, J = 17.6, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.52 (qd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.31 – 2.14 (m, 3H), 2.10 (d, J = 15.0 Hz, 2H).
A9	510.21	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.72 (s, 4H), 7.56 – 7.46 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 55.9 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.62 – 4.25 (m, 6H), 3.48 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 2.91 (ddd, J = 17.6, 13.4, 5.3 Hz, 1H), 2.79 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.60 – 2.32 (m, 3H), 2.30 – 2.10 (m, 3H), 2.05 – 1.79 (m, 2H).
A10	512.17	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.71 – 7.32 (m, 5H), 5.14 (dt, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.54 – 4.43 (m, 2H), 4.39 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.35 – 4.27 (m, 2H), 3.54 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.48 – 3.35 (m, 3H), 2.92 (ddd, J = 18.5, 13.4, 5.3 Hz, 1H), 2.79 (ddd, J = 17.5, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.60 – 2.33 (m, 3H), 2.33 – 2.11 (m, 3H), 2.00 (d, J = 15.0 Hz, 2H).
A11	488.25	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.60 – 7.25 (m, 6H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.64 – 4.15 (m, 6H), 3.47 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.43 – 3.34 (m, 2H), 2.91 (ddd, J = 18.4, 13.4, 5.3 Hz, 1H), 2.85 – 2.63 (m, 3H), 2.62 – 2.46 (m, 1H), 2.39 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 2.30 – 2.11 (m, 3H), 1.97 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 1.37 – 1.14 (m, 3H).
A12	474.23	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.56 – 7.26 (m, 6H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.52 – 4.25 (m, 6H), 3.45 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.91 (ddd, J = 18.5, 13.4, 5.3 Hz, 1H), 2.79 (ddd, J = 17.7, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 2.53 (td, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.40 (m, 5H), 2.29 – 2.10 (m, 3H), 1.97 (d, J = 14.7 Hz, 2H).
A13	460.22	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.68 – 7.45 (m, 6H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.23 (m, 5H), 3.56 – 3.42 (m, 2H), 3.33 (dq, J = 3.3, 1.8 Hz, 3H), 2.91 (ddd, J = 17.5, 13.4, 5.3 Hz, 1H), 2.79 (ddd, J = 17.7, 4.7,A 2.5 Hz, 1H), 2.60 – 2.47 (m, 1H), 2.47 – 2.31 (m, 2H), 2.30 – 2.11 (m, 3H), 2.04 – 1.87 (m, 2H).
A14	466.26	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.54 (dd, J = 7.9, 5.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J =

[0608]

번호	LC-MS: $[M + H]^+$	^{1}H-NMR
		13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 – 4.28 (m, 3H), 3.58 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.29 – 3.19 (m, 2H), 3.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 18.6, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 17.5, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.60 – 2.38 (m, 3H), 2.29 – 2.11 (m, 3H), 1.88 (ddt, *J* = 45.6, 31.1, 14.9 Hz, 8H), 1.49 – 1.20 (m, 4H), 1.20 – 0.99 (m, 2H).
A15	460.22	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.44 (dd, *J* = 7.8, 3.4 Hz, 3H), 7.35 (dd, *J* = 11.3, 7.8 Hz, 3H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.54 – 4.38 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.58 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.27 – 3.11 (m, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 18.5, 13.4, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 9.1 Hz, 5H).
A16	474.23	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.55 – 7.27 (m, 6H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.45 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.58 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.26 – 3.11 (m, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 18.5, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 2.80 – 2.65 (m, 2H), 2.52 (qd, *J* = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 2.30 – 2.01 (m, 5H), 1.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).
A17	488.23	
A18	438.25	
A19	480.28	
A20	454.25	
A21	500.17	
A22	486.21	
A23	504.22	
A24	464.26	
A25	522.10	
A26	478.21	
A27	496.18	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.51 – 4.35 (m, 2H), 3.69 – 3.59 (m, 2H), 3.44 – 3.33 (m, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.57 – 2.42 (m, 1H), 2.30 – 2.12 (m, 3H), 2.11 – 2.02 (m, 2H).

[0609]

번호	LC-MS: $[M + H]^+$	^{1}H-NMR
A28	482.16	
A29	464.22	
A30	510.15	
A31	474.23	
A32	480.17	
A33	505.11	
A34	496.14	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.08 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.68 – 7.58 (m, 3H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.50 – 4.36 (m, 2H), 3.68 – 3.57 (m, 2H), 3.29 – 3.18 (m, 2H), 2.98 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.49 (qd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.33 – 2.12 (m, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 2H).
A35	514.10	
A36	514.11	
A37	530.07	
A38	497.14	
A39	497.15	
A40	497.15	
A41	497.17	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 9.12 – 9.02 (m, 1H), 8.48 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.03 – 7.90 (m, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 2H), 7.49 – 7.28 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.51 – 4.36 (m, 2H), 3.73 – 3.60 (m, 2H), 3.44 – 3.33 (m, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.38 – 2.24 (m, 2H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 2H).
A42	497.14	
A43	497.09	
A44	497.08	
A45	497.16	
A46	497.16	
A47	498.16	
A48	498.16	

[0610]

번호	LC-MS: $[M + H]^+$	^{1}H-NMR
A49	486.18	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.40 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.79 – 4.67 (m, 4H), 4.52 – 4.34 (m, 2H), 3.71 – 3.58 (m, 2H), 3.39 – 3.32 (m, 2H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.58 – 2.43 (m, 1H), 2.30 – 2.13 (m, 3H), 2.13 – 2.04 (m, 2H).
A50	514.09	
A51	500.08	
A52	486.14	
A53	500.09	
A54	502.98	
A56	486.09	
A57	500.05	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.81 (s,1 H), 7.46 - 7.17 (m, 3H), 5.19 – 5.03 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.40 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.44 (brs, 2H), 3.21 (brs, 2H), 2.92 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.28 – 1.85 (m, 5H)
A58	486.10	
A59	485.10	
A60	487.06	
A62	503.02	
A64	497.10	
A65	497.08	
A66	486.09	
A67	500.10	
A68	500.11	
A69	500.08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.50 – 4.35 (m, 3H), 4.29 – 4.16 (m, 4H), 3.23 – 3.10 (m, 2H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 1H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 2.20 – 2.05 (m, 2H), 2.03 – 1.91 (m, 3H).

[0611]

번호	LC-MS: $[M + H]^+$	^{1}H-NMR
A70	486.15	
A71	486.14	
A72	500.10	
A73	486.12	
A74	499.12	
A75	500.12	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.34 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 3H), 4.51 – 4.35 (m, 2H), 4.30 (s, 3H), 3.73 – 3.63 (m, 2H), 3.37 – 3.33 (m, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.32 – 2.12 (m, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 2H).
A76	486.13	
A77	486.09	
A78	486.11	
A79	486.29	
A80	486.14	
A81	529.23	
A82	529.06	
A83	513.13	
A84	512.12	
A85	529.09	
A86	538.11	
A87	485.11	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 3H), 6.79 – 6.74 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.75 – 4.67 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.53 – 4.35 (m, 2H), 3.69 – 3.57 (m, 2H), 3.30 – 3.23 (m, 2H), 2.96 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.56 – 2.42 (m, 1H), 2.28 – 2.11 (m, 3H), 2.10 – 2.00 (m, 2H).
A88	502.16	
A89	528.14	
A90	512.08	

[0612]

번호	LC-MS: $[M + H]^+$	^{1}H-NMR
A91	525.92	
A92	490.10	
A93	478.21	
A94	496.19	
A95	503.08	
A96	515.15	
A97	531.09	
A98	476.09	
A99	490.07	
A100	538.07	
A101	539.07	
A102	522.10	
A103	523.09	
A104	512.08	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.04 (s, 2H), 7.85 – 7.73 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.77 – 4.67 (m, 2H), 4.53 – 4.32 (m, 4H), 3.68 – 3.50 (m, 2H), 3.28 – 3.15 (m, 2H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.57 – 2.42 (m, 1H), 2.32 – 2.00 (m, 5H).
A105	526.12	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.02 (s, 1H), 7.88 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.75 – 4.66 (m, 2H), 4.51 – 4.33 (m, 4H), 3.61 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.28 – 3.15 (m, 2H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.56 – 2.43 (m, 1H), 2.35 – 2.02 (m, 5H).
A106	529.04	
A107	512.09	
A108	512.07	
A109	498.07	
A110	503.05	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.48 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 7.21 – 7.09 (m, 1H), 6.60 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.50 – 4.35 (m, 2H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.30

[0613]

번호	LC-MS: $[M + H]^+$	^{1}H-NMR
		– 3.19 (m, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.57 – 2.42 (m, 1H), 2.28 – 2.05 (m, 5H).
A111	513.09	
A112	490.20	
A113	488.17	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.50 – 7.39 (m, 4H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 5.31 – 5.06 (m, 5H), 4.72 (s, 2H), 4.55 – 4.37 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 2H), 2.93 – 2.86 (m, 1H), 2.82 – 2.74 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.32 – 2.04 (m, 5H).
A114	553.16	
A115	486.18	
A116	486.22	
A117	504.06	
A118	504.07	
A119	486.11	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.51 – 4.35 (m, 2H), 3.69 – 3.55 (m, 2H), 3.30 – 3.27 (m, 2H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.58 – 2.43 (m, 1H), 2.29 – 2.04 (m, 5H).
A120	486.09	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.53 – 4.36 (m, 4H), 3.65 – 3.49 (m, 2H), 3.26 – 3.15 (m, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.58 – 2.43 (m, 1H), 2.28 – 2.13 (m, 3H), 2.13 – 2.03 (m, 2H).
A121	499.13	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.75 – 4.67 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.53 – 4.36 (m, 3H), 3.66 – 3.57 (m, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.56 – 2.43 (m, 4H), 2.28 – 2.12 (m, 3H), 2.11 – 2.01 (m, 2H).
A122	501.04	
A123	529.11	
A124	513.10	

[0614]

번호	LC-MS: $[M + H]^+$	^{1}H-NMR
A125	513.10	
A126	526.11	
A127	563.92	
A128	520.02	
A129	485.10	
A130	499.12	
A131	501.02	
A132	523.12	
A133	523.11	
A134	526.08	
A135	553.16	
A136	504.03	
A137	503.07	
A138	515.11	
A139	526.06	
A140	518.02	
A141	519.04	
A142	520.02	
A143	500.12	
A144	526.10	
A145	540.09	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.10 – 8.06 (m, 1H), 7.89 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.51 – 4.34 (m, 4H), 4.23 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.27 – 3.15 (m, 2H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.35 – 2.20 (m, 2H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.50 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
A146	554.13	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.11 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.62 – 4.54 (m, 1H), 4.51 – 4.36 (m, 4H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.27 – 3.16 (m, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.57 –

[0615]

번호	LC-MS: $[M + H]^+$	^{1}H-NMR
		2.43 (m, 1H), 2.30 – 2.05 (m, 5H), 1.54 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).
A147	596.10	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.18 – 8.12 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.51 – 4.34 (m, 5H), 4.14 – 4.03 (m, 2H), 3.68 – 3.54 (m, 4H), 3.28 – 3.15 (m, 2H), 2.98 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.30 – 2.02 (m, 9H).
A148	526.11	
A149	512.09	
A150	514.08	
A151	528.09	
A152	501.10	
A153	517.10	
A154	576.07	
A155	526.11	
A156	512.12	
A157	553.07	
A158	529.04	
A159	539.05	
A160	512.10	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.98 (s, 1H), 7.96 – 7.91 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.51 – 4.35 (m, 4H), 3.68 – 3.51 (m, 2H), 3.29 – 3.16 (m, 2H), 2.96 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.58 – 2.43 (m, 1H), 2.32 – 2.12 (m, 3H), 2.12 – 2.03 (m, 2H).
A161	568.09	
A162	512.11	
A163	486.05	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.59 – 4.34 (m, 4H), 3.70 – 3.50 (m, 2H), 3.29 – 3.16 (m, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.83 –

[0616]

번호	LC-MS: $[M + H]^+$	^{1}H-NMR
		2.72 (m, 1H), 2.57 – 2.42 (m, 1H), 2.29 – 2.04 (m, 5H).
A164	528.06	
A165	503.04	
A166	597.05	
A167	556.07	
A168	553.07	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.19 – 8.09 (m, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.55 – 4.34 (m, 4H), 3.63 – 3.50 (m, 2H), 3.19 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.58 – 2.42 (m, 1H), 2.30 – 2.13 (m, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 2H).
A169	500.08	
A170	526.17	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.37 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.98 – 2.76 (m, 3H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 2H), 2.00 – 1.86 (m, 3H), 1.76 – 1.60 (m, 2H).
A171	501.12	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.58 – 4.35 (m, 6H), 3.64 – 3.50 (m, 2H), 3.29 – 3.16 (m, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.30 – 2.12 (m, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 2H).
A172	485.14	
A173	500.94	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.51 – 4.33 (m, 4H), 3.66 – 3.53 (m, 4H), 3.23 – 3.12 (m, 2H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.32 – 2.03 (m, 5H).
A174	552.10	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.12 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.76 – 7.69 (m,

[0617]

번호	LC-MS: $[M + H]^+$	^{1}H-NMR
		2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.75 – 4.68 (m, 2H), 4.52 – 4.33 (m, 4H), 3.71 (tt, J = 7.3, 3.9 Hz, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 2H), 3.26 – 3.16 (m, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.84 – 2.72 (m, 1H), 2.58 – 2.42 (m, 1H), 2.31 – 2.05 (m, 5H).
A175	517.05	
A176	503.06	
A177	595.11	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.11 (s, 1H), 8.01 – 7.90 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.12 – 6.98 (m, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.55 – 4.31 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.69 – 3.56 (m, 2H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.58 – 2.42 (m, 1H), 2.33 – 2.03 (m, 5H).
A178	598.99	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.99 – 7.91 (m, 2H), 7.68 – 7.60 (m, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 3H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.77 – 4.66 (m, 2H), 4.51 – 4.35 (m, 4H), 3.68 – 3.57 (m, 2H), 3.29 – 3.16 (m, 2H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.59 – 2.42 (m, 1H), 2.33 – 2.04 (m, 5H).
A179	579.09	
A180	486.13	
A181	528.13	
A182	452.03	
A183	452.03	
A184	502.05	
A185	502.03	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.77 – 4.63 (m, 4H), 4.54 – 4.34 (m, 2H), 3.71 – 3.58 (m, 2H), 3.28 – 3.17 (m, 2H), 2.98 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 2.56 – 2.41 (m, 1H), 2.28 – 2.05 (m, 5H).
A186	502.04	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.80 – 4.68

[0618]

번호	LC-MS: $[M + H]^+$	^{1}H-NMR
		(m, 4H), 4.53 – 4.34 (m, 2H), 3.68 – 3.57 (m, 2H), 3.39 – 3.32 (m, 2H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.58 – 2.41 (m, 1H), 2.30 – 2.12 (m, 3H), 2.11 – 2.01 (m, 2H).
A187	502.05	
A188	502.06	
A189	502.04	
A190	531.97	
A191	488.26	
A192	464.20	
A193	526.51	
A194	514.22	
A195	471.19	
A196	485.20	
A197	512.40	
A198	486.24	
A199	504.24	
A200	504.26	
A201	517.24	
A202	491.22	
A203	488.28	
A204	486.24	
A205	486.24	
A206	448.20	
A207	486.24	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.51 – 7.23 (m, 5H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.60 – 4.27 (m, 4H), 3.62 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.92 (ddd, J = 17.6, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.59 – 2.44 (m, 1H), 2.38 – 2.04 (m, 7H).
A208	500.26	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.80 – 4.70 (m, 2H), 4.54 – 4.34 (m, 4H), 3.65 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.01 – 2.73 (m, 6H),

[0619]

번호	LC-MS: $[M + H]^+$	^{1}H-NMR
		2.60 – 2.43 (m, 1H), 2.28 (t, *J* = 14.4 Hz, 2H), 2.19 (ddq, *J* = 10.5, 5.3, 2.7 Hz, 1H), 2.09 (d, *J* = 14.9 Hz, 2H), 1.94 (p, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 2H).
A209	526.26	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.95 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46 – 7.26 (m, 7H), 5.40 (s, 2H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.57 – 4.37 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 3.62 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.10 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.52 (qd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.26 – 2.06 (m, 5H).
A210	553.21	
A211	476.20	
A212	476.20	
A213	460.25	
A214	480.20	
A215	476.20	
A216	480.20	
A217	500.26	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.12 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.76 – 4.65 (m, 2H), 4.52 – 4.37 (m, 3H), 4.13 (s, 3H), 3.61 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 18.5, 13.4, 5.4 Hz, 1H), 2.79 (ddd, *J* = 17.8, 4.8, 2.5 Hz, 1H), 2.51 (qd, *J* = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.30 – 2.13 (m, 2H), 2.08 (d, *J* = 14.9 Hz, 2H).
A218	502.24	
A219	471.20	
A220	518.20	
A221	512.24	
A222	512.20	
A223	504.20	
A224	488.26	
A225	490.23	
A226	500.20	
A227	486.24	

[0620]

번호	LC-MS: $[M + H]^+$	^{1}H-NMR
A228	450.51	
A229	464.22	
A230	476.22	
A231	490.24	
A232	518.19	
A233	534.24	
A234	524.20	
A235	524.20	
A236	524.20	
A237	544.20	
A238	544.22	
A239	544.20	
A240	560.20	
A241	560.20	
A242	560.20	
A243	546.10	
A244	476.22	
A245	490.20	
A246	512.24	
A247	491.22	
A248	481.16	
A249	481.16	
A250	481.16	
A251	512.21	
A252	491.22	
A253	513.22	
A254	513.22	
A255	520.25	
A256	526.24	
A257	484.17	

[0621]

번호	LC-MS: $[M + H]^+$	^{1}H-NMR
A258	356.03	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.21 – 5.13 (m, 3H), 4.56 – 4.39 (m, 2H), 3.48 – 3.36 (m, 4H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.83 – 2.75 (m, 1H), 2.59 – 2.44 (m, 1H), 2.34 – 2.15 (m, 3H), 2.02 – 1.94 (m, 2H).
A259	526.16	
A260	512.17	
A261	600.83	
A262	595.05	
A263	579.09	
A264	485.14	
A265	568.11	
A266	486.14	
A267	526.14	
A268	552.12	
A269	582.15	
A270	582.26	
A271	582.17	
A272	612.17	
A273	582.16	
A274	582.17	
A275	472.21	
A276	586.16	
A277	598.18	
A278	557.04	
A279	582.14	
A280	556.10	
A281	562.08	
A282	580.07	
A283	540.15	
A284	540.16	
A285	542.10	

[0622]

번호	LC-MS: $[M + H]^+$	^{1}H-NMR
A286	570.41	
A287	544.28	
A288	536.34	
A289	562.34	
A290	512.11	
A291	529.39	
A292	584.45	
A293	558.36	
A294	556.40	
A295	514.33	
A296	527.36	
A297	596.45	
A298	514.32	
A299	514.31	
A300	503.35	
A301	503.32	
A302	529.36	
A303	515.29	
A304	516.32	
A305	557.34	
A306	369.32	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.21 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.72 – 4.55 (m, 2H), 3.51 – 3.39 (m, 4H), 3.24 – 3.13 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.96 – 2.83 (m, 1H), 2.83 – 2.74 (m, 1H), 2.60 – 2.46 (m, 1H), 2.22 – 2.03 (m, 3H), 2.03 – 1.94 (m, 2H).
A307	355.27	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.28 – 7.17 (m, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.39 – 4.23 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.51 – 3.39 (m, 2H), 3.25 – 3.12 (m, 2H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.84 – 2.72 (m, 1H), 2.56 – 2.39 (m, 1H), 2.23 – 1.96 (m, 5H).
A308	539.20	
A309	525.19	
A310	530.16	

[0623]

번호	LC-MS: $[M + H]^+$	^{1}H-NMR
A311	530.11	
A312	530.14	
A313	546.20	
A314	546.23	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.51 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 – 7.75 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 4.53 – 4.33 (m, 4H), 3.69 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.27 – 3.11 (m, 2H), 3.01 – 2.74 (m, 2H), 2.52 (qd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.39 – 2.05 (m, 5H).
A315	546.18	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 – 7.79 (m, 2H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.33 (m, 2H), 6.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.59 – 4.35 (m, 4H), 3.75 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.27 – 3.20 (m, 2H), 2.98 – 2.73 (m, 2H), 2.61 – 2.43 (m, 1H), 2.40 – 2.05 (m, 5H).
A316	530.24	
A317	446.12	
A318	460.24	
A319	506.09	
A320	520.28	
A321	546.12	
A322	530.22	
A323	530.14	
A324	501.23	
A325	501.18	
A326	516.09	
A327	530.20	
A328	586.18	
A329	582.28	
A330	474.20	
A331	546.12	
A332	486.10	

[0624]

번호	LC-MS: $[M + H]^+$	^{1}H-NMR
A333	486.13	
A334		
A335	500.24	
A336	576.12	
A337	594.10	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.97 – 7.78 (m, 3H), 7.54 – 7.45 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.13 (m, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.62 – 4.32 (m, 4H), 3.62 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.24 – 3.06 (m, 2H), 3.00 – 2.75 (m, 2H), 2.57 – 2.46 (m, 1H), 2.36 – 1.99 (m, 5H).
A338	553.12	
A339	553.14	
A340	585.98	
A341	544.12	
A342	544.20	
A343	544.22	
A344	530.24	
A345	530.20	
A346	554.22	
A347	566.14	
A348	566.18	
A349	610.18	
A350	610.11	
A351	534.12	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (ddt, J = 8.4, 6.7, 2.5 Hz, 2H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 6.7, 4.5 Hz, 2H), 4.70-4.60 (m, 2H), 4.55 – 4.37 (m, 3H), 3.63 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.24 – 3.06 (m, 2H), 3.15 (d, J = 25.8 Hz, 2H), 3.00 – 2.77 (m, 4H), 2.59 – 2.40 (m, 3H), 2.35 – 1.94 (m, 7H).
A352	610.01	
A353	612.52	
A354	594.18	
A355	594.21	

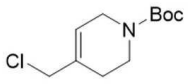
[0625]

번호	LC-MS: $[M+H]^+$	^{1}H-NMR
A356	534.26	
A357	628.10	
A358	534.08	
A359	537.12	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.66 (s, 1H), 8.10 – 8.01 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.53 – 4.31 (m, 4H), 3.67 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 2.99 – 2.73 (m, 2H), 2.51 (qd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.40 – 1.88 (m, 5H).
A360	580.18	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.64 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.57 – 4.34 (m, 4H), 3.70 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 3.01 – 2.74 (m, 2H), 2.52 (qd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.38 – 2.07 (m, 5H).
A361	522.16	
A362	504.20	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.58 – 4.34 (m, 2H), 3.75 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.31 – 3.08 (m, 4H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.80 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 13.1, 4.8 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 2.19 (dtd, J = 12.9, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 3H), 1.47 (dt, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.20 (ddt, J = 29.8, 9.0, 5.4 Hz, 2H).

[0626]

[0627] *화합물 B-1 내지 B-58의 경우*

[0628] **중간체 B1: 삼차-부틸 4-(클로로메틸)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트**

[0629] 

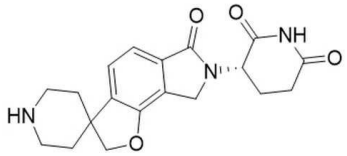
[0630] *단계 A: 삼차-부틸 3-하이드록시-4-메틸렌피페리딘-1-카르복실레이트*

[0631] DCM(3000 mL) 중 SeO_2(61.8 g, 558 mmol, 0.55당량)의 현탁액을 -10℃로 냉각시킨 후, H_2O 중 2-하이드로퍼옥시-2-메틸-프로판(274 g, 291 mL, 2.10당량, 70% 순도)을 적가하고, 생성된 혼합물을 -10℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -30℃로 추가로 냉각시킨 후, DCM(1000 mL) 중 화합물 **5-1**(200 g, 1.01 mol, 1당량)의 용액을 적가하고, 생성된 혼합물을 -30℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃로 가온시키고, 18시간 동안 추가로 교반한 후, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 얼음 부스러기와 물(1.0 L)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 DCM(500 mL)으로 추출한 후, 합쳐진 유기상에 10% w/v $NaHSO_3$ 용액(1000 mL)을 0℃에서 나누어 첨가하였는데, 이 기간 동안 온도를 10℃ 미만으로 유지하였고, 첨가 후 혼합물을 5분 동안 추가로 교반하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 DCM(500 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(1000 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산 에틸 = 100/1 내지 1/1)로 정제하였다. 삼차-부틸 3-하이드록시-4-메틸렌피페리딘-1-카르복실레이트(370 g)를 백색 고형분으로서 수득하였고, 전형적인 수율은 34.2%였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 5.22 (br d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.93 - 3.76 (m, 2H), 3.71 (td, J = 4.3, 12.6 Hz, 1H), 2.92 - 2.77 (m, 1H), 2.76 - 2.53 (m, 1H), 2.30 (td, J = 3.5, 13.4 Hz, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

[0632] *단계 B: 삼차-부틸 4-(클로로메틸)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트*

[0633] 톨루엔(2000 mL) 중 삼차-부틸 3-하이드록시-4-메틸렌피페리딘-1-카르복실레이트(100 g, 469 mmol, 1.00당량)의 용액에 2,6-디메틸피리딘(55.2 g, 60.0 mL, 516 mmol, 1.10당량)을 15℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후, $SOCl_2$(66.9 g, 40.8 mL, 563 mmol, 1.20당량)를 N_2 대기 하에 혼합물에 적가하였고, 이 기간 동안 온도를 10℃ 미만으로 유지시켰다. 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 교반한 후, 20℃로 냉각시켰다. 염수(2 x 600 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 유기상을 분리한 후, 포화 $NaHCO_3$ 용액(600 mL)을 15℃에서 나누어 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 염수(1000 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 삼차-부틸 4-(클로로메틸)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(200 g)를 적색 오일로서 수득하였고, 통상적인 수율은 49.0%였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 5.72 (br s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.88 (br s, 2H), 3.49 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.17 (br s, 2H), 1.43 (s, 9H).

[0634] **중간체 B2: (S)-3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

[0635] 

[0636] *단계 A: 메틸 4-브로모-2-포르밀-3-하이드록시벤조에이트*

[0637] TFA(2.0 L) 중 메틸 4-브로모-3-하이드록시벤조에이트(200 g, 865 mmol, 1.00당량)의 용액에 HMTA(485 g, 3.46 mol, 4.00당량)를 20℃에서 첨가한 후, 생성된 혼합물을 125℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 2N HCl 용액(5 V)으로 퀀칭시키자, 황색 침전물이 관찰되었다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 추가 H_2O(5 V)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 DCM(2.0 L)에 용해시키고, 셀라이트로 여과하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 메틸 4-브로모-2-포르밀-3-하이드록시벤조에이트(144 g)를 회색 고형분으로서 수득하였고, 전형적인 수율은 64.2%였다. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.06 (br s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

[0638] *단계 B: (S)-삼차-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-4-하이드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트*

[0639] MeOH(300 mL) 중 메틸 4-브로모-2-포르밀-3-하이드록시벤조에이트(17.3 g, 72.4 mmol, 1.05당량, HCl 염)의 현탁액에 DIPEA(9.37 g, 72.4 mmol, 12.6 mL, 1.05당량), 화합물 **2**(17.8 g, 69.0 mmol, 1.00당량), 및 AcOH(6.22 g, 103 mmol, 5.92 mL, 1.50당량)를 20℃에서 첨가하고 1.5시간 동안 교반한 후, $NaBH_3CN$(8.67 g, 138 mmol, 2.00당량)을 20℃에서 나누어 첨가하고, 생성된 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20℃의 H_2O(200 mL)로 퀀칭시키고, 감압 하에 농축시켰다. 그런 다음, 용매 잔류물을 EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산 에틸 = 1/1 내지 100% 아세트산 에틸)로 정제하였다. (S)-삼차-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-4-하이드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(23.0 g)를 황색 고형분으로서 수득하였고, 전형적인 수율은 78.4%였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.44 (s, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.76 - 4.67 (m, 1H), 4.58 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.23 - 2.07 (m, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.32 (s, 9H).

[0640] *단계 C: (S)-삼차-부틸 4-(((2-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-5-브로모-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트*

[0641] MeCN(2000 mL) 중 삼차-부틸 4-(클로로메틸)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(150 g, 363 mmol, 1.00당량)의 용액에 K_2CO_3(150.49 g, 1.09 mmol, 3.00당량), NaI(5.44 g, 0.36 mmol, 0.10당량), 및 (S)-삼차-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-4-하이드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(136 g, 472 mmol, 1.30당

량, 80% 순도)를 20℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반한 후, 20℃로 다시 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 DCM(2 x 500 mL)으로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시키고, 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산 에틸 = 100/1 내지 1/1)로 정제하였다. (S)-삼차-부틸 4-(((2-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-5-브로모-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(337 g)를 적색 고형분으로서 수득하였고, 통상적인 수율은 72.4%였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (br s, 1H), 5.86 (br s, 1H), 5.48 (br s, 1H), 4.90 (dd, J = 6.3, 8.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.50 (br s, 2H), 3.98 (br s, 2H), 3.60 (br t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.43 - 2.10 (m, 7H), 1.49 (s, 9H), 1.41 (s, 9H).

[0642] *단계 D: 삼차-부틸 7-[(1S)-4-삼차-부톡시-1-카르바모일-4-옥소-부틸]-6-옥소-스피로[2,8-디하이드로푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트*

[0643] 톨루엔(1500 mL) 중 (S)-삼차-부틸 4-(((2-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-5-브로모-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(125 g, 205 mmol, 1.00당량)의 용액에 AIBN(5.06 g, 0.03 mmol, 0.15당량) 및 Bu_3SnH(270 mL, 1.02 mmol, 4.98당량)를 20℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반한 후, 20℃로 냉각시켰다. 포화 KF 용액(1000 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc(2 x 500 mL)로 세척하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 아세트산 에틸(3 x 500 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(500 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산 에틸 = 100/1 내지 1/1)로 정제하였다. 삼차-부틸 7-[(1S)-4-삼차-부톡시-1-카르바모일-4-옥소-부틸]-6-옥소-스피로[2,8-디하이드로푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(160 g)를 백색 고형분으로서 수득하였고, 통상적인 수율은 56.6%였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (br s, 1H), 5.61 (br s, 1H), 4.92 - 4.85 (m, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 2.88 (br t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.40 - 2.09 (m, 5H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.50 - 1.47 (m, 9H), 1.42 - 1.40 (m, 9H).

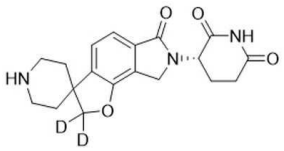
[0644] *단계 E: (3S)-3-(6-옥소스피로[2,8-디하이드로푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온 벤젠설포네이트*

[0645] MeCN(400 mL) 중 무수 벤젠 설폰산(19.6 g, 124 mmol, 2.00당량)의 용액을 100℃로 가열한 후, MeCN(100 mL) 중 삼차-부틸 7-[(1S)-4-삼차-부톡시-1-카르바모일-4-옥소-부틸]-6-옥소-스피로[2,8-디하이드로푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(47.0 g, 62.1 mmol, 1.00당량, 70% 순도)의 용액을 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반한 후, 20℃로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 감압 하에 건조시켰다. 표제 화합물(37.0 g)을 백색 고형분으로서 수득하였고, 전형적인 수율은 92.8%였다. ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O-d_2) δ = 7.75 (br d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 5H), 5.11 (br dd, J = 5.2, 13.4 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.53 - 4.35 (m, 2H), 3.49 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.20 - 3.06 (m, 2H), 2.99 - 2.78 (m, 2H), 2.48 (dq, J = 5.3, 13.1 Hz, 1H), 2.25 - 2.08 (m, 3H), 2.05 - 1.93 (m, 5H).

[0646] *단계 F: (3S)-3-(6-옥소스피로[2,8-디하이드로푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온 염산*

[0647] HCl/디옥산(4 M, 370 mL) 중 (3S)-3-(6-옥소스피로[2,8-디하이드로푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온 벤젠설포네이트(37 g)의 용액을 20℃에서 12시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고 케이크를 MeCN(2 x 200 mL)으로 세척하였다. 여과된 케이크를 감압 하에 건조시켰다. 표제 화합물(24.0 g)을 적색 고형분으로서 수득하였고, 전형적인 수율은 80.7%였다. ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O-d_2) δ = 7.48 - 7.36 (m, 2H), 5.12 (dd, J = 5.3, 13.3 Hz, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 2H), 4.53 - 4.37 (m, 2H), 3.51 (br dd, J = 3.4, 13.3 Hz, 2H), 3.22 - 3.06 (m, 2H), 2.98 - 2.80 (m, 2H), 2.56 - 2.43 (m, 1H), 2.29 - 2.08 (m, 3H), 2.05 - 1.90 (m, 2H).

[0648] **중간체 B3: (S)-3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일-2,2-d2)피페리딘-2,6-디온**

[0649] 

[0650] *단계 A: 1-(삼차-부틸) 4-메틸 3,6-디하이드로피리딘-1,4(2H)-디카르복실레이트*

[0651] MeOH(150.0 mL) 중 삼차-부틸 4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(10.0 g, 30.2 mmol, 1.0당량)의 용액에 DIPEA(39.0 g, 52.6 mL, 302 mmol, 10.0당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(2.21 g, 3.02 mmol, 0.1당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 CO 하에(1 atm) 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 H_2O(30.0 mL)로 희석하고 EA(60 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(50 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 19%)로 정제하여 1-(삼차-부틸) 4-메틸 3,6-디하이드로피리딘-1,4(2H)-디카르복실레이트(5.80 g, 수율 79%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{12}H_{19}NO_4$에 대해 계산된 질량, 241.29; 확인된 m/z, 186.7 $[M-55]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.86 (s, 1H), 4.00 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.42 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.28 - 2.25 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

[0652] *단계 B: 삼차-부틸 4-(하이드록시메틸-d2)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트*

[0653] 무수 THF(50.0 mL) 중 1-(삼차-부틸) 4-메틸 3,6-디하이드로피리딘-1,4(2H)-디카르복실레이트(2.10 g, 8.70 mmol, 1.0당량)의 용액에 $LiAlD_4$(402 mg, 9.57 mmol, 1.1당량)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$(5 g)를 상기 용액에 서서히 첨가하고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 70%)로 정제하여 삼차-부틸 4-(하이드록시메틸-d2)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(700 mg, 수율 37%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{11}H_{17}D_2NO_3$에 대해 계산된 질량, 215.29; 확인된 m/z, MS 신호 없음. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.56 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.39 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

[0654] *단계 C: 삼차-부틸 4-(브로모메틸-d2)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트*

[0655] DCM(50.00 mL) 중 삼차-부틸 4-(하이드록시메틸-d2)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(1.90 g, 8.83 mmol, 1.0당량) 및 트리페닐포스핀(3.47 g, 13.2 mmol, 1.5당량)의 용액에 CBr_4(4.39 g, 13.2 mmol, 1.5당량)를 N_2 하에 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 5시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 19%)로 정제하여 삼차-부틸 4-(브로모메틸-d2)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(1.60 g, 수율 65%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{11}H_{16}D_2BrNO_2$에 대해 계산된 질량, 278.19; 확인된 m/z, 224.0 $[M-55]^+$.

[0656] *단계 D: 삼차-부틸 4-(((5-브로모-1-옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)옥시)메틸-d2)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트*

[0657] DMF(30.0 mL) 중 삼차-부틸 4-(브로모메틸-d2)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(2.00 g, 7.19 mmol, 1.0당량), 5-브로모-4-하이드록시이소벤조푸란-1(3H)-온(1.65 g, 7.19 mmol, 1.0당량), 및 K_2CO_3(1.99 g, 14.4 mmol, 2.0당량)의 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EA(100 mL)에 용해시키고, 염수(100 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 40%)로 정제하여 삼차-부틸 4-(((5-브로모-1-옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)옥시)메틸-d2)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(2.30 g, 수율 75%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{20}D_2BrNO_5$에 대해 계산된 질량, 426.30; 확인된 m/z, 450.1 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J =

8.0 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.53 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H).

[0658] *단계 E: 삼차-부틸 6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트-2,2-d_2*

[0659] 톨루엔(30.0 mL) 중 삼차-부틸 4-(((5-브로모-1-옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)옥시)메틸-d2)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(2.20 g, 5.16 mmol, 1.0당량) 및 AIBN(254 mg, 1.55 mmol, 0.3당량)의 용액에 트리부틸주석 수소화물(9.01 g, 8.38 mL, 31.0 mmol, 6.0당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃의 밀봉된 튜브에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 수성 KF 용액(30 mL)으로 퀀칭시키고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 EA(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 염수(30 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 33%)로 정제하여 삼차-부틸 6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트-2,2-d_2(1.50 g, 수율 83%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{21}D_2NO_5$에 대해 계산된 질량, 347.41; 확인된 m/z, 292.2 $[M-55]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.95 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.91 - 2.87 (s, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.71 - 1.67 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

[0660] *단계 F: 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-7-(하이드록시메틸)-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시-2,2-d_2 산*

[0661] THF(12.0 mL), MeOH(12.0 mL), 및 H_2O(4.00 mL) 중 삼차-부틸 6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트-2,2-d_2(600 mg, 1.73 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaOH(138 mg, 3.45 mmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EA(40 mL)로 희석하고, 수성 HCl 용액(3 *N*)으로 pH = 4~5로 조정하고, EA(50 mL x 4)로 추출하였다. 유기층을 염수(50 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-7-(하이드록시메틸)-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시-2,2-d_2 산(600 mg, 수율 95%)을 무색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{23}D_2NO_6$에 대해 계산된 질량, 365.42; 확인된 m/z, 364.3 $[M-H]^-$.

[0662] *단계 G: 삼차-부틸 8-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트-2,2-d_2*

[0663] DCM(20.0 mL) 중 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-7-(하이드록시메틸)-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시-2,2-d_2 산(1.50 g, 4.10 mmol, 1.0당량)의 용액에 활성 이산화망간(7.14 g, 82.1 mmol, 20.0당량)을 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 짧은 실리카 겔 컬럼을 통해 여과한 후, 여액을 수집하고 감압 하에 농축시켜 삼차-부틸 8-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트-2,2-d_2(760 mg, 수율 52%)를 무색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{21}D_2NO_6$에 대해 계산된 질량, 363.41; 확인된 m/z, 364.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.83 - 1.78 (m, 2H), 1.70 - 1.67 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

[0664] *단계 H: 삼차-부틸 (S)-7-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트-2,2-d_2*

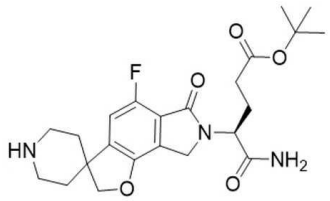
[0665] DMF(10.0 mL) 중 삼차-부틸 8-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트-2,2-d_2(350 mg, 963 μmol, 1.0당량) 및 삼차-부틸 (S)-4,5-디아미노-5-옥소펜타노에이트 염산염(460 mg, 1.93 mmol, 2.0당량)의 용액에 아세트산(578 mg, 554 μL, 9.63 mmol, 10.0당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(4.08 g,

19.3 mmol, 20.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EA(40 mL)에 용해시키고, 염수(30 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 90%)로 정제하여 삼차-부틸 (S)-7-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트-2,2-d_2(300 mg, 수율 58%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{37}D_2N_3O_7$에 대해 계산된 질량, 531.65; 확인된 m/z, 532.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 4.56 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.23 - 2.20 (m, 3H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.38 (s, 9H).

[0666] *단계 I: (S)-3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일-2,2-d2)피페리딘-2,6-디온 벤젠설포네이트*

[0667] MeCN(10.0 mL) 중 삼차-부틸 (S)-7-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트-2,2-d_2(350 mg, 660 μmol, 1.0당량)의 용액에 무수 벤젠설폰산(313 mg, 1.98 mmol, 3.0당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 7시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 아세토니트릴(10 mL)로 슬러화하여 (S)-3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일-2,2-d2)피페리딘-2,6-디온 벤젠설포네이트(300 mg, 수율 88%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $C_{25}H_{25}D_2N_3O_7S$에 대해 계산된 질량, 515.58; 확인된 m/z, 358.3 $[M+H]^+$.

[0668] **중간체 B4: 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)-5-옥소펜타노에이트**

[0669] 

[0670] *단계 A: 4-브로모-2-플루오로-5-하이드록시벤조산*

[0671] MeCN (100 mL) 중 화합물 2-플루오로-5-하이드록시벤조산(10.0 g, 1.0당량)의 용액에 TsOH(10.1 g, 1.0당량)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, MeCN(50 mL) 중 NBS(11.4 g, 1.1당량)를 20분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축시켜 표제 화합물(15.0 g)을 미정제물로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0672] *단계 B: 메틸 4-브로모-2-플루오로-5-하이드록시벤조에이트*

[0673] MeOH(100 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-5-하이드록시벤조산(미정제, 15.0 g, 1.0당량)의 용액에 2,2-디메톡시프로판(18.3 g, 3.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA)로 정제하여 표제 화합물(600 mg)을 수득하였다.

[0674] *단계 C: 메틸 4-브로모-6-플루오로-2-포르밀-3-하이드록시벤조에이트*

[0675] TFA(5 mL) 중 메틸 4-브로모-2-플루오로-5-하이드록시벤조에이트(249 mg, 1 mmol, 1당량)의 용액에 HMTA(560 mg, 4 mmol, 4당량)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 125℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르/아세트산 에틸 = 5/1)는 출발 물질이 완전히 소모되었고 원하는 생성물이 있음을 나타냈다. 혼합물을 2N HCl(5 V)로 퀀칭시키자 황색 고형분이 형성되었다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 추가의 물(5 V)을 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 DCM에 용해시키고, 셀라이트 상에서 여과하고, 건조시키고, 진공에서 대부분의 용매를 제거하였다. 표제 화합물(110 mg, 0.4 mmol, 40% 수율)을 회색 고형분으로서

수득하였다.

[0676] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.28 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H). LC- MS (m/z): $[M - H]^+$ = 274.99.

[0677] *단계 D: 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-브로모-7-플루오로-4-하이드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트*

[0678] 삼차-부틸 (*S*)-4,5-디아미노-5-옥소펜타노에이트(212 mg, 1.05 mmol, 1.05 당량, HCl)를 20℃에서 MeOH(5 mL)에 첨가하였다. 그런 다음, DIEA(1.05 mmol, 1.05당량), 메틸 4-브로모-6-플루오로-2-포르밀-3-하이드록시벤조에이트(277 mg,1 mmol, 1당량), 및 AcOH(1.5 mmol, 1.5당량)를 동일한 온도에서 혼합물에 첨가하였다. 1.5시간 후, $NaBH_3CN$(2 mmol, 2당량)을 혼합물에 나누어 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 20℃의 H_2O를 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 그런 다음, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(200 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/아세트산 에틸 = 1/1 내지 아세트산 에틸)로 정제하였다. 표제 화합물(293 mg, 0.68 mmol, 65% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0679] *단계 E: 벤질 (S)-4-(((2-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-5-브로모-6-플루오로-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트*

[0680] 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-브로모-7-플루오로-4-하이드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(202 mg, 0.47 mmol, 1당량), 벤질 4-(클로로메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(280 mg, 0.49 mmol, 1.05당량), 및 K_2CO_3(194 mg, 1.41 mmol, 3당량)을 20℃에서 DMF(5 mL)에 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 물(20 mL)을 첨가하였다. 생성물을 DCM(20 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고형분으로서 수득하였다(194 mg, 60% 수율).

[0681] 단계 F: 벤질 (S)-7-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-5-플루오로-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트

[0682] 벤질
(S)-4-(((2-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-5-브로모-6-플루오로-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(330 mg, 0.5 mmol, 1당량), Bu_3SnH(614 mg, 2 mmol), 및 AIBN(8.2 mg, 0.05 mmol, 0.1당량)을 20℃에서 톨루엔(5 mL)에 첨가한 다음, 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 포화 불화칼륨 용액을 첨가하여 혼합물을 퀀칭시키고 1시간 동안 교반하였다. 생성물을 EA로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고형분으로서 수득하였다(84 mg, 29% 수율).

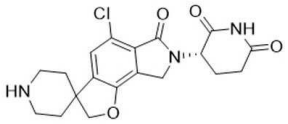
[0683] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.31 (m, 5H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.85 (dd, *J* = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.48 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.20 (brs, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.37-2.16 (m, 6H), 1.76 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

[0684] *단계 G: 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)-5-옥소펜타노에이트*

[0685] 자기 교반 막대가 구비된 100 mL 플라스크에 벤질 (S)-7-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-5-플루오로-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(200 mg), MeOH(10 mL)를 첨가한 다음, 10% Pd/C(20 mg)를 첨가하였다. 이어서, 수소로 플라스크를 플러싱하고, 수소 풍선을 부착하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. TLC 모니터링(DCM:MeOH = 10:1)에 의해 출발 물질이 완전

히 소모된 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 추가의 MeOH로 세척하였다. 용매를 제거하고, 백색 고형분으로서의 잔류 표제 화합물(120 mg)을 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0686] **중간체 B5: (S)-3-(5-클로로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

[0687] 

[0688] *단계 A: 삼차-부틸 (S)-7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트*

[0689] 건조 DCM(10 mL) 중 (S)-3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(100 mg, 0.28 mmol, 1.0당량) 및 TEA(85 mg, 0.84 mmol, 3당량)의 혼합물에 디-삼차-부틸 디카르보네이트(123 mg, 0.56 mmol, 2.0당량)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 N_2 대기 하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 50%)로 정제하여 삼차-부틸 (S)-7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(120 mg, 수율 94%)를 연황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C24H29N3O6에 대해 계산된 질량, 455; 확인된 m/z, 456.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 4.65 - 4.50 (m, 2H), 4.39 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.07 - 2.76 (m, 3H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H).

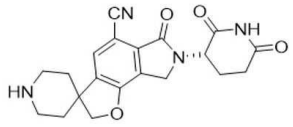
[0690] *단계 B: 삼차-부틸 (S)-5-클로로-7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트*

[0691] 건조 ACN(5.0 mL) 중 삼차-부틸 (S)-7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(60 mg, 132 μmol, 1.0당량)의 용액에 NCS(18 mg, 132 μmol, 1.0당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온의 N_2 대기 하에 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 50%)로 정제하여 삼차-부틸 (S)-4-클로로-7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(60.0 mg, 수율 93%)를 연황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{24}H_{28}ClN_3O_6$에 대해 계산된 질량, 489; 확인된 m/z, 490.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.10 - 2.91 (m, 3H), 2.65 - 2.611 (m, 1H), 2.53 - 2.45 (m, 1H), 2.11 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.56 (s, 9H).

[0692] *단계 C: (S)-3-(5-클로로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온*

[0693] EA(5.0 mL) 중 삼차-부틸 (S)-7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(50 mg, 110 μmol, 1.0당량)의 용액에 HCl-디옥산(4 *M*)(0.25 mL, 1.00 mmol, 10.0당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (S)-3-(4-클로로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온 염산염(40.0 mg, 93% 수율)를 연황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{20}ClN_3O_4$에 대해 계산된 질량, 389; 확인된 m/z, 390.2 $[M+H]^+$.

[0694] **중간체 B6: (S)-7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-5-카르보니트릴**

[0695] 

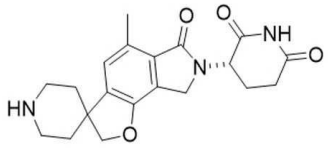
[0696] *단계 A: (S)-삼차-부틸 7-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-5-시아노-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트*

[0697] DMF(10.0 mL) 중 삼차-부틸 (S)-7-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-5-브로모-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(200 mg, 329 μmol, 1.0당량)의 용액에 시안화구리(88.3 mg, 986 μmol, 3.0당량)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 140℃에서 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1)로 정제하여 (S)-삼차-부틸 7-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-5-시아노-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(160 mg, 수율 88%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{38}N_4O_7$, 554.27; 확인된 m/z, 555.3 $[M+H]^+$.

[0698] *단계 B: (S)-7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-5-카르보니트릴*

[0699] MeCN(5.0 mL) 중 (S)-삼차-부틸 7-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-5-시아노-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(160 mg, 288 μmol, 1.0당량)의 용액에 무수 벤젠설폰산(151.4 mg, 288 μmol, 3.0당량)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 (S)-7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-5-카르보니트릴(20.0 mg, 수율 18%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{20}H_{20}N_4O_4$, 380.15; 확인된 m/z, 381.2 $[M+H]^+$.

[0700] **중간체 B7: (S)-3-(5-메틸-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

[0701] 

[0702] *단계 A: 삼차-부틸 (S)-7-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-5-브로모-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트*

[0703] MeCN(5.0 mL) 중 삼차-부틸 (S)-7-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(200 mg, 378 μmol, 1.0당량)의 용액에 NBS(67.2 mg, 378 μmol, 1.0당량)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1)로 정제하여 삼차-부틸 (S)-7-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-5-브로모-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(180 mg, 수율 78%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{38}BrN_3O_7$, 607.2; 확인된 m/z, 608.2 $[M+H]^+$.

[0704] *단계 B: 삼차-부틸 (S)-7-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-5-메틸-6-옥소-7,8-디하이드로-*

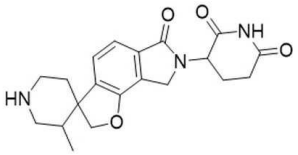
2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트

[0705] 1,4-디옥산(5.0 mL) 및 물(0.5 mL) 중 삼차-부틸 (S)-7-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-5-브로모-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(200 mg, 329 μmol, 1.0당량), 탄산칼륨(136 mg, 986 μmol, 3.0당량), 및 $Pd(dppf)Cl_2$(48.1 mg, 65.7 μmol, 0.2당량)의 용액에 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-티르옥사트리보리난(82.5 mg, 657 μmol, 2.0당량)을 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(PE/EA = 1/1)로 정제하여 삼차-부틸 (S)-7-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-5-메틸-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(141 mg, 수율 79%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{41}N_3O_7$, 543.3; 확인된 m/z, 544.3 $[M+H]^+$.

[0706] *단계 C: (S)-3-(5-메틸-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온*

[0707] MeCN(5.0 mL) 중 삼차-부틸 (S)-7-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-5-메틸-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(141 mg, 259 μmol, 1.0당량)의 용액에 벤젠설폰산(123 mg, 778 μmol, 3.0당량)을 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (S)-3-(5-메틸-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온 벤젠설폰산(360 mg, 79%, 30% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{20}H_{23}N_3O_4$, 369.2; 확인된 m/z, 370.2 $[M+H]^+$.

[0708] **중간체 B8: 3-(3'-메틸-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

[0709] 

[0710] *단계 A: 삼차-부틸 4-메틸-1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트*

[0711] DMSO(10.0 mL) 중 트리메틸(옥소)설포늄 요오드화물(8.25 g, 37.5 mmol, 4.0당량)의 용액에 NaH(오일에 현탁된 60%)(1.5 g, 37.5 mmol, 4.0당량)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 삼차-부틸 3-메틸-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(2.00 g, 9.38 mmol, 1.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 N_2 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(50 mL)로 퀀칭시키고 EA(100 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(100 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 20% 내지 50%)로 정제하여 삼차-부틸 4-메틸-1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트(400 mg, 수율 19%)를 연황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{12}H_{21}NO_3$에 대해 계산된 질량, 227.30; 확인된 m/z, 172.1 $[M-55]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.48 - 3.40 (m, 3H), 3.14 (s, 1H), 2.75 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 12.0, 8.6 Hz, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.52 (s, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0712] *단계 B: 삼차-부틸 4-(하이드록시메틸)-3-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트*

[0713] 톨루엔(10.0 mL) 중 삼차-부틸 4-메틸-1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트(1.00 g, 4.40 mmol, 1.0당량)의 용액에 알루미늄 이소프로폭시드(2.70 g, 2.60 mL, 13.2 mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 수성 HCl 용액(3 *N*)으로 pH =

4~5로 조정하고, EA(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 20% 내지 50%)로 정제하여 삼차-부틸 4-(하이드록시메틸)-3-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(850 mg, 수율 85%)를 연황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: 일상적인 조건 하에서 MS 신호 없음. LC-MS (ESI): $C_{12}H_{21}NO_3$에 대해 계산된 질량, 227.30; 확인된 m/z, MS 신호 없음.

[0714] *단계 C: 삼차-부틸 4-(((5-브로모-1-옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)옥시)메틸)-3-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트*

[0715] THF(20.0 mL) 중 5-브로모-4-하이드록시이소벤조푸란-1(3H)-온(420 mg, 1.83 mmol, 1.0당량)의 용액에 트리페닐포스핀(721 mg, 2.75 mmol, 1.5당량) 및 삼차-부틸 4-(하이드록시메틸)-3-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(417 mg, 1.83 mmol, 1.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 0℃에서 20분 동안 교반한 다음, DIAD(556 mg, 535 μL, 2.75 mmol, 1.5당량)를 상기 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 증발시킨 후, 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 20%)로 정제하여 삼차-부틸 4-(((5-브로모-1-옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)옥시)메틸)-3-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(180 mg, 수율 22%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{20}H_{24}BrNO_5$에 대해 계산된 질량, 438.32; 확인된 m/z, 342.0 $[M-55]^+$.

[0716] *단계 D: 삼차-부틸 3'-메틸-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트*

[0717] 톨루엔(20.0 mL) 중 삼차-부틸 4-(((5-브로모-1-옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)옥시)메틸)-3-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(180 mg, 411 μmol, 1.0당량) 및 AIBN(13.5 mg, 82.1 μmol, 0.2당량)의 용액에 트리부틸주석 수소화물(478 mg, 444 μL, 1.64 mmol, 4.0당량)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 하에 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 포화 수성 KF 용액(30 mL)으로 퀀칭시키고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 합치고, 염수(30 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 30%)로 정제하여 삼차-부틸 3'-메틸-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(120 mg, 수율 81%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{20}H_{25}NO_5$에 대해 계산된 질량, 359.42; 확인된 m/z, 304.0 $[M-55]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.77 (m, 2H), 3.04 - 2.66 (m, 2H), 2.01 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.77 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H).

[0718] *단계 E: 삼차-부틸 3'-메틸-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트*

[0719] THF(9.00 mL), MeOH(9.00 mL), 및 H_2O(3.00 mL) 중 삼차-부틸 3'-메틸-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(110 mg, 306 μmol, 1.0당량)의 용액에 NaOH(24 mg, 612 μmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EA(20 mL)로 희석하고, 수성 HCl 용액(3 *N*)으로 pH = 4~5로 조정하고, EA(40 mL x 4)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 삼차-부틸 3'-메틸-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트 (110 mg, 수율 90%)를 무색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $C_{20}H_{27}NO_6$에 대해 계산된 질량, 377.44; 확인된 m/z, 376.4 $[M-H]^-$.

[0720] *단계 F: 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-7-포르밀-3'-메틸-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시산*

[0721] DCM(20.0 mL) 중 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-7-(하이드록시메틸)-3'-메틸-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시산(110 mg, 291 μmol, 1.0당량) 및 활성 이산화망간(507 mg, 5.83 mmol, 20.0당량)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 짧은 컬럼을 통해 여과한 후, 여액을 수집하고 감압 하에 농축시켜 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-7-포르밀-3'-메틸-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시산(100 mg, 91% 수율)을 무색

오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $C_{20}H_{25}NO_6$에 대해 계산된 질량, 375.42; 확인된 m/z, 376.1 $[M+H]^+$.

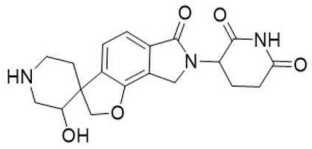
[0722] *단계 G: 삼차-부틸 7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3'-메틸-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트*

[0723] DMF(10.0 mL) 중 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-7-포르밀-3'-메틸-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시산(110 mg, 293 μmol, 1.0당량) 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온 염산염(96.5 mg, 586 μmol, 2.0당량)의 용액에 아세트산(0.52 g, 0.50 mL, 8.7 mmol, 30.0당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(186 mg, 879 μmol, 3.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EA(40 mL)에 용해시키고, 염수(30 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 삼차-부틸 7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3'-메틸-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(80.0 mg, 58% 수율)를 회색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{25}H_{31}N_3O_6$에 대해 계산된 질량, 469.54; 확인된 m/z, 470.2 $[M+H]^+$.

[0724] *단계 H: 3-(3'-메틸-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온*

[0725] DCM(3 mL) 중 삼차-부틸 7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3'-메틸-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(70.0 mg, 149 μmol, 1.0당량)의 용액에 HCl-디옥산(4 *M*)(8.0 mL, 32 mmol, 10.4당량)을 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 3-(3'-메틸-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온 염산염(30.0 mg, 54% 수율)를 회색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $C_{20}H_{23}N_3O_4$에 대해 계산된 질량, 369.42; 확인된 m/z, 370.1 $[M+H]^+$.

[0726] **중간체 B9: 3-(3'-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

[0727] 

[0728] *단계 A: 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-3'-하이드록시-7-(하이드록시메틸)-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시산*

[0729] THF(9.00 mL), MeOH(9.00 mL), 및 H_2O(3.00 mL) 중 삼차-부틸 3'-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(400 mg, 1.11 mmol, 1.0당량)의 혼합물에 NaOH(89 mg, 2.21 mmol, 2.0당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EA(20 mL)로 희석하고, 수성 HCl 용액(3 *M*)으로 pH = 4~5로 조정하고, EA(40 mL x 4)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-3'-하이드록시-7-(하이드록시메틸)-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시산(400 mg, 수율 95%)을 무색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{25}NO_7$에 대해 계산된 질량, 379.41; 확인된 m/z, 378.3 $[M-H]^-$.

[0730] *단계 B: 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-7-포르밀-3'-하이드록시-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시산*

[0731] DCM(40.0 mL) 중 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-3'-하이드록시-7-(하이드록시메틸)-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시산(420 mg, 1.11 mmol, 1.0당량) 및 활성 이산화망간(1.92 g, 22.1 mmol, 20.0당량)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 짧은 컬럼을 통해 여과한 후, 여액을 수집하고 감압 하에 농축시켜 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-7-포르밀-3'-하이드록시-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시산(260 mg, 62% 수

율)을 무색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{21}F_2NO_6$에 대해 계산된 질량, 377.39; 확인된 m/z, 378.1 $[M+H]^+$.

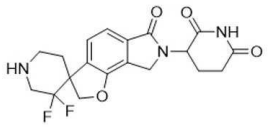
[0732] *단계 C: 삼차-부틸 7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3'-하이드록시-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트*

[0733] DMF(10.0 mL) 중 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-7-포르밀-3'-하이드록시-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시산(260 mg, 689 μmol, 1.0당량) 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온 염산염(227 mg, 1.38 mmol, 2.0당량)의 용액에 아세트산(1.0 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(438 mg, 2.07 mmol, 3.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EA(40 mL)에 용해시키고, 염수(30 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 크로마토그래피(DCM 중 MeOH, 10%)로 정제하여 삼차-부틸 7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3'-하이드록시-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(260 mg, 수율 80%)를 회색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{24}H_{29}N_3O_7$에 대해 계산된 질량, 471.51; 확인된 m/z, 472.2 $[M+H]^+$.

[0734] *단계 D: 3-(3'-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온*

[0735] DCM(5.0 mL) 중 삼차-부틸 7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3'-하이드록시-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(260 mg, 551 μmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(1.7 mL, 22.1 mmol, 40.0당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 조심스럽게 농축시켜 3-(3'-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온 트리플루오로아세테이트(100 mg, 수율 48%)를 황색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{21}N_3O_5$에 대해 계산된 질량, 371.39; 확인된 m/z, 372.2 $[M+H]^+$.

[0736] **중간체 B10. 3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

[0737] 

[0738] *단계 A: 삼차-부틸 4-(((5-브로모-1-옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)옥시)메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트*

[0739] THF(150 mL) 중 5-브로모-4-하이드록시이소벤조푸란-1(3H)-온(5.0 g, 21.80 mmol, 1.0당량)의 용액에 삼차-부틸-4-(하이드록시메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(5.59 g, 26.2 mmol, 1.2당량) 및 트리페닐포스핀(8.59 g, 32.7 mmol, 7.31 mL, 1.5당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 그런 다음, DIAD(6.62 g, 32.7 mmol, 6.37 mL, 1.5당량)를 상기 혼합물에 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 증발시킨 후, 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 20%)로 정제하여 삼차-부틸 4-(((5-브로모-1-옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)옥시)메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(9.0 g, 수율 97%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{22}BrNO_5$에 대해 계산된 질량, 424.29; 확인된 m/z, 369.9 $[M+H-56]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.48 (dd, J = 14.6, 9.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 2H), 1.41 (s, 9H).

[0740] *단계 B: 삼차-부틸 6-옥소-2',3',6,8-테트라하이드로-1'H,2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피리딘]-1'-카르복실레이트*

[0741] DMF(30.0 mL) 중 삼차-부틸 4-(((5-브로모-1-옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)옥시)메틸)-3,6-디하이드로

피리딘-1(2H)-카르복실레이트(5.00 g, 7.90 mmol, 1.0당량)의 용액에 포름산 나트륨(591 mg, 8.69 mmol, 1.1당량), 팔라듐 디아세테이트(177 mg, 790 μmol, 0.1당량), 아세트산 나트륨(1.62 g, 19.7 mmol, 2.5당량), 및 TEA(1.44 g, 8.69 mmol, 1.33 mL, 1.1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고 케이크를 EA(100 mL)로 세척하였다. 여액을 염수(60 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 30%)로 정제하여 삼차-부틸 6-옥소-2',3',6,8-테트라하이드로-1'H,2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피리딘]-1'-카르복실레이트(1.70 g, 수율 62.7%)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{21}NO_5$에 대해 계산된 질량, 343.38; 확인된 m/z, 344.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.88 - 4.82 (m, 1H), 4.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 2.02 - 1.98 (m, 1H), 1.84 - 1.78 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

[0742] *단계 C: 삼차-부틸 3'-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트*

[0743] THF(60.0 mL) 중 삼차-부틸 6-옥소-2',3',6,8-테트라하이드로-1'H,2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피리딘]-1'-카르복실레이트(4.70 g, 13.7 mmol, 1.0당량)의 용액에 BH_3-THF(1 N)(34.2 mL, 34.2 mmol, 2.5당량)를 N_2 하에 -78℃에서 첨가하였다. 반응물을 0℃로 서서히 가온시키고 0℃에서 5시간 동안 교반하였다. 물(5 mL)을 상기 혼합물에 첨가한 다음, 과붕산 나트륨(5.60 g, 68.4 mmol, 5.0당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM(100 mL)으로 희석하고, 염수(50 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 40%)로 정제하여 삼차-부틸 3'-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(2.70 g, 수율 54%)를 백색 분말로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{23}NO_6$에 대해 계산된 질량, 361.39; 확인된 m/z, 306.1 $[M+H-56]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 5.31 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 1H), 2.83 - 2.56 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

[0744] *단계 D: 삼차-부틸 3',6-디옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트*

[0745] DCM(30.0 mL) 중 삼차-부틸 3'-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(1.80 g, 4.98 mmol, 1.0당량)의 용액에 데스-마틴 페리오디난(5.28 g, 12.5 mmol, 2.5당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM(60 mL)으로 희석하고, 수성 티오황산나트륨 용액(30 mL x 2)으로 세척하고, 염수(40 mL x 2)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 40%)로 정제하여 삼차-부틸 3',6-디옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(1.3 g, 수율 72.6%)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{21}NO_6$에 대해 계산된 질량, 359.38; 확인된 m/z, 360.1 $[M+H]^+$.

[0746] *단계 E: 삼차-부틸 3',6-디옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트*

[0747] DCM(50.0 mL) 중 삼차-부틸 3',6-디옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(1.20 g, 3.34 mmol, 1.0당량), 불화 트리에틸암모늄(3.23 g, 3.27 mL, 20.0 mmol, 6.0당량), 및 N,N-디에틸-S,S-디플루오로-설필이미늄 테트라플루오로보레이트(3.44 g, 15.0 mmol, 4.5당량)의 용액에 TEA(845 mg, 1.16 mL, 8.35 mmol, 2.5당량)를 25℃에서 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(30 mL)으로 퀀칭시키고 DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 분리된 유기상을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 30%)로 정제하여 삼차-부틸 3',3'-디플

루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(260 mg, 20% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{21}F_2NO_5$에 대해 계산된 질량, 381.38; 확인된 m/z, 382.1 $[M+H]^+$.

[0748] *단계 F: 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-3',3'-디플루오로-7-(하이드록시메틸)-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시산*

[0749] THF(9.00 mL), MeOH(9.00 mL), 및 H_2O(3.00 mL) 중 삼차-부틸 3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(280 mg, 734 μmol, 1.0당량)의 용액에 NaOH(44 mg, 1.10 mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EA(20 mL)로 희석하고, 수성 HCl 용액(3 *N*)으로 pH = 4~5로 조정하고, EA(40 mL x 4)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-3',3'-디플루오로-7-(하이드록시메틸)-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시산(290 mg, 수율 99%)을 무색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{23}F_2NO_6$에 대해 계산된 질량, 399.39; 확인된 m/z, 398.3 $[M-H]^-$.

[0750] *단계 G: 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-3',3'-디플루오로-7-포르밀-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시산*

[0751] DCM(20.0 mL) 중 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-3',3'-디플루오로-7-(하이드록시메틸)-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시산(260 mg, 651 μmol, 1.0당량) 및 활성 이산화망간(1.13 g, 13.0 mmol, 20.0당량)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 짧은 컬럼을 통해 여과한 후, 여액을 수집하고 감압 하에 농축시켜 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-3',3'-디플루오로-7-포르밀-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시산(250 mg, 96.6% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{21}F_2NO_6$에 대해 계산된 질량, 397.37; 확인된 m/z, 398.1 $[M+H]^+$.

[0752] *단계 H: 삼차-부틸 7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3',3'-디플루오로-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트*

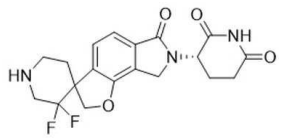
[0753] DMF(10.0 mL) 중 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-3',3'-디플루오로-7-포르밀-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시산(260 mg, 654 μmol, 1.0당량) 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온 염산염(215 mg, 1.31 mmol, 2.0당량)의 용액에 아세트산(0.52 g, 0.50 mL, 8.7 mmol, 13.0당량)을 첨가하고, 반응물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(416 mg, 1.96 mmol, 3.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EA(60 mL)로 용해시키고, 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 90%)로 정제하여 삼차-부틸 7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3',3'-디플루오로-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(220 mg, 수율 68.4%)를 회색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{24}H_{27}F_2N_3O_6$에 대해 계산된 질량, 491.49; 확인된 m/z, 492.2 $[M+H]^+$.

[0754] *단계 I: 3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온*

[0755] DCM(5.00 mL) 중 삼차-부틸 7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3',3'-디플루오로-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(200 mg, 407 μmol, 1.0당량)의 용액에 트리플루오로아세트산(2.99 g, 2.00 mL, 26.3 mmol, 64.5당량)을 첨가하고, 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 건조시켜 3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온 트리플루오로아세테이트(150 mg, 94% 수율)를 회색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{19}F_2N_3O_4$에 대해 계산된 질량, 391.37; 확인된 m/z, 392.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 5.16 - 4.96 (m, 2H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 4.44 (t, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.71 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.97 - 2.83 (m, 1H), 2.60 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.26 - 2.23 (m,

1H), 2.08 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.00 - 1.98 (m, 1H).

[0756] **중간체 B11: (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

[0757] 

[0758] *단계 A: 삼차-부틸 4-(((5-브로모-1-옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)옥시)메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트*

[0759] THF(300 mL) 중 5-브로모-4-하이드록시이소벤조푸란-1(3H)-온(10.0 g, 43.60 mmol, 1.0당량)의 용액에 삼차-부틸-4-(하이드록시메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(11.18 g, 52.4 mmol, 1.2당량) 및 트리페닐포스핀(17.18 g, 65.4 mmol, 14.62 mL, 1.5당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 그런 다음, DIAD(13.24 g, 65.4 mmol, 12.74 mL, 1.5당량)를 상기 혼합물에 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 증발시킨 후, 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 20%)로 정제하여 삼차-부틸 4-(((5-브로모-1-옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)옥시)메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(18.0 g, 수율 97%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{22}BrNO_5$에 대해 계산된 질량, 424.29; 확인된 m/z, 369.9 $[M+H-56]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.48 (dd, J = 14.6, 9.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 2H), 1.41 (s, 9H).

[0760] *단계 B: 삼차-부틸 6-옥소-2',3',6,8-테트라하이드로-1'H,2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피리딘]-1'-카르복실레이트*

[0761] DMF(90.0 mL) 중 삼차-부틸 4-(((5-브로모-1-옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)옥시)메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(15.00 g, 23.70 mmol, 1.0당량)의 용액에 포름산 나트륨(1.77 g, 26.07 mmol, 1.1당량), 팔라듐 디아세테이트(531 mg, 2.37 mmol, 0.1당량), 아세트산 나트륨(4.86 g, 59.1 mmol, 2.5당량), 및 TEA(4.32 g, 26.07 mmol, 3.99 mL, 1.1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고 케이크를 EA(300 mL)로 세척하였다. 여액을 염수(60 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 30%)로 정제하여 삼차-부틸 6-옥소-2',3',6,8-테트라하이드로-1'H,2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피리딘]-1'-카르복실레이트(5.10 g, 수율 62.7%)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{21}NO_5$에 대해 계산된 질량, 343.38; 확인된 m/z, 344.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.88 - 4.82 (m, 1H), 4.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 2.02 - 1.98 (m, 1H), 1.84 - 1.78 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

[0762] *단계 C: 삼차-부틸 3'-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트*

[0763] THF(60.0 mL) 중 삼차-부틸 6-옥소-2',3',6,8-테트라하이드로-1'H,2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피리딘]-1'-카르복실레이트(5.10 g, 14.87 mmol, 1.0당량)의 용액에 BH_3-THF(1 N)(37.1 mL, 37.1 mmol, 2.5당량)를 N_2 하에 -78℃에서 첨가하였다. 반응물을 0℃로 서서히 가온시키고 0℃에서 5시간 동안 교반하였다. 물(10 mL)을 상기 혼합물에 첨가한 다음, 과붕산 나트륨(6.07 g, 74.2 mmol, 5.0당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM(100 mL)으로 희석하고, 염수(50 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 40%)로 정제하여 삼차-부틸 3'-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(2.93 g, 수율 54%)를 백색 분말로서 수득하

였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{23}NO_6$에 대해 계산된 질량, 361.39; 확인된 m/z, 306.1 $[M+H-56]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 5.31 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 1H), 2.83 - 2.56 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

[0764] *단계 D: 삼차-부틸 3',6-디옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트*

[0765] DCM(60.0 mL) 중 삼차-부틸 3'-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(2.90 g, 8.10 mmol, 1.0당량)의 용액에 데스-마틴 페리오디난(8.60 g, 20.35 mmol, 2.5당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 티오황산나트륨 용액(60 mL)으로 퀀칭시키고 DCM(90 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(60 mL x 2), 염수(40 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 삼차-부틸 3',6-디옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(2.12 g, 72.6% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{21}NO_6$에 대해 계산된 질량, 359.38; 확인된 m/z, 360.1 $[M+H]^+$.

[0766] *단계 E: 삼차-부틸 3',6-디옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트*

[0767] DCM(100.0 mL) 중 삼차-부틸 3',6-디옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(2.0 g, 5.57 mmol, 1.0당량), 트리에틸암모늄플루오라이드(5.38 g, 5.44 mL, 33.4 mmol, 6.0당량), 및 N,N-디에틸-S,S-디플루오로-설필이미늄 테트라플루오로보레이트(XtalFluor-E)(5.73 g, 25.0 mmol, 4.5당량)의 용액에 TEA(1.41 g, 1.94 mL, 13.9 mmol, 2.5당량)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(60 mL)으로 퀀칭시키고 DCM(100 mL x 3)으로 추출하였다. 분리된 유기상을 염수(100 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 30%)로 정제하여 삼차-부틸 3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(1.0 g, 수율 47%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{21}F_2NO_5$에 대해 계산된 질량, 381.38; 확인된 m/z, 382.1 $[M+H]^+$.

[0768] *단계 F: 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-3',3'-디플루오로-7-(하이드록시메틸)-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시산*

[0769] THF(9.00 mL), MeOH(9.00 mL), 및 H_2O(3.00 mL) 중 삼차-부틸 3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(280 mg, 734 μmol, 1.0당량)의 용액에 NaOH(44 mg, 1.10 mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EA(20 mL)로 희석하고, 수성 HCl 용액(3 N)으로 pH = 4~5로 조정하고, EA(40 mL x 4)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-3',3'-디플루오로-7-(하이드록시메틸)-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시산(290 mg, 수율 99%)을 무색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{23}F_2NO_6$에 대해 계산된 질량, 399.39; 확인된 m/z, 398.3 $[M-H]^-$.

[0770] *단계 G: 삼차-부틸 2,2-디플루오로-8-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트*

[0771] DCM(30.0 mL) 중 1'-(삼차-부톡시카르보닐)-3',3'-디플루오로-7-(하이드록시메틸)-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-6-카르복시산(1.6 g, 4.01 mmol, 1.0당량) 및 활성 이산화망간(6.97 g, 80.1 mmol, 20.0당량)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 짧은 컬럼을 통해 여과한 후, 여액을 수집하고 감압 하에 농축시켜 삼차-부틸 2,2-디플루오로-8-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(1.5 g, 수율 96.6%)를 무색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계

에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{21}F_2NO_6$에 대해 계산된 질량, 397.37; 확인된 m/z, 398.1 $[M+H]^+$.

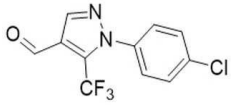
[0772] *단계 H: 삼차-부틸 7-((S)-1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-3',3'-디플루오로-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트*

[0773] DMF(30.0 mL) 중 삼차-부틸 3',3'-디플루오로-8-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H-스피로[벤조[2,1-b:3,4-c']디푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(1.60 g, 4.03 mmol, 1.0당량) 및 삼차-부틸 (*S*)-4,5-디아미노-5-옥소펜타노에이트 염산염(1.92 g, 8.05 mmol, 2.0당량)의 용액에 아세트산(2.42 g, 2.32 mL, 40.3 mmol, 10.0당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(2.56 mg, 1.79 mL, 12.1 mmol, 3.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EA(100 mL)로 희석하고, 염수(100 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 90%)로 정제하여 삼차-부틸 7-((*S*)-1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-3',3'-디플루오로-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(1.80 g, 수율 79%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{37}F_2N_3O_7$에 대해 계산된 질량, 565.61; 확인된 m/z, 566.4 $[M+H]^+$.

[0774] *단계 I: (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온 벤젠설포네이트*

[0775] MeCN(30.0 mL) 중 삼차-부틸 7-((*S*)-1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-3',3'-디플루오로-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(1.80 g, 3.18 mmol, 1.0당량)의 용액에 무수 벤젠설폰산(1.51 g, 9.55 mmol, 3.0당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 7시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 아세토니트릴(30 mL)로 슬러리화하여 (3*S*)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온 벤젠설포네이트(1.20 g, 수율 68%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{19}H_{19}F_2N_3O_4$에 대해 계산된 질량, 391.37; 확인된 m/z, 392.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 9.48 (s, 2H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 3H), 5.17 - 4.99 (m, 2H), 4.74 - 4.66 (m, 1H), 4.43 (t, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.72 (m, 2H), 3.40 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.06 - 2.88 (m, 2H), 2.60 - 2.58 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 2H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 2.01 - 1.98 (m, 1H).

[0776] **중간체 B12: 1-(4-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르브알데히드**

[0777] 

[0778] *단계 A: 에틸 (Z)-2-(에톡시메틸렌)-4,4,4-트리플루오로-3-옥소부타노에이트*

[0779] 트리에틸 오르토포르메이트(8.00 mL) 중 에틸 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부타노에이트(1.00 g, 5.43 mmol, 1.0당량) 및 아세트산 무수물(1.66 g, 1.54 mL, 16.3 mmol, 3.0당량)의 혼합물을 130℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 에틸 (Z)-2-(에톡시메틸렌)-4,4,4-트리플루오로-3-옥소부타노에이트(1.20 g, 92% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS: 일상적인 조건 하에서 이온 신호는 나타나지 않았다. LC-MS (ESI): $C_9H_{11}F_3O_4$에 대해 계산된 질량, 240.06; 확인된 m/z, 241.1 $[M+H]^+$.

[0780] *단계 B: 에틸 1-(4-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트*

[0781] EtOH(30.0 mL) 중 에틸 (Z)-2-(에톡시메틸렌)-4,4,4-트리플루오로-3-옥소부타노에이트(1.20 g, 5.00 mmol, 1.0당량)의 용액에 트리에틸아민(607 mg, 836 μL, 6.00 mmol, 1.2당량) 및 (4-클로로페닐) 하이드라진 염산염(1.07 g, 6.00 mmol, 1.2당량)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 100℃로 가열하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 아세트산에틸(50 mL)로 희석하고, 염수(30 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고

감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 50/1)로 정제하여 에틸 1-(4-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트(723 mg, 수율 45%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{11}H_8D_2F_2N_2O$에 대해 계산된 질량, 318.04; 확인된 m/z, 319.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 2H), 7.63 - 7.60 (m, 2H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

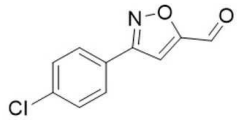
[0782] *단계 C: (1-(4-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)메탄올*

[0783] THF(10.0 mL) 중 에틸 1-(4-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트(350 mg, 1.10 mmol, 1.0당량)의 용액에 수소화 알루미늄 리튬(83.4 mg, 2.20 mmol, 20 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $Na_2SO_4{\cdot}10H_2O$로 조심스럽게 퀀칭시키고 30분 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물(20 mL)과 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 (1-(4-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)메탄올(300 mg, 98% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $C_{11}H_8ClF_3N_2O$에 대해 계산된 질량, 276.03; 확인된 m/z, 277.1 $[M+H]^+$.

[0784] *단계 D: 1-(4-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르브알데히드*

[0785] DMSO(10.0 mL) 중 (1-(4-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)메탄올(300 mg, 1.08 mmol, 1.0당량)의 용액에 IBX(759 mg, 2.71 mmol, 2.5당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ 용액(30 mL), 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(30 mL), 및 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 20/1)로 정제하여 1-(4-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르브알데히드(227 mg, 수율 76%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{11}H_6ClF_3N_2O$에 대해 계산된 질량, 274.01; 확인된 m/z, 275.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

[0786] **중간체 B13: 3-(4-클로로페닐)이속사졸-5-카르브알데히드**

[0787] 

[0788] *단계 A: (Z)-4-클로로벤즈알데히드 옥심*

[0789] MeOH(36.0 mL) 및 H_2O(18.00 mL) 중 4-클로로벤즈알데히드(6.00 g, 42.7 mmol, 1.0당량), 하이드록실암모늄 염화물(2.97 g, 42.7 mmol, 1.0당량) 및 Cs_2CO_3(2.26 g, 21.3 mmol, 0.5당량)의 혼합물을 30℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(100 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0 내지 20%)로 정제하여 (Z)-4-클로로벤즈알데히드 옥심(5 g, 수율 75%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C_7H_6ClNO, 155.01; 확인된 m/z, 156.0 $[M+H]^+$

[0790] *단계 B: (E)-4-클로로-N-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드*

[0791] DMF(20 mL) 중 (Z)-4-클로로벤즈알데히드 옥심(1.00 g, 6.43 mmol, 1당량)의 용액에 NCS(171.6 mg, 1.286 mmol, 0.2당량)를 첨가하였다. 그런 다음, NCS(686.4 mg, 5.144 mmol, 0.8당량)를 조금씩 나누어 첨가하고, 생성된 혼합물을 30℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(50 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0 내지 20%)로

정제하여 (E)-4-클로로-N-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드(0.8 g, 수율 66%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_7H_5Cl_2NO$, 188.97; 확인된 m/z, 190.0 $[M+H]^+$.

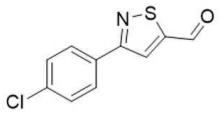
[0792] *단계 C: (3-(4-클로로페닐)이속사졸-5-일)메탄올*

[0793] *t*-BuOH(5.0 mL) 및 H_2O(5.0 mL) 중 (E)-4-클로로-N-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드(0.6 g, 3.2 mmol, 1.0당량) 및 프로파길 알코올(0.19 g, 3.5 mmol, 1.1당량)의 용액에 아스코르브산나트륨(63.0 mg, 0.32 mmol, 0.1당량) 및 황산구리(II) 오수화물(24 mg, 95.0 μmol, 0.03당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, $KHCO_3$(961 mg, 9.6 mmol, 3.0당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 30℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0 내지 35%)로 정제하여 (3-(4-클로로페닐)이속사졸-5-일)메탄올(0.38 g, 수율 57%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{10}H_8ClNO_2$, 209.02; 확인된 m/z, 210.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.73 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H).

[0794] *단계 D: 3-(4-클로로페닐)이속사졸-5-카르브알데히드*

[0795] DCM(5.0 mL) 중 (3-(4-클로로페닐)이속사졸-5-일)메탄올(120 mg, 572 μmol, 1.0당량)의 용액에 데스-마틴 페리오디난(267 mg, 630 μmol, 1.1당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EA(60 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaS_2O_3 용액(30 mL), 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(30 mL), 및 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(EA/PE = 1/10)로 정제하여 3-(4-클로로페닐)이속사졸-5-카르브알데히드(100 mg, 수율 84%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{10}H_6ClNO_2$, 207.01; 확인된 m/z, MS 신호가 발견되지 않음.

[0796] **중간체 B14: 3-(4-클로로페닐)이소티아졸-5-카르브알데히드**

[0797] 

[0798] *단계 A: 3-(4-클로로페닐)이소티아졸*

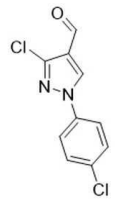
[0799] 1,4-디옥산(6.0 mL) 및 H_2O(1.0 mL) 중 3-브로모이소티아졸(100 mg, 610 μmol, 1.0당량), (4-클로로페닐) 보론산(143 mg, 915 μmol, 1.5당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(o)(70.5 mg, 61.0 μmol, 0.1당량), 및 탄산칼륨(169 mg, 1.2 mmol, 2.0당량)의 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석하고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 분취-TLC(EA/PE = 1/10)로 정제하여 3-(4-클로로페닐)이소티아졸(82.0 mg, 68% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C_9H_6ClNS에 대해 계산된 질량, 195.0; 확인된 m/z, 196.1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

[0800] *단계 B: 3-(4-클로로페닐)이소티아졸-5-카르브알데히드*

[0801] 무수 THF(5.0 mL) 중 3-(4-클로로페닐)이소티아졸(50.0 mg, 256 μmol, 1.0당량)의 혼합물에 n-부틸리튬(n-헥산 중 2.5 *M*)(0.16 mL, 384 μmol, 1.5당량)을 N_2 하에 -78℃에서 첨가하고, 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, 무수 DMF(93.4 mg, 1.3 mmol, 5.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 N_2 하에 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl 용액(20 mL)을 첨가하여 혼합물을 퀀칭시키고, 15분 동안 교반하고, EA(20 mL x 4)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(EA/PE = 1/10)로 정제하여 3-(4-클로로페닐)이소티아졸-5-카르브알데히드(28.0 mg, 49% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{10}H_6ClNOS$에 대

해 계산된 질량, 223.0; 확인된 m/z, 224.1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

[0802] **중간체 B15: 3-클로로-1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-4-카르브알데히드**

[0803] 

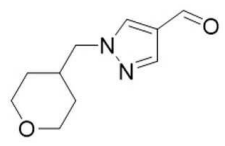
[0804] $POCl_3$(5.51 g, 3.35 mL, 36.0 mmol, 7.0당량)을 0℃에서 DMF(10.0 mL)에 적가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 1-(4-클로로페닐)-1,2-디하이드로-3H-피라졸-3-온(1.00 g, 5.14 mmol, 1.0당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 105℃로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 분쇄된 얼음 속에 붓자 갈색 고형분이 침전되었다. 여과에 의해 고형분을 수집하고, 물(30 mL)로 세척하였다. 고형분 케이크를 DCM(150 mL)에 용해시키고, 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 3-클로로-1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-4-카르브알데히드(40.0 mg, 수율 3%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{10}H_8N_2O$ 172.19; m/z 질량 신호 없음. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

[0805] **중간체 B16: 1-(4-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르브알데히드**

[0806] 

[0807] DCE(6.0 mL) 중 3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르브알데히드(50.0 mg, 305 μmol, 1.0당량), 이아세트산구리(111 mg, 609 μmol, 2.0당량), (4-클로로페닐)보론산(71.5 mg, 457 μmol, 1.5당량), 2,2'-바이피리딘(95.2 mg, 609 μmol, 2.0당량), 및 탄산나트륨(161 mg, 1.5 mmol, 5.0당량)의 혼합물을 O_2 하에 70℃에서 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 물(20 m)로 퀀칭시키고, DCM(20 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(EA/PE = 3/1)로 정제하여 1-(4-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르브알데히드(34.0 mg, 수율 41%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{11}H_6ClF_3N_2O$에 대해 계산된 질량, 274.0; m/z 신호 없음. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

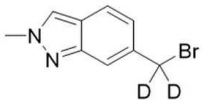
[0808] **중간체 B17: 1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르브알데히드**

[0809] 

[0810] DMF(5.00 mL) 중 1H-피라졸-4-카르브알데히드(1.95 g, 20.3 mmol, 1.0당량) 및 Cs_2CO_3(13.2 g, 40.5 mmol, 2.0당량)의 용액에 4-(브로모메틸)테트라하이드로-2H-피란(5.44 g, 30.4 mmol, 1.5당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EA(100 mL)로 희석하고, 염수(50 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1)로 정제하여 1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르브알데히드(2 g, 수율 50%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량:

$C_{10}H_{14}N_2O_2$, 194.11; 확인된 m/z, 195.1 $[M+H]^+$.

[0811] **중간체 B18: 6-(브로모메틸-d_2)-2-메틸-2H-인다졸**

[0812] 

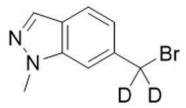
[0813] *단계 A: (2-메틸-2H-인다졸-6-일)메탄-d_2-올*

[0814] THF(8.00 mL) 중 메틸 2-메틸-2H-인다졸-6-카르복실레이트(400 mg, 2.10 mmol, 1.0당량)의 용액에 $LiAlD_4$(88.3 mg, 2.10 mmol, 1.0당량)를 0℃에서 나누어 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(30 mL)로 희석하고, 황산나트륨 10수화물로 조심스럽게 퀀칭시키고, 0.5시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 (2-메틸-2H-인다졸-6-일)메탄-d_2-올(340 mg, 수율 98%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_9H_8D_2N_2O$에 대해 계산된 질량, 164.20; 확인된 m/z, 165.1 $[M+H]^+$.

[0815] *단계 B: 6-(브로모메틸-d_2)-2-메틸-2H-인다졸*

[0816] DCM(5.0 mL) 중 (2-메틸-2H-인다졸-6-일)메탄-d_2-올(340 mg, 2.07 mmol, 1.0당량)의 용액에 트리페닐포스핀(815 mg, 3.11 mmol, 1.5당량)을 첨가하고, 혼합물을 대기 하에 50℃에서 5분 동안 교반하였다. 그런 다음, DCM(5.0 mL) 중 CBr4(1.03 g, 3.11 mmol, 1.5당량)의 용액을 상기 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1)로 정제하여 6-(브로모메틸-d_2)-2-메틸-2H-인다졸(100 mg, 수율 21%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_9H_7D_2BrN_2$에 대해 계산된 질량, 226.01; 확인된 m/z, 227.0 $[M+H]^+$.

[0817] **중간체 B19: 6-(브로모메틸-d_2)-1-메틸-1H-인다졸**

[0818] 

[0819] *단계 A: 메틸 1-메틸-1H-인다졸-6-카르복실레이트 및 메틸 2-메틸-2H-인다졸-6-카르복실레이트*

[0820] DMF(20 mL) 중 메틸 1H-인다졸-6-카르복실레이트(2.00 g, 11.4 mmol, 1.0당량) 및 요오드메탄(4.83 g, 34.1 mmol, 3.0당량)의 용액에 탄산세슘(7.40 g, 22.7 mmol, 2.0당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 EtOAc(100 mL)로 희석하고 염수(30 mL x 5)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1)로 정제하여 메틸 1-메틸-1H-인다졸-6-카르복실레이트(1.35 g, 수율 62%)를 황색 고형분으로서 수득하고, 메틸 2-메틸-2H-인다졸-6-카르복실레이트(800 mg, 수율 37%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0821] 메틸 1-메틸-1H-인다졸-6-카르복실레이트 LC-MS (ESI): $C_{10}H_{10}N_2O_2$에 대해 계산된 질량, 190.20; 확인된 m/z, 191.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 3H), 8.17 (s, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

[0822] 메틸 2-메틸-2H-인다졸-6-카르복실레이트: LC-MS (ESI): $C_{10}H_{10}N_2O_2$에 대해 계산된 질량, 190.20; 확인된 m/z, 191.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

[0823] *단계 B: (1-메틸-1H-인다졸-6-일)메탄-d_2-올*

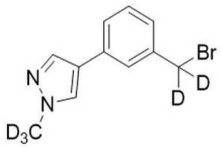
[0824] THF(20 mL) 중 메틸 1-메틸-1H-인다졸-6-카르복실레이트(700 mg, 3.68 mmol, 1.0당량)의 용액에 $LiAlD_4$(155 mg, 3.68 mmol, 1.0당량)를 0℃에서 나누어 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물

을 EtOAc(50 mL)로 희석하고, 황산나트륨 10수화물로 퀀칭시키고, 0.5시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 (1-메틸-1H-인다졸-6-일)메탄-d_2-올(600 mg, 99% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_9H_8D_2N_2O$에 대해 계산된 질량, 164.20; 확인된 m/z, 165.1 $[M+H]^+$.

[0825] *단계 C: 6-(브로모메틸-d_2)-1-메틸-1H-인다졸*

[0826] DCM(5.0 mL) 중 (1-메틸-1H-인다졸-6-일)메탄-d_2-올(500 mg, 3.05 mmol, 1.0당량)의 용액에 트리페닐포스핀(1.20 g, 4.57 mmol, 1.5당량)을 첨가하고, 혼합 용액을 대기 하에 50℃에서 5분 동안 교반하였다. 그런 다음, DCM(5.0 mL) 중 CBr_4(1.51 g, 4.57 mmol, 1.5당량)의 용액을 상기 혼합물에 적가하고, 생성된 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1)로 정제하여 6-(브로모메틸-d_2)-1-메틸-1H-인다졸(300 mg 수율 43%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_9H_7D_2BrN_2$에 대해 계산된 질량, 226.01; 확인된 m/z, 227.0 $[M+H]^+$.

[0827] **중간체 B20: 4-(3-(브로모메틸-d_2)페닐)-1-(메틸-d_3)-1H-피라졸**

[0828] 

[0829] *단계 A: 4-브로모-1-(메틸-d_3)-1H-피라졸*

[0830] DMF(5.00 mL) 중 4-브로모-1H-피라졸(1.00 g, 6.80 mmol, 1.0당량)의 용액에 Cs_2CO_3(4.43 g, 13.6 mmol, 2.0당량) 및 요오드메탄-d_3(635 μL, 10.2 mmol, 1.5당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 여과 후, 혼합물을 EA(30 mL)로 희석하고, 염수(20 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 4-브로모-1-(메틸-d_3)-1H-피라졸(1.10 g, 수율 98%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_4H_2D_3BrN_2$에 대해 계산된 질량, 162.99; 확인된 m/z, 164.1 $[M+H]^+$.

[0831] *단계 B: 메틸 3-(1-(메틸-d_3)-1H-피라졸-4-일)벤조에이트*

[0832] 1,4-디옥산(10.0 mL) 및 물(0.10 mL) 중 4-브로모-1-(메틸-d_3)-1H-피라졸(500 mg, 3.05 mmol, 1.0당량), (3-(메톡시카르보닐)페닐)보론산(658 mg, 3.66 mmol, 1.2당량), 및 탄산칼륨(1.26 g, 9.15 mmol, 3.0당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2(249 mg, 305 μmol, 0.1당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EA/PE = 1/1)로 정제하여 메틸 3-(1-(메틸-d_3)-1H-피라졸-4-일)벤조에이트(400 mg, 수율 60%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{12}H_9D_3N_2O_2$에 대해 계산된 질량, 219.11; 확인된 m/z, 220.2 $[M+H]^+$.

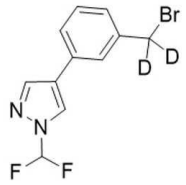
[0833] *단계 C: (3-(1-(메틸-d_3)-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄-d_2-올*

[0834] THF(10.0 mL) 중 메틸 3-(1-(메틸-d_3)-1H-피라졸-4-일)벤조에이트(400 mg, 1.82 mmol, 1.0당량)의 용액에 $LiAlD_4$(153 mg, 3.65 mmol, 2.0당량)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 40분 동안 교반하였다. 혼합물을 황산나트륨 10수화물(500 mg)로 조심스럽게 퀀칭시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 (3-(1-(메틸-d_3)-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄-d_2-올(300 mg, 수율 85%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{11}H_7D_5N_2O$에 대해 계산된 질량, 193.12; 확인된 m/z, 194.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H).

[0835] *단계 D: 4-(3-(브로모메틸-d_2)페닐)-1-(메틸-d_3)-1H-피라졸*

[0836] DCM(5.00 mL) 중 (3-(1-(메틸-d_3)-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄-d_2-올(300 mg, 1.55 mmol, 1.0당량) 및 트리페닐포스핀(611 mg, 2.33 mmol, 1.5당량)의 용액에 CBr_4(772 mg, 2.33 mmol, 1.5당량)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EA/PE = 1/1)로 정제하여 4-(3-(브로모메틸-d_2)페닐)-1-(메틸-d_3)-1H-피라졸(350 mg, 수율 88%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{11}H_6D_5BrN_2$에 대해 계산된 질량, 255.04; 확인된 m/z, 256.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

[0837] **중간체 B21: 4-(3-(브로모메틸-d2)페닐)-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸**

[0838] 

[0839] *단계 A: 메틸 3-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤조에이트*

[0840] 1,4-디옥산(20.0 mL) 및 물(5.00 mL) 중 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸(500 mg, 2.54 mmol, 1.0당량), (3-(메톡시카르보닐)페닐) 보론산(548 mg, 3.05 mmol, 1.2당량), 및 탄산세슘(2.48 g, 7.61 mmol, 3.0당량)의 용액에 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드(186 mg, 254 μmol, 1.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 20/1)로 정제하여 메틸 3-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤조에이트(580 mg, 수율 90%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{12}H_{10}F_2N_2O_2$에 대해 계산된 질량, 252.07; 확인된 m/z, 253.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.89 - 7.87 (m, 1H), 7.86 (t, J = 67.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

[0841] *단계 B: (3-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄-d_2-올*

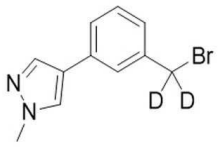
[0842] 건조 THF(10.0 mL) 중 메틸 3-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤조에이트(200 mg, 793 μmol, 1.0당량)의 용액에 $LiAlD_4$(66.6 mg, 1.59 mmol, 2.0당량)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$로 조심스럽게 퀀칭시키고 30분 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 물로 희석하고 아세트산 에틸(25 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물(30 mL)과 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 4/1)로 정제하여 (3-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄-d_2-올(158 mg, 수율 88%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C11H8D2F2N2O에 대해 계산된 질량, 226.09; 확인된 m/z, 227.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (t, J = 67.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.55 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 5.22 (s, 1H).

[0843] *단계 C: 4-(3-(브로모메틸-d_2)페닐)-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸*

[0844] DCM(10.0 mL) 중 (3-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄-d_2-올(145 mg, 641 μmol, 1.0당량)의 용액에 트리페닐포스핀(252 mg, 961 μmol, 1.5당량) 및 사브롬화탄소(319 mg, 961 μmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 DCM(20 mL)으로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨(20 mL), 물(20 mL), 및 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(PE/EA = 10/1)로 정제하여 4-(3-(브로모메틸-d_2)페닐)-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸(172 mg, 수율 93%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{11}H_7D_2BrF_2N_2$에 대해

계산된 질량, 288.00; 확인된 m/z, 289.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H).

[0845] **중간체 B22: 4-(3-(브로모메틸-d_2)페닐)-1-메틸-1H-피라졸**

[0846] 

[0847] *단계 A: 메틸 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조에이트*

[0848] 1,4-디옥산(80.0 mL) 및 물(8.00 mL) 중 4-브로모-1-메틸-1H-피라졸(6.00 g, 37.3 mmol, 1.0당량), (3-(메톡시카르보닐)페닐) 보론산(8.05 g, 44.7 mmol, 1.2당량), 및 탄산칼륨(15.5 g, 112 mmol, 3.0당량)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$(1.52 g, 1.86 mmol, 0.05당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 50% v/v)로 정제하여 메틸 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조에이트(6.50 g, 수율 80%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{12}H_{12}N_2O_2$에 대해 계산된 질량, 216.09; 확인된 m/z, 217.1 $[M+H]^+$.

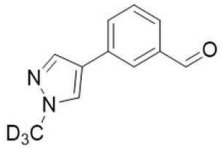
[0849] *단계 B: (3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄-d_2-올*

[0850] 건조 THF(50.0 mL) 중 메틸 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조에이트(7.50 g, 34.7 mmol, 1.0당량)의 용액에 $LiAlD_4$(2.18 g, 52.0 mmol, 1.5당량)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 40분 동안 교반하였다. 그런 다음, 황산나트륨 10수화물(5 g)을 상기 혼합물에 조심스럽게 첨가하고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 (3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄-d_2-올(5.30 g, 수율 80%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{11}H_{10}D_2N_2O$에 대해 계산된 질량, 190.11; 확인된 m/z, 191.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

[0851] *단계 C: 4-(3-(브로모메틸-d_2)페닐)-1-메틸-1H-피라졸*

[0852] DCM(10.0 mL) 중 (3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄-d_2-올(500 mg, 2.63 mmol, 1.0당량)의 용액에 트리페닐포스핀(1.03 g, 3.94 mmol, 1.5당량)을 실온에서 첨가하였다. 그런 다음, DCM(3 mL) 중 퍼브로모 메탄(1.31 g, 3.94 mmol, 1.5당량)의 용액을 N_2 하에 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 N_2 하에 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 17% v/v)로 정제하여 4-(3-(브로모메틸-d2)페닐)-1-메틸-1H-피라졸(490 mg, 수율 74%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{11}H_9D_2BrN_2$에 대해 계산된 질량, 252.02; 확인된 m/z, 253.2 $[M+H]^+$.

[0853] **중간체 B23: 3-(1-(메틸-d_3)-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드**

[0854] 

[0855] *단계 A: 4-브로모-1-(메틸-d_3)-1H-피라졸*

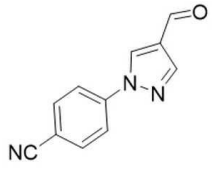
[0856] DMF(60.0 mL) 중 4-브로모-1H-피라졸(3.00 g, 20.4 mmol, 1.0당량)의 용액에 탄산세슘(13.3 g, 40.8 mmol, 2.0당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, CD_3I(5.92 g, 2.54 mL, 40.8 mmol, 2.0당량)를 상기 혼합물에 적가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EA(200 mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을 염수(100 mL x 5)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고

감압 하에 농축시켜 4-브로모-1-(메틸-d_3)-1H-피라졸(2.40 g, 수율 72%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_4H_2D_3BrN_2$에 대해 계산된 질량, 162.98; 확인된 m/z, 164.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.44 (s, 1H).

[0857] *단계 B: 3-(1-(메틸-d_3)-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드*

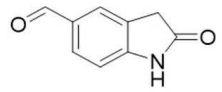
[0858] 1,4-디옥산(70.0 mL) 및 물(20.0 mL) 중 (3-포르밀페닐)보론산(2.00 g, 13.3 mmol, 1.0당량), 4-브로모-1-(메틸-d_3)-1H-피라졸(2.84 g, 17.3 mmol, 1.3당량), 및 탄산세슘(13.0 g, 40.0 mmol, 3.0당량)의 용액에 1,1'-비스(디페닐 포스피노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드(976 mg, 1.33 mmol, 0.1당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1)로 정제하여 3-(1-(메틸-d_3)-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드(1.85 g, 수율 73%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{11}H_7D_3N_2O$에 대해 계산된 질량, 189.10; 확인된 m/z, 190.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H).

[0859] **중간체 B24: 4-(4-포르밀-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴**

[0860] 

[0861] DMF(50 mL) 중 1H-피라졸-4-카르브알데히드(5.0 g, 52.0 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaH(오일에 현탁된 60%)(1.5 g, 62.4 mmol, 1.2당량)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 4-플루오로벤조니트릴(6.9 g, 57.2 mmol, 1.1당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(100 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(100 mL x 4)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1)로 정제하여 4-(4-포르밀-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴(3.0 g, 수율 29%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{11}H_7N_3O$에 대해 계산된 질량, 197.06; 확인된 m/z, 질량 없음 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

[0862] **중간체 B25: 2-옥소인돌린-5-카르브알데히드**

[0863] 

[0864] *단계 A: 5-비닐인돌린-2-온*

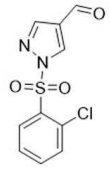
[0865] 1,4-디옥산(20.0 mL) 및 H_2O(2.00 mL) 중 5-브로모인돌린-2-온(1.0 g, 4.72 mmol, 1.0당량) 및 칼륨 에테닐트리플루오로보레이트(948 mg, 7.07 mmol, 1.5당량)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$(545 mg, 472 μmol, 0.1당량) 및 Na_2CO_3(1.50 g, 14.1 mmol, 3.0당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여 5-비닐인돌린-2-온(500 mg, 66% 수율)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{10}H_9NO$에 대해 계산된 질량, 159.07; 확인된 m/z, 160.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66

(dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.47 (s, 2H).

[0866] *단계 B: 2-옥소인돌린-5-카르브알데히드*

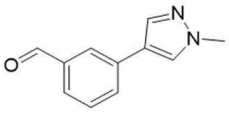
[0867] DCM(10.0 mL) 중 5-비닐인돌린-2-온(200 mg, 1.26 mmol, 1.0당량)의 용액 내로 오존을 -78℃에서 1시간 동안 버블링하였다. 완료 후, 질소를 이용해 과량의 오존을 반응 혼합물로부터 퍼징하였다. 그런 다음, 디메틸설파이드(5 mL)를 상기 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1)로 정제하여 2-옥소인돌린-5-카르브알데히드(180 mg, 수율 89%)를 연황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_9H_7NO_2$에 대해 계산된 질량, 161.05; 확인된 m/z, 162.2 $[M+H]^+$.

[0868] **중간체 B26: 1-((2-클로로페닐)설포닐)-1H-피라졸-4-카르브알데히드**

[0869] 

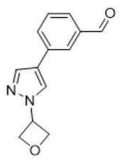
[0870] DCM(5.00 mL) 중 1H-피라졸-4-카르브알데히드(500 mg, 5.20 mmol, 1.0당량) 및 트리에틸아민(796 μL, 5.72 mmol, 1.1당량)의 용액에 2-클로로벤젠설포닐 클로라이드(1.10 g, 5.20 mmol, 1.0당량)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 여과 후, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EA/PE = 1/10)로 정제하여 1-((2-클로로페닐)설포닐)-1H-피라졸-4-카르브알데히드(780 mg, 수율 55%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{10}H_7ClN_2O_3S$에 대해 계산된 질량, 269.99; 확인된 m/z, 271.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 2H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 2H).

[0871] **중간체 B27: 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드**

[0872] 

[0873] 1,4-디옥산(100 mL) 및 물(30.0 mL) 중 3-브로모벤즈알데히드(5.00 g, 27.0 mmol, 1.0당량), (1-메틸-1H-피라졸-4-일)보론산(4.08 g, 32.4 mmol, 1.2당량), 및 탄산세슘(26.4 g, 81.1 mmol, 3.0당량)의 용액에 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드(1.98 g, 2.70 mmol, 0.1당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 95℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1)로 정제하여 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드(4.00 g, 수율 79%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{11}H_{10}N_2O$에 대해 계산된 질량, 186.08; 확인된 m/z, 187. $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

[0874] **중간체 B28: 3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드**

[0875] 

[0876] *단계 A: 4-브로모-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸*

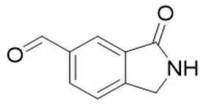
[0877] DMF(5.00 mL) 중 4-브로모-1H-피라졸(500 mg, 3.40 mmol, 1.0당량), 3-요오드옥세탄(626 mg, 3.40 mmol, 1.0당량), 및 탄산세슘(1.11 g, 3.40 mmol, 1.0당량)의 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각

시킨 후, 반응 혼합물을 물(30 mL)로 퀀칭시키고 DCM(40 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 4-브로모-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸(620 mg, 수율 89%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_6H_7BrN_2O$, 203.04; 확인된 m/z, 질량 신호 없음. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.59 - 5.51 (m, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 4H).

[0878] *단계 B: 3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드*

[0879] 1,4-디옥산(10.0 mL) 및 H_2O(1.00 mL) 중 4-브로모-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸(620 mg, 3.05 mmol, 1.0당량), (3-포르밀페닐)보론산(916 mg, 6.11 mmol, 2.0당량), Cs_2CO_3(1.99 g, 6.11 mmol, 2.0당량), 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드(223 mg, 305 μmol, 0.1당량)의 혼합물을 N_2 대기 하에 95℃에서 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 메탄올, 0 내지 5%)로 정제하여 3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드(500 mg, 수율 68%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{13}H_{12}N_2O_2$, 228.25; 확인된 m/z, 229.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.65 - 5.57 (m, 1H), 4.98 - 4.91 (m, 4H).

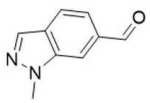
[0880] **중간체 B29: 3-옥소이소인돌린-5-카르브알데히드**

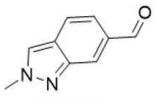
[0881] 

[0882] 중간체는 문헌[Journal of Pharmaceutical Science & Technology (2010), 2(12), 380-390]에 기술된 절차에 따라 백색 고형분으로서 제조하였다. 분석 데이터는 문헌의 보고 내용과 일치한다.

[0883] **중간체 B30a: 1-메틸-1H-인다졸-6-카르브알데히드**

[0884] **중간체 B30b :2-메틸-2H-인다졸-6-카르브알데히드**

[0885] 
INT B30a


INT B30b

[0886] DMF(10.0 mL) 중 1H-인다졸-6-카르브알데히드(1.00 g, 6.84 mmol, 1.0당량) 및 K_2CO_3(1.89 g, 13.7 mmol, 2.0당량)의 용액에 MeI(1.46 g, 10.3 mmol, 1.5당량)를 첨가하고, 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(30 mL)로 희석하고, 염수로 세척하고 EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 v/v)로 정제하여 1-메틸-1H-인다졸-6-카르브알데히드(600 mg, 수율 54%)를 황색 고형분으로서 수득하고, 2-메틸-2H-인다졸-6-카르브알데히드(360 mg, 수율 32%)를 수득하였다.

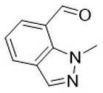
[0887] **중간체 B30a**, 1-메틸-1H-인다졸-6-카르브알데히드: LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_9H_8N_2O$, 160.06; 확인된 m/z, 161.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H).

[0888] **중간체 B30b**: 2-메틸-2H-인다졸-6-카르브알데히드 LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_9H_8N_2O$, 160.06; 확인된 m/z, 161.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.85

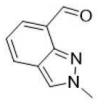
(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H).

[0889] **중간체 B31a: 1-메틸-1H-인다졸-7-카르브알데히드**

[0890] **중간체 B31b: 2-메틸-2H-인다졸-7-카르브알데히드**



INT B31a



INT B31b

[0891]

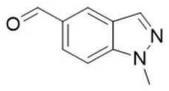
[0892] DMF(6.00 mL) 중 1H-인다졸-7-카르브알데히드(300 mg, 2.05 mmol, 1.0당량)의 용액에 탄산칼륨(851 mg, 6.16 mmol, 3.0당량) 및 요오드메탄(583 mg, 4.11 mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 대기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 H_2O(15 mL)로 희석하고 EA(15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(15 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart C18(5 um, 20 x 250 mm); 이동상: 20분에 걸쳐 물(0.1% TFA) 중 5~95% ACN, 이어서 2분 동안 100% ACN 유지; 유속: 25 mL/분)로 정제하여 2-메틸-2H-인다졸-7-카르브알데히드(60 mg, 수율 11%)를 황색 고형분으로서 수득하고, 1-메틸-1H-인다졸-7-카르브알데히드(110 mg, 수율 20.1%)를 백색 고형분으로서 수득하였다.

[0893] **중간체 B31a**, 2-메틸-2H-인다졸-7-카르브알데히드: LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_9H_8N_2O$, 160.18; 확인된 m/z, 161.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H).

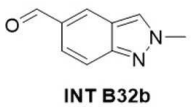
[0894] **중간체 B31b**: 1-메틸-1H-인다졸-7-카르브알데히드 LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_9H_8N_2O$, 160.18; 확인된 m/z, 161.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 1H), 4.36 (s, 3H).

[0895] **중간체 B32a: 1-메틸-1H-인다졸-5-카르브알데히드**

[0896] **중간체 B32b: 2-메틸-2H-인다졸-5-카르브알데히드**



INT B32a



INT B32b

[0897]

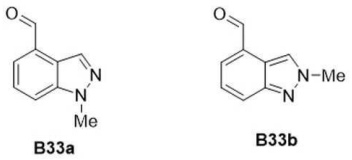
[0898] DMF(20.0 mL) 중 1H-인다졸-5-카르브알데히드(1.0 g, 6.8 mmol, 1.0당량)의 용액에 탄산칼륨(2.8 g, 20.5 mmol, 3.0당량)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 요오드화메틸(1.9 g, 13.7 mmol, 2.0당량)를 0℃에서 상기 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 50분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA(150 mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을 염수(60 mL x 5)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EA/PE = 1/5 내지 1/2)로 정제하여 1-메틸-1H-인다졸-5-카르브알데히드(0.8 g, 수율 72%)를 황색 고형분으로서 수득하고, 2-메틸-2H-인다졸-5-카르브알데히드(0.3 g, 28%)를 백색 고형분으로서 수득하였다.

[0899] **중간체 B32a**, 1-메틸-1H-인다졸-5-카르브알데히드 LC-MS (ESI): $C_9H_8N_2O$에 대해 계산된 질량, 160.08; 확인된 m/z, 161.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H).

[0900] **중간체 B32b** , 2-메틸-2H-인다졸-5-카르브알데히드: LC-MS (ESI): $C_9H_8N_2O$에 대해 계산된 질량, 160.08; 확인된 m/z, 161.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 4.26 (s, 3H).

[0901] **중간체 B33a: 1-메틸-1H-인다졸-4-카르브알데히드**

[0902] **중간체 33b: 2-메틸-2H-인다졸-4-카르브알데히드**

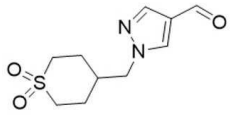
[0903] 

[0904] DMF(5.00 mL) 중 1-메틸-1H-인다졸-4-카르브알데히드(200 mg, 1.36 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 K_2CO_3(188 mg, 1.36 mmol, 2.0당량) 및 MeI(193 mg, 85.0 μL, 1.36 mmol, 1.0당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 희석하고 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여 2-메틸-2H-인다졸-4-카르브알데히드(80.0 mg, 수율 36%)를 백색 고형분으로서 수득하고 1-메틸-1H-인다졸-4-카르브알데히드(110 mg, 수율 50%)를 백색 고형분으로서 수득하였다.

[0905] **중간체 33a**: 1-메틸-1H-인다졸-4-카르브알데히드 LC-MS (ESI): $C_9H_8N_2O$에 대해 계산된 질량, 160.06; m/z 확인된 값, 161.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H).

[0906] **중간체 33b**: 2-메틸-2H-인다졸-4-카르브알데히드 LC-MS (ESI): $C_9H_8N_2O$에 대해 계산된 질량, 160.06; m/z 확인된 값, 161.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.6, 7.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H).

[0907] **중간체 B34: 1-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르브알데히드**

[0908] 

[0909] 단계 A: (1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸 메탄설포네이트

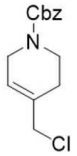
[0910] DCM(5.00 mL) 중 4-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드(200 mg, 1.22 mmol, 1.0당량) 및 TEA(185 mg, 255 μL, 1.83 mmol, 1.5당량)의 용액에 MsCl(181 mg, 123 μL, 1.58 mmol, 1.3당량)을 N_2 하에 0℃에서 적가하고, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(6 mL) 속에 붓고 DCM(20 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL x 4)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 (1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸 메탄설포네이트(150 mg, 수율 52%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $C_7H_{14}O_5S_2$에 대해 계산된 질량, 242.02; 확인된 m/z, 질량 없음.

[0911] 단계 B: 1-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르브알데히드

[0912] DMF(5.0 mL) 중 (1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸 메탄설포네이트(150 mg, 619 μmol, 1.0당량) 및 Cs_2CO_3(504 mg, 1.55 mmol, 2.5당량)의 용액에 1H-피라졸-4-카르브알데히드(71.4 mg, 743 μmol, 1.2당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 물(15 mL)로 희석하고 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(15 mL x 4)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 1-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르브알데히드(50.0 mg, 수율 30%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{10}H_{14}N_2O_3S$에 대해 계산된 질량, 242.07; 확인된 m/z, 243.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 4.17 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 4H), 1.85 - 1.82

(m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 3H).

[0913] **중간체 B35: 벤질 4-(클로로메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트**

[0914] 

[0915] *단계 A: 벤질 4-메틸렌피페리딘-1-카르복실레이트*

[0916] 삼차-부틸 4-메틸렌피페리딘-1-카르복실레이트(25 g, 126.9 mmol)의 용액을 실온의 TFA/CH_2Cl_2(v/v=1:5)에서 2시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 상응하는 아민(12.3 g, 126.8 mmol, 1.0당량)을 THF에 용해시키고, K_2CO_3(52.6 g, 380.4 mmol, 3.0당량) 및 벤질 클로로포르메이트(19.6 mL, 139.5 mmol, 1.10당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 현탁액에 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하고, 수성상을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(19.0 g, 76.9 mmol, 80% 수율)을 수득하였다.

[0917] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40-7.27 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.20 (m, 4H).

[0918] *단계 B: 벤질 2-하이드록시-4-메틸렌피페리딘-1-카르복실레이트*

[0919] 이산화셀레늄(7.9 g, 71.4 mmol, 0.55당량)을 DCM(750 mL)에 현탁시킨 후, t-부틸-하이드로퍼옥사이드(24.6 g, 272.8 mmol, 2.10당량)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. DCM(100 mL) 중 벤질 4-메틸렌피페리딘-1-카르복실레이트(30.0 g, 129.9 mmol, 1당량)를 혼합물에 첨가하고, 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 20℃에서 18시간 동안 추가로 교반하였다. 얼음 부스러기와 10% w/v 중아황산나트륨(450 mL)을 용액에 첨가하였다. 수성층을 DCM(150 mL x 3)으로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(200 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물 벤질 2-하이드록시-4-메틸렌피페리딘-1-카르복실레이트(19.0 g, 76.9 mmol, 50% 수율)를 연황색 오일로서 수득하였다.

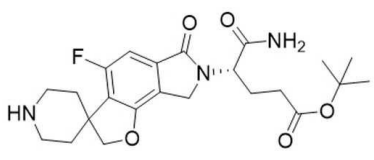
[0920] ^{1}H NMR (400 MHz, CDC13): δ 7.44-7.29 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.45-3.31 (m, 2H), 2.56-2.06 (m, 2H).

[0921] *단계 C: 벤질 4-(클로로메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트*

[0922] 톨루엔(225 mL) 중 2-하이드록시-4-메틸렌피페리딘-1-카르복실레이트(19 g, 76.9 mmol, 1당량) 및 K_2CO_3(11.7 g, 84.6 mmol, 1.10당량)의 용액을 탈기하고 Ar로 퍼징하였다. $SOCl_2$(10.1 g, 84.6 mmol, 1.10당량)를 0℃에서 한꺼번에 첨가한 후, 반응 온도를 40℃로 증가시키고, 40분 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 미리 냉각시킨(0℃) 1N HCl(150 mL x 2), HCl(0.1 N, 150 mL x 2), H_2O(150 mL x 2), 염수(150 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 벤질 4-(클로로메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(16 g, 60.4 mmol, 70% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0923] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39-7.27 (m, 5H), 5.77 (d, *J* = 23.1 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.01 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 2.23 (m, 2H).

[0924] **중간체 B36: 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)-5-옥소펜타노에이트**

[0925] 

[0926] *단계 A: 4-브로모-3-플루오로-5-메톡시벤조산*

[0927] 실온의 CH_3ONa(MeOH 중 30%, 1.6 g, 2.0당량)를 DMF(30 mL) 중 4-브로모-3,5-디플루오로벤조산(1.0 g, 1.0당량)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 얼음물(150 mL)을 첨가한 다음, pH = 3~4가 될 때까지 2N HCl로 처리하였다. 반응물을 EtOAc로 3회 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 그런 다음, 농축시켜 표제 화합물(1.0 g)을 고형분으로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0928] *단계 B: 4-브로모-3-플루오로-5-하이드록시벤조산*

[0929] 건조 DCM(40 mL) 중 4-브로모-3-플루오로-5-메톡시벤조산(1.0 g, 1.0당량)의 용액을 -78℃까지 냉각시킨 다음, BBr_3(5.4 g, 5.0당량)을 10분 동안 적가하고, -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이를 -78℃로 냉각시킨 다음, 포화 염화암모늄 용액을 30분 동안 적가하였다. 이를 농축시켜 표제 화합물(0.9 g)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0930] *단계 C: 메틸 4-브로모-3-플루오로-5-하이드록시벤조에이트*

[0931] MeOH(30 mL) 중 4-브로모-3-플루오로-5-하이드록시벤조산(0.9 g, 1.0당량)의 용액에 농축 H_2SO_4(0.6 g, 1.5당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 얼음물(100 mL)을 첨가하였다. 반응물을 EtOAc로 3회 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 그런 다음, 농축시켜 표제 화합물 **4**(1.0 g)를 고형분으로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0932] *단계 D: 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-포르밀-3-하이드록시벤조에이트*

[0933] TFA(5 mL) 중 메틸 4-브로모-3-플루오로-5-하이드록시벤조에이트(249 mg, 1 mmol, 1당량)의 용액에 HMTA(560 mg, 4 mmol, 4당량)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 125℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르/아세트산 에틸 = 5/1)는 출발 물질이 완전히 소모되었고 원하는 생성물이 있음을 나타냈다. 혼합물을 2N HCl(5 V)로 퀀칭시키자 황색 고형분이 형성되었다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 추가의 물(5 V)을 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 DCM에 용해시키고, 셀라이트 상에서 여과하고, 건조시키고, 진공에서 대부분의 용매를 제거하였다. 표제 화합물(138 mg, 0.5 mmol, 50% 수율)을 회색 고형분으로서 수득하였는데, 이는 ^{1}H NMR로 표시되어 있다.

[0934] ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 13.30 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H). LC- MS (m/z): $[M - H]^+$ = 274.99.

[0935] *단계 E: 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-브로모-6-플루오로-4-하이드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트*

[0936] 20℃의 MeOH(5 mL) 중 삼차-부틸 (*S*)-4,5-디아미노-5-옥소펜타노에이트(212 mg, 1.05 mmol, 1.05당량, HCl)를 첨가한 다음, DIEA(1.05 mmol, 1.05당량), 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-포르밀-3-하이드록시벤조에이트(277 mg, 1 mmol, 1당량), 및 AcOH(1.5 mmol, 1.5당량)를 동일한 온도에서 혼합물에 첨가하였다. 1.5시간 후, $NaBH_3CN$(2 mmol, 2당량)을 혼합물에 나누어 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 20℃의 H_2O를 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 그런 다음, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(200 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/아세트산 에틸 = 1/1 내지 아세트산 에틸)로 정제하였다. 표제 화합물(202 mg, 0.47 mmol, 47% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (m/z): $[M + H]^+$ = 453.28.

[0937] *단계 F: 벤질 (S)-4-(((2-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-5-브로모-6-플루오로-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 합성*

[0938] 삼차-부틸 (*S*)-5-아미노-4-(5-브로모-6-플루오로-4-하이드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(202 mg, 0.47 mmol, 1당량), 벤질 4-(클로로메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(화합물 **A** , 280 mg,

0.49 mmol, 1.05당량), 및 K_2CO_3(194 mg, 1.41 mmol, 3당량)을 20℃의 DMF(5 mL)에 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 물(20 mL)을 첨가하였다. 생성물을 DCM(20 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고형분으로서 수득하였다(204 mg, 66% 수율). LC-MS (m/z): $[M + H]^+$ = 682.40.

[0939] 단계 G: 벤질 (S)-7-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-4-플루오로-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트

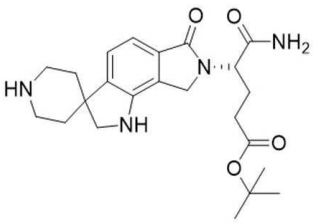
[0940] 벤질 (*S*)-7-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-4-플루오로-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(660 mg, 1 mmol, 1당량), Bu_3SnH(1228 mg, 4 mmol), 및 AIBN(16.4 mg, 0.1 mmol, 0.1당량)을 20℃의 톨루엔(5 mL)에 첨가한 다음, 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 포화 불화칼륨 용액을 첨가하여 혼합물을 퀀칭시키고 1시간 동안 교반하였다. 생성물을 EA로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고형분으로서 수득하였다(400 mg, 69% 수율).

[0941] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.30 (m, 5H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.87 (dd, *J* = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.47 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.37 - 2.16 (m, 6H), 1.75 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

[0942] *단계 H: 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)-5-옥소펜타노에이트*

[0943] 자기 교반 막대가 구비된 100 mL 플라스크에 벤질 (S)-7-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-4-플루오로-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트(200 mg), MeOH(10 mL)를 첨가한 다음, 10% Pd/C(20 mg)를 첨가하였다. 이어서, 수소로 플라스크를 플러싱하고, 수소 풍선을 부착하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. TLC 모니터링(DCM:MeOH = 10:1)에 의해 출발 물질이 완전히 소모된 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 추가의 MeOH로 세척하였다. 용매를 제거하고, 잔류물인 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)-5-옥소펜타노에이트(120 mg)를 백색 고형분으로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0944] **중간체 B37: 삼차-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(6'-옥소-1',2',6',8'-테트라하이드로-7'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-7'-일)펜타노에이트**



[0945]

[0946] *단계 A: 4-브로모-2-메틸-3-니트로벤조산*

[0947] 농축 황산(80 mL) 중 4-브로모-2-메틸벤조산(20.0 g, 93.4 mmol)의 0℃ 용액에 발연 질산(20 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 밤새 교반하고, 얼음(약 400 mL) 위에 붓고, EtOAc(3 × 100 mL)로 추출하였다. 추출물을 염수(2 × 50 mL)로 세척하고, $NaSO_4$로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 화합물 **2**(25.0 g, 미정제)를 수득하였다. 물질을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0948] *단계 B: 메틸 4-브로모-2-메틸-3-니트로벤조에이트*

[0949] MeOH(150 mL) 중 4-브로모-2-메틸-3-니트로벤조산(25.0 g, 미정제)의 0℃ 용액에 농축 황산(16.4 g, 167 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하고, 진공에서 용매를 제거하고, EtOAc(100 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$(200 mL)을 첨가하였다. 생성물을 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기 추출물을 염수로 세척

하고, $NaSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물(12.0 g, 미정제)을 수득하였다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0950] *단계 C: 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-3-니트로벤조에이트*

[0951] DCE(200 mL) 중 **3**(12.0 g, 44.0 mmol)의 용액에 NBS(10.5 g, 58.8 mmol) 및 AIBN(0.722 g, 4.40 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온의 수성 $Na_2S_2O_3$ 속에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.90 g)을 백색 고형분으로서 수득하였다.

[0952] ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

[0953] *단계 D: 삼차-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-4-니트로-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트*

[0954] ACN(50 mL) 중 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-3-니트로벤조에이트(2.90 g, 8.22 mmol)의 용액에 삼차-부틸 (S)-4,5-디아미노-5-옥소펜타노에이트(2.94 g, 12.3 mmol) 및 DIEA(3.18 g, 24.7 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하고, 진공 하에 용매를 제거하고, EtOAc(30 mL) 및 H_2O(50 mL)를 첨가하였다. 생성물을 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기 추출물을 염수로 세척하고, $NaSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.48 g)을 수득하였다.

[0955] *단계 E: 삼차-부틸 5-아미노-4-(4-아미노-5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트*

[0956] EtOH/H_2O(40 mL/4 mL) 중 삼차-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-4-니트로-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(2.48 g, 5.6$_2$ mmol)의 용액에 Fe(1.57 g, 28.1 mmol) 및 NH_4Cl(0.894 g, 16.9 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 밤새 교반한 다음, 부흐너 깔때기를 이용해 유리 섬유 필터지를 통해 여과하여 철을 제거하였다. 고형분을 EtOH로 헹구고, 여액을 농축시키고, EtOAc와 H_2O(50 mL/50 mL)로 나누었다. 수성층을 분리하고 EtOAc(2×50 mL)로 세척하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, $NaSO_4$로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.74 g)을 수득하였다.

[0957] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.71 (dd, J = 10.6, 3.8 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 1.33 (s, 9H).

[0958] *단계 F: 벤질 4-(((2-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-5-브로모-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트*

[0959] CH_3CN(20 mL) 중 삼차-부틸 5-아미노-4-(4-아미노-5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(0.840 g, 2.04 mmol)의 용액에 벤질 4-(클로로메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(0.812 g, 3.07 mmol), DIEA(0.789 g, 6.12 mmol), 및 KI(0.510 g, 3.07 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하고, 진공 하에 용매를 제거하고, EtOAc(10 mL) 및 H_2O(50 mL)를 첨가하였다. 생성물을 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기 추출물을 염수로 세척하고, $NaSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(910 mg)을 수득하였다.

[0960] *단계 G: 벤질 7'-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-6'-옥소-1',6',7',8'-테트라하이드로-2'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-1-카르복실레이트*

[0961] 벤질 4-(((2-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-5-브로모-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(1.30 g, 2.03 mmol), Bu3SnH(2.36 g, 8.12 mmol), 및 AIBN(333 mg, 2.03 mmol)을 20℃의 톨루엔(40 mL)에 첨가한 다음, 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 포화 불화칼륨 용액을 첨가하여 혼합물을 퀀칭시키고 1시간 동안 교반하였다. 생성물을 EA로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 컬럼 크로마토그래피

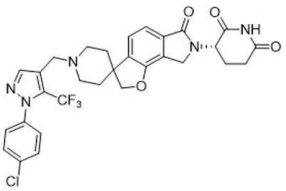
로 정제하여 표제 화합물(500 mg)을 수득하였다.

[0962] ^{1}H NMR (600 MHz, Methanol-d_4) δ 7.40 - 7.35 (m, 4H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.95 (dd, J = 10.1, 4.5 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.12 (dq, J = 14.3, 2.7 Hz, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 3.02 (brs, 2H), 2.31 - 2.17 (m, 4H), 1.86 - 1.65 (m, 4H), 1.38 (s, 9H).

[0963] *단계 H: 삼차-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(6'-옥소-1',2',6',8'-테트라하이드로-7'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-7'-일)펜타노에이트*

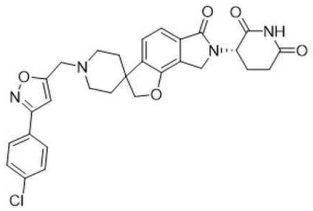
[0964] 자기 교반 막대가 구비된 100 mL 플라스크에 벤질 7'-(1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-6'-옥소-1',6',7',8'-테트라하이드로-2'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-1-카르복실레이트(65 mg), THF(5 mL)를 첨가하고, 이어서 10% Pd/C(10 mg)를 첨가하였다. 플라스크를 배기하고 수소로 3회 플러싱하고, 반응 혼합물을 수소 대기(풍선) 하에 2시간 동안 교반하였다. TLC 모니터링에 의해 출발 물질이 완전히 소모된 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 추가의 MeOH로 세척하였다. 용매를 제거하고, 잔류 삼차-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(6'-옥소-1',2',6',8'-테트라하이드로-7'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-7'-일)펜타노에이트를 백색 고형분으로서 수득하고(45 mg), 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0965] **화합물 B1: (S)-3-(1'-((1-(4-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

[0966] 

[0967] MeOH(10.0 mL) 중 (S)-3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B2**, 50.0 mg, 128 μmol, 1.0당량)의 현탁액에 디이소프로필에틸아민(165 mg, 220 μL, 1.28 mmol, 10.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 5~10분 후, 1-(4-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르브알데히드(**중간체 B12**, 52.6 mg, 191 μmol, 1.5당량) 및 아세트산(76.6 mg, 73.3 μL, 1.28 mmol, 10.0당량)을 실온(pH 약 6)에서 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 그런 다음 나트륨 시아노보로하이드라이드(16.0 mg, 255 μmol, 2.0당량)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 불순한 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. 불순한 생성물을 분취-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart C18(5 μm, 250 x 21 mm); 이동상: 10분에 걸쳐 물(0.1% FA) 중 5~95% ACN, 이어서 3분 동안 100% ACN 유지; 유속: 20 mL/분)로 정제하여 (S)-3-(1'-((1-(4-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(6.50 mg, 수율 8%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{27}ClF_3N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 613.17; 확인된 m/z, 614.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.39 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 3H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 2.00 - 1.94 (m, 3H), 1.75 - 1.72 (m, 2H).

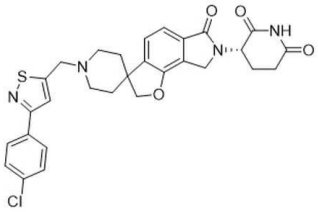
[0968] **화합물 B2: (S)-3-(1'-((3-(4-클로로페닐)이속사졸-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[0969]

[0970] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (S)-3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B2**)과 3-(4-클로로페닐)이속사졸-5-카르브알데히드(**중간체 B13**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{27}ClN_4O_5$, 546.17; 확인된 m/z, 547.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.38 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.92 - 2.88 (m, 3H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.20 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.70 (t, *J* = 10.6 Hz, 2H).

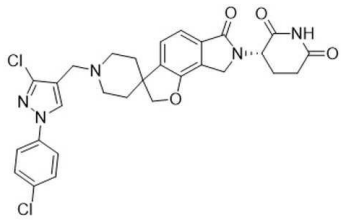
[0971] **화합물 B3: (S)-3-(1'-((3-(4-클로로페닐)이소티아졸-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[0972]

[0973] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (S)-3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B2**)과 3-(4-클로로페닐)이소티아졸-5-카르브알데히드(**중간체 B14**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{29}H_{27}ClN_4O_4S$에 대해 계산된 질량, 562.1; 확인된 m/z, 563.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 4.58 - 4.50 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 3H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.43 - 2.39 (m, 1H), 2.22 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.96 (t, *J* = 12.4 Hz, 3H), 1.73 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H).

[0974] **화합물 B4: (S)-3-(1'-((3-클로로-1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

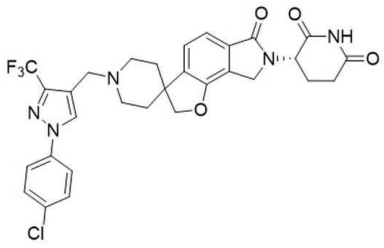


[0975]

[0976] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (S)-3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B2**)과 3-클로로-1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-4-카르브알데히드(**중간체 B15**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{27}Cl_2N_5O_4$, 579.1; 확인된 m/z, 580.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 4.60 - 4.45 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.90 - 2.87 (m, 3H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.09 (t, *J* =

11.7 Hz, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 3H), 1.70 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H).

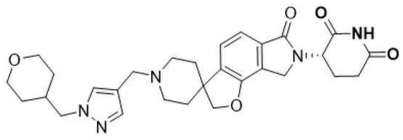
[0977] **화합물 B5: (S)-3-(1'-((1-(4-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[0978]

[0979] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (S)-3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B2**)과 1-(4-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르브알데히드(**중간체 B16**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{27}ClF_3N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 613.2; 확인된 m/z, 614.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.10 - 5.06 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.38 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.98 - 2.83 (m, 3H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 2H).

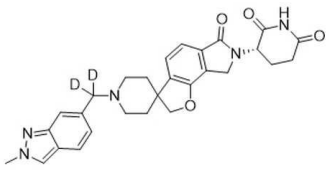
[0980] **화합물 B6: (S)-3-(6-옥소-1'-((1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[0981]

[0982] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (S)-3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B2**)과 1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르브알데히드(**중간체 B17**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{29}H_{35}N_5O_5$에 대해 계산된 질량, 533.0; 확인된 m/z, 534.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.09 - 5.05 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.37 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.83 - 3.80 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.24 (dd, *J* = 11.6, 9.6 Hz, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 3H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 5H), 1.68 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.36 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.27 - 1.14 (m, 3H).

[0983] **화합물 B7: (S)-3-(1'-((2-메틸-2H-인다졸-6-일)메틸-d2)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

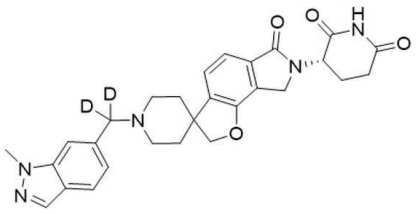


[0984]

[0985] DMF(1.0 mL) 중 (S)-3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B2**, 13.0 mg, 36.7 μmol, 1.0당량)의 용액에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(14.2 mg, 110 μmol, 3.0당량)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 그런 다음, 6-(브로모메틸-d_2)-2-메틸-2H-인다졸(**중간체 B18**, 10.0 mg, 44.0 μmol, 1.2당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart C18(5 um, 20 x 250 mm); 이동상: 20분에 걸쳐 물(0.1% HCOOH) 중 5~95% ACN, 이어서 2분 동안 100% ACN 유지; 유속: 25

mL/분)로 정제하여 (S)-3-(1'-((2-메틸-2H-인다졸-6-일)메틸-d2)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온 포르메이트(8.0 mg, 수율 43%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{27}D_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 501.58; 확인된 m/z, 502.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 4.57 - 4.50 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.97 - 2.80 (m, 3H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.87 (m, 3H), 1.68 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H).

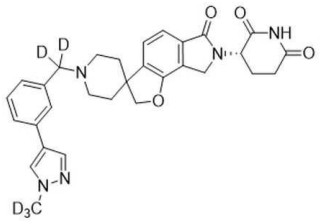
[0986] **화합물 B8: (S)-3-(1'-((1-메틸-1H-인다졸-6-일)메틸-d2)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[0987]

[0988] 표제 화합물은 화합물 B-7에 기술된 절차에 따라 (S)-3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B2**)과 6-(브로모메틸-d2)-1-메틸-1H-인다졸(**중간체 B19**) 간의 변위에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{27}D_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 501.58; 확인된 m/z, 502.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.98 - 2.81 (m, 3H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 2.10 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 3H), 1.69 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H).

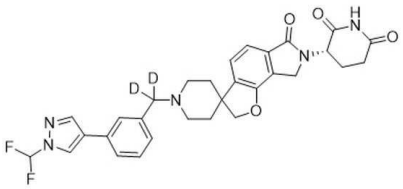
[0989] **화합물 B9: (S)-3-(1'-((3-(1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)페닐)메틸-d2)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[0990]

[0991] 표제 화합물은 화합물 B-7에 기술된 절차에 따라 (S)-3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B2**)과 4-(3-(브로모메틸-d2)페닐)-1-(메틸-d3)-1H-피라졸(**중간체 B20**) 간의 변위에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{26}D_5N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 530.27; 확인된 m/z, 531.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 12.0, 7.6 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.10 - 5.06 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.38 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 3H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.06 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.01 - 1.87 (m, 3H), 1.69 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H).

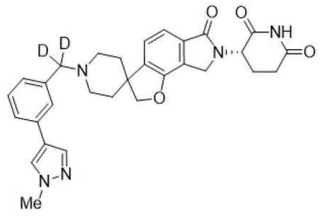
[0992] **화합물 B10: (S)-3-(1'-((3-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)메틸-d2)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[0993]

[0994] 표제 화합물은 화합물 B-7에 기술된 절차에 따라 (S)-3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B2**)과 4-(3-(브로모메틸-d2)페닐)-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸(**중간체 B21**) 간의 변위에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{27}D_2F_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 563.23; 확인된 m/z, 564.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.83 (t, *J* = 59.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 17.4, 7.6 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 17.21 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.85 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.07 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 3H), 1.69 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H).

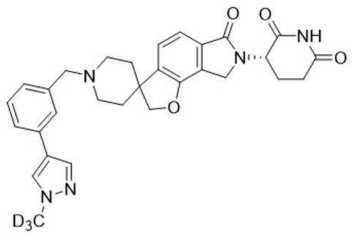
[0995] **화합물 B11: (S)-3-(1'-((3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)메틸-d2)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[0996]

[0997] 표제 화합물은 화합물 B-7에 기술된 절차에 따라 (S)-3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B2**)과 4-(3-(브로모메틸-d2)페닐)-1-메틸-1H-피라졸(**중간체 B22**) 간의 변위에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{29}D_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 527.25; 확인된 m/z, 528.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.10 - 5.06 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.38 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.97 - 2.84 (m, 3H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 2.14 - 2.11 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 3H), 1.71 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H).

[0998] **화합물 B12: (S)-3-(1'-(3-(1-(메틸-d_3)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

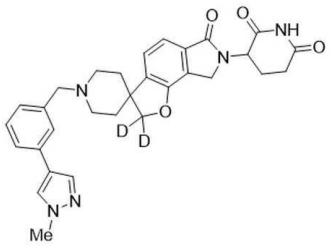


[0999]

[1000] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (S)-3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B2**)과 3-(1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드(**중간체 B23**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{28}D_3N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 528.26; 확인된 m/z, 529.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 13.2, 7.6 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.38 (d, *J* = 17.2

Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 3H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.08 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.08 - 1.90 (m, 3H), 1.69 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H).

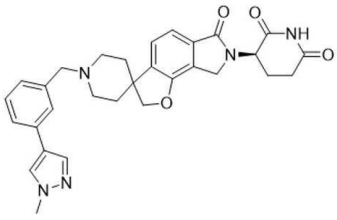
[1001] **화합물 B13: 3-(1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일-2,2-d2)피페리딘-2,6-디온**



[1002]

[1003] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (S)-3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일-2,2-d2)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B3**)과 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드(**중간체 B27**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{29}D_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 527.62; 확인된 m/z, 528.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 11.6, 7.6 Hz, 2H), 7.30 (dd, *J* = 13.4, 5.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.98 - 2.79 (m, 3H), 2.560 - 2.56 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.06 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.87 (m, 3H), 1.69 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H).

[1004] **화합물 B14: (R)-3-(1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

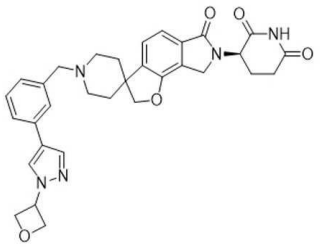


[1005]

[1006] DMF(20.0 mL) 중 (S)-3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B2**, 320 mg, 817 μmol, 1.0당량)의 현탁액에 트리에틸아민(826 mg, 1.14 mL, 8.17 mmol, 10.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 5~10분 후, 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드(**중간체 B27**, 304 mg, 1.63 mmol, 2.0당량) 및 아세트산(981 mg, 939 μL, 16.3 mmol, 20.0당량)을 실온(pH 약 6)에서 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(346 mg, 1.63 mmol, 2.0당량)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액(30 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 50/1 내지 15/1 v/v)로 정제하여 (S)-3-(1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(290 mg, 수율 86%)(80% e.e.)을 황색 고형분으로서 수득하였다. 생성물을 MeOH(10 mL) 및 MeCN(10 mL)의 혼합 용매로 슬러리화하고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 (S)-3-(1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**A170**)(130 mg, 95% e.e.)을 수득하였다. 케이크(약 100 mg, R/S 혼합물)를 SFC 분취-HPLC(ChiralPak IH(ChiralPak IH, 250 x 21.2 mm I.D., 5 μm)가 구비된 IMADZU PREP SOLUTION SFC; 이동상 A: CO_2; 이동상 B: 5시간에 걸쳐 ETOH + 0.1% NH_3H_2O 5~99%; 유속: 40 mL/분)로 분리하여 (S)-3-(1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(30.0 mg, 수율 20.0%, 100% e.e)을 백색 고형분으로서 수득하고, (R)-3-(1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(12.7 mg, 수율 8.5%, 96.5% e.e.)을 백색

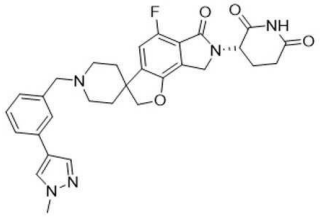
고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{31}N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 525.24; 확인된 m/z, 526.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.10 - 5.06 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 3H), 2.58 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.43 - 2.40 (m, 1H), 2.06 - 2.02 (m, 2H), 1.97 - 1.93 (m, 3H), 1.71 - 1.66 (m, 2H).

[1007] **화합물 B15: (R)-3-(1'-(3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

[1008] 

[1009] MeOH(5.0 mL) 중 (S)-3-(6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B2**, 850 mg, 2.17 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 DIPEA(336.2 mg, 2.6 mmol, 1.2당량)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드(**중간체 B28**, 743 mg, 3.25 mmol, 1.5당량) 및 AcOH(260.4 mg, 4.34 mmol, 2.0당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, $NaBH_3CN$(341 mg, 5.42 mmol, 2.5당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart 18C(5 μm, 20 x 250 mm); 이동상: 10분에 걸쳐 물(0.1% FA) 중 5~99% ACN, 이어서 2분 동안 100% ACN 유지; 유속: 25 mL/분)로 추가로 정제하여 (S)-3-(1'-(3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(650 mg, 약 90% e.e., 수율 53%)을 수득하였다. 라세미체 생성물을 Waters Thar 80 분취 SFC(ChiralPak IH, 150 × 21.2 mm I.D., 5 μm)를 이용한 SFC 분취-HPLC(이동상 A: CO2; 이동상 B: 4시간에 걸쳐 EtOH 중 0.1% 7 mol/L NH_3; 유속: 40 mL/분)로 추가로 분리하여 (S)-3-(1'-(3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(350 mg, 수율 54%)을 백색 고형분으로서 및 60 mg의 라세미체 혼합물(S/R = 1/1)로서 수득하였다. 라세미체 혼합물(60 mg)을 Waters Thar 80 분취 SFC(ChiralPak IH, 150 × 21.2 mm I.D., 5 μm)를 이용한 SFC 분취-HPLC(이동상 A: CO_2; 이동상 B: 4시간에 걸쳐 EtOH 중 0.1% 7 mol/L NH_3; 유속: 40 mL/분)에 의해 SFC로 두 번째로 분리하여 (R)-3-(1'-(3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(9.6 mg, 수율 16%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{32}H_{33}N_5O_5$, 567.65; 확인된 m/z, 568.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.67 - 5.50 (m, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 4.94 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 4.54 (s, 2H), 4.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.97 - 2.76 (m, 3H), 2.59 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 3H), 1.69 (t, J = 11.4 Hz, 2H).

[1010] **화합물 B16: (S)-3-(5-플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[1011]

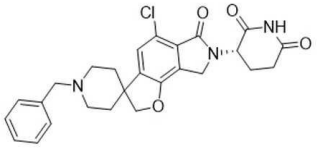
[1012] *단계 A: 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)-5-옥소펜타노에이트*

[1013] DMAc(3 mL) 중 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)-5-옥소펜타노에이트(**중간체 B4**, 60 mg, 1.0당량) 및 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드(23 mg, 1.0당량)의 용액에 아세트산(0.01 mL)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 주변 온도에서 15분 동안 교반하였다. 그런 다음, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(57 mg, 2당량)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고 DCM/MeOH(10:1)로 3회 추출하였다. 유기상을 합치고 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 미정제 물질을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다(60 mg). LC-MS (m/z): $[M + H]^+$ = 618.40.

[1014] *단계 B: (S)-3-(5-플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온*

[1015] ACN(1 mL) 중 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)-5-옥소펜타노에이트(40 mg, 1당량)의 현탁액에 벤젠설폰산(40 mg, 4당량)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 TFA를 첨가한 다음, 분취-HPLC로 신속하게 정제하여 백색 고형분을 최종 생성물로서 수득하였다(18 mg). LC-MS (m/z): $[M + H]^+$ = 544.40.

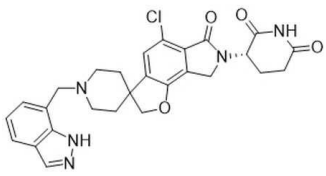
[1016] **화합물 B17: (S)-3-(1'-벤질-5-클로로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[1017]

[1018] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (S)-3-(5-클로로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B5**)과 벤즈알데히드 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{26}H_{26}ClN_3O_4$에 대해 계산된 질량, 479.2; 확인된 m/z, 480.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.64 - 7.08 (m, 6H), 5.04 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.40 - 2.37 (m, 1H), 2.07 - 1.88 (m, 5H), 1.68 (s, 2H).

[1019] **화합물 B18: (S)-3-(1'-((1H-인다졸-7-일)메틸)-5-클로로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

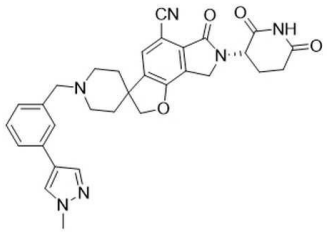


[1020]

[1021] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (S)-3-(5-클로로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B5**)과 1H-인다졸-7-카르브알데히드 간의 환원

성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{27}H_{26}C1N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 519; 확인된 m/z, 520.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.08 - 5.03 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.35 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 3H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.18 - 1.91 (m, 5H), 1.68 (s, 2H).

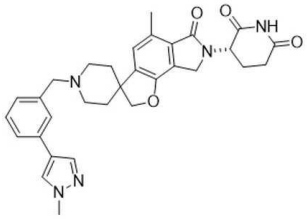
[1022] **화합물 B19: (S)-7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-5-카르보니트릴**



[1023]

[1024] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (S)-7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-5-카르보니트릴(**중간체 B6**)과 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드(**중간체 B27**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{31}H_{33}N_5O_4$, 550.23; 확인된 m/z, 551.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.45 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 3H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.45 - 2.29 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 5H), 1.71 (t, J = 11.2 Hz, 2H).

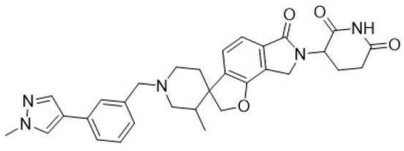
[1025] **화합물 B20: (S)-3-(5-메틸-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[1026]

[1027] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (S)-3-(5-메틸-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B7**)과 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드(**중간체 B27**) 간의 환원성 아미노화에 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{31}H_{33}N_5O_4$, 539.3; 확인된 m/z, 540.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.05 - 5.01 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.30 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.86 - 2.82 (m, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.39 - 2.36 (m, 1H), 2.09 - 2.22 (m, 2H), 1.97 - 1.92 (m, 3H), 1.67 (t, J = 10.4 Hz, 2H).

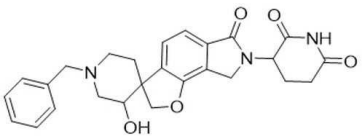
[1028] **화합물 B21: 3-(3'-메틸-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[1029]

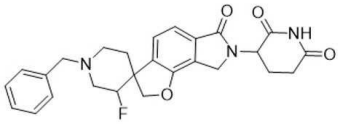
[1030] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 3-(3'-메틸-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B28**)과 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드(**중간체 B27**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{31}H_{33}N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 539.64; 확인된 m/z, 540.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 22.8, 8.3 Hz, 2H), 7.39 - 7.26 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 4.69 - 4.66 (m, 1H), 4.41 - 4.22 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.95 - 2.74 (m, 3H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 2.43 - 2.39 (m, 1H), 2.11 - 1.87 (m, 4H), 1.78 - 1.74 (m, 2H), 0.75 - 0.52 (m, 3H).

[1031] **화합물 B22: 3-(1'-벤질-3'-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

[1032] 

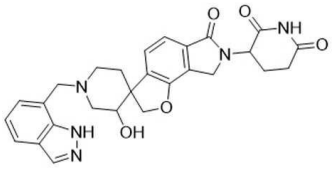
[1033] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 3-(3'-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피리딘-2,6-디온(**중간체 B29**)과 벤즈알데히드 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{26}H_{27}N_3O_5$에 대해 계산된 질량, 461.52; 확인된 m/z, 462.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 7H), 5.08 - 5.04 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.77 - 4.75 (m, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 2H), 4.19 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.95 - 2.71 (m, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.43 - 2.39 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 3H), 1.77 - 1.72 (m, 2H).

[1034] **화합물 B23: 3-(1'-벤질-3'-플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

[1035] 

[1036] DCM(40.0 mL) 중 3-(1'-벤질-3'-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**실시예 B-22**, 20.0 mg, 43.3 μmol, 1.0당량)의 용액에 DAST(140 mg, 115 μL, 867 μmol, 20.0당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(30 mL x 3) 및 염수(30 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 여액을 분취-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart C18(5 um, 20 x 250 mm); 이동상: 20분에 걸쳐 물(0.1% HCOOH) 중 5~95% ACN, 이어서 2분 동안 100% ACN 유지; 유속: 25 mL/분)로 정제하여 3-(1'-벤질-3'-플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(10.0 mg, 수율 50%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{26}H_{26}FN_3O_4$에 대해 계산된 질량, 463.51; 확인된 m/z, 464.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 7.61 - 7.41 (m, 7H), 5.13 - 5.09 (m, 1H), 5.02 - 4.53 (m, 4H), 4.47 - 4.36 (m, 2H), 4.30 - 4.24 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.23 - 2.19 (m, 1H), 2.00 - 1.97 (m, 1H).

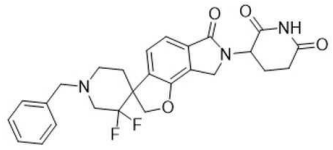
[1037] **화합물 B24: 3-(1'-((1H-인다졸-7-일)메틸)-3'-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[1038]

[1039] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 3-(3'-하이드록시-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피리딘-2,6-디온(**중간체 B29**)과 1H-인다졸-7-카르브알데히드 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{27}H_{27}N_5O_5$에 대해 계산된 질량, 501.54; 확인된 m/z, 502.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 4H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 5.11 - 4.17 (m, 6H), 4.07 - 3.48 (m, 3H), 2.95 - 2.57 (m, 4H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 2H).

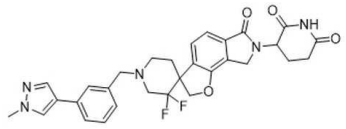
[1040] **화합물 B25: 3-(1'-벤질-3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[1041]

[1042] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B10**)과 벤즈알데히드 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{26}H_{25}F_2N_3O_4$에 대해 계산된 질량, 481.50; 확인된 m/z, 482.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 6H), 5.12 - 5.08 (m, 1H), 4.87 - 4.85 (m, 1H), 4.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 16.4 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 16.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 2H), 2.69 - 2.54 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.28 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.14 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 2H).

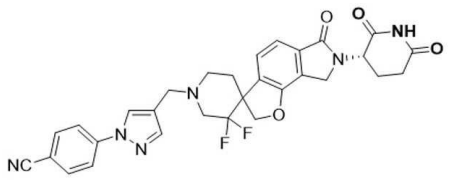
[1043] **화합물 B26: 3-(3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[1044]

[1045] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B10**)과 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드(중간체 B27) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{29}F_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 561.59; 확인된 m/z, 562.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 3H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.11 - 5.08 (m, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.42 (t, J = 16.4 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 16.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 2H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.16 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 2H).

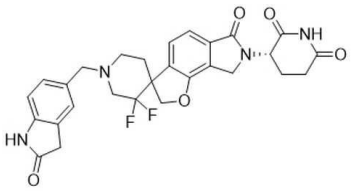
[1046] **화합물 B27: 4-(4-((7-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3',3'-디플루오로-6-옥소-7,8-디하이드로-2H,6H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴**



[1047]

[1048] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 4-(4-포르밀-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴(**중간체 B24**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{26}F_2N_6O_4$에 대해 계산된 질량, 572.20; 확인된 m/z, 573.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.12 - 5.08 (m, 1H), 4.85 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.20 - 3.16 (m, 1H), 2.97 - 2.83 (m, 2H), 2.60 - 2.56 (m, 2H), 2.43 - 2.40 (m, 1H), 2.28 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.13 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.98 - 1.93 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -107.67 (s), -108.31 (s).

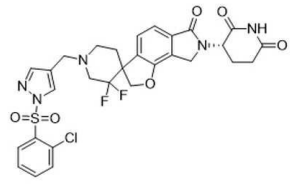
[1049] **화합물 B28: (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-1'-((2-옥소인돌린-5-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[1050]

[1051] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 2-옥소인돌린-5-카르브알데히드(**중간체 B25**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{26}F_2N_4O_5$에 대해 계산된 질량, 536.19; 확인된 m/z, 537.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 4.88 - 4.83 (m, 1H), 4.56 - 4.54 (m, 1H), 4.41 (t, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.91 - 2.83 (m, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 2.50 - 2.48 (m, 1H), 2.26 - 2.23 (m, 1H), 2.10 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.96 (m, 2H).

[1052] **화합물 B29: (3S)-3-(1'-((1-((2-클로로페닐)설포닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

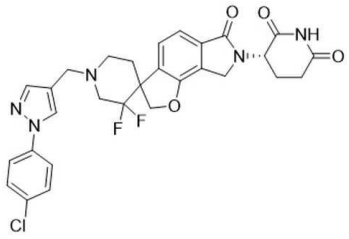


[1053]

[1054] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 1-((2-클로로페닐)설포닐)-1H-피라졸-4-카르브알데히드(**중간체 B26**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{29}H_{26}ClN_5O_6S$에 대해 계산된 질량, 645.12; 확인된 m/z, 646.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 12.2, 4.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.14 - 5.04 (m, 1H), 4.85 - 4.76 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.25

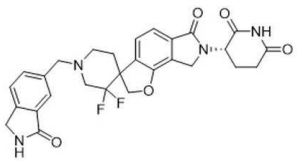
(t, J = 17.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 2H), 2.60 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.44 - 2.40 (m, 1H), 2.28 - 2.25 (m, 1H), 2.13 - 2.11 (m, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -107.88 (s), -108.52 (s).

[1055] **화합물 B30: (3S)-3-(1'-((1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

[1056] 

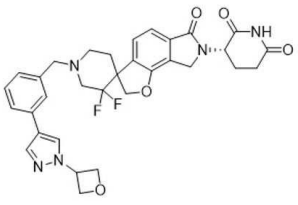
[1057] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-4-카르브알데히드 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{29}H_{26}ClF_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 581.16; 확인된 m/z, 582.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 - 7.46 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.13 - 5.08 (m, 1H), 4.85 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 17.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 2H), 2.70 - 2.54 (m, 2H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.12 (t, J = 15.2 Hz, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 2H).

[1058] **화합물 B31: (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-1'-((3-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

[1059] 

[1060] 표제 화합물은 화합물 B1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 3-옥소이소인돌린-5-카르브알데히드(**중간체 B29**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{26}F_2N_4O_5$, 536.54; 확인된 m/z, 537.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.18 - 5.03 (m, 1H), 4.89 - 4.85 (m, 1H), 4.57 - 4.55 (m, 1H), 4.43 (t, J = 16.8 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.24 (t, J = 16.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.98 - 2.80 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -108.01 (s), -108.65 (s).

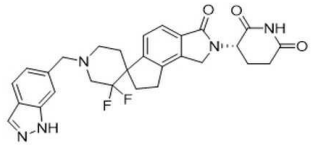
[1061] **화합물 B32: (3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

[1062] 

[1063] 표제 화합물은 화합물 B1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로

[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드(**중간체 B28**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{32}H_{31}F_2N_5O_5$, 603.63; 확인된 m/z, 604.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 15.0, 7.2 Hz, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.64 - 5.56 (m, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 4.98 - 4.90 (m, 4H), 4.87 (dd, *J* = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.14 (s, 1H), 2.88 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 2H). ^{19}FNMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -107.93 (s), -108.58 (s).

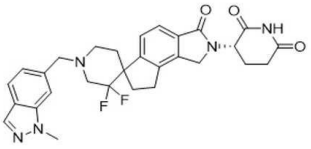
[1064] **화합물 B33: (3S)-3-(1'-((1H-인다졸-6-일)메틸)-3',3'-디플루오로-3-옥소-1,3,7,8-테트라하이드로-2H-스피로[시클로펜타[e]이소인돌-6,4'-피페리딘]-2-일)피페리딘-2,6-디온**



[1065]

[1066] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 1H-인다졸-6-카르브알데히드 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{27}F_2N_5O_3$에 대해 계산된 질량, 519.21; 확인된 m/z, 520.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.09 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 4.89 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.59 (m, 1H), 4.43 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.06 - 2.84 (m, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.00 - 1.97 (m, 2H).

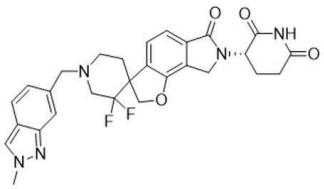
[1067] **화합물 B34: (3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-((1-메틸-1H-인다졸-6-일)메틸)-3-옥소-1,3,7,8-테트라하이드로-2H-스피로[시클로펜타[e]이소인돌-6,4'-피페리딘]-2-일)피페리딘-2,6-디온**



[1068]

[1069] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 1-메틸-1H-인다졸-6-카르브알데히드(**중간체 B30a**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{27}F_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 535.20; 확인된 m/z, 536.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.14 - 5.04 (m, 1H), 4.89 (dd, *J* = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.56 (m, 1H), 4.50 - 4.34 (m, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.22 - 3.18 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 2H), 2.78 - 2.73 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.33 - 2.18 (m, 2H), 1.99 - 1.97 (m, 2H).

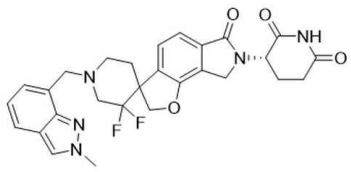
[1070] **화합물 B35: (3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-((2-메틸-2H-인다졸-6-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[1071]

[1072] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 2-메틸-2H-인다졸-6-카르브알데히드(**중간체 B30b**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{27}F_2N_5O_4$, 535.20; 확인된 m/z, 536.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 4.86 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.41 (t, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.90 - 2.86 (m, 2H), 2.61 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.28 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.00 - 1.937 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -107.93 (s), -108.58 (s).

[1073] **화합물 B36: (3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-((2-메틸-2H-인다졸-7-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[1074]

[1075] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 2-메틸-2H-인다졸-7-카르브알데히드(**중간체 B31b**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{27}F_2N_5O_4$, 535.55; 확인된 m/z, 536.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 1H), 5.16 - 5.03 (m, 1H), 4.87 (dd, *J* = 9.8, 5.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 2H), 2.77 - 2.58 (m, 2H), 2.46 - 2.18 (m, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -107.95 (s), -108.59 (s).

[1076] **화합물 B37: (3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-((2-메틸-2H-인다졸-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

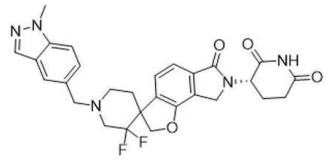


[1077]

[1078] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 2-메틸-2H-인다졸-5-카르브알데히드(**중간체 B32b**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{27}F_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 535.20; 확인된 m/z, 536.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 4.87 - 4.84 (m, 1H), 4.57 - 4.55 (m, 1H), 4.41 (t, *J* = 16.6 Hz, 1H),

4.24 (t, J = 16.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 2H), 2.71 - 2.55 (m,2H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.33 - 2.26 (m,1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 2H).

[1079] **화합물 B38: (3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-((1-메틸-1H-인다졸-5-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[1080]

[1081] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 1-메틸-1H-인다졸-5-카르브알데히드(**중간체 B32a**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{27}F_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 535.20; 확인된 m/z, 536.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 4.87 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 1H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.29 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 2.15 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 2H).

[1082] **화합물 B39: (3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e] 이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[1083]

[1084] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드(**중간체 B27**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{29}F_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 561.22; 확인된 m/z, 562.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 13.6, 7.2 Hz, 3H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.12 - 5.08 (m, 1H), 4.87 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 16.8 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 16.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.13 - 3.10 (m, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 2.43 - 2.41 (m, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.16 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 2H).

[1085] **화합물 B40: (3S)-3-(1'-((1H-인다졸-5-일)메틸)-3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e] 이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

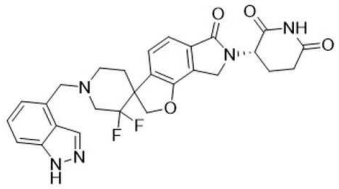


[1086]

[1087] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 1H-인다졸-5-카르브알데히드 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{27}H_{25}F_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 521.19; 확인된 m/z, 522.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.04 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.11 -

5.07 (m, 1H), 4.86 (dd, *J* = 9.8, 5.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.88 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.43 - 2.41 (m, 1H), 2.27 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.15 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H).

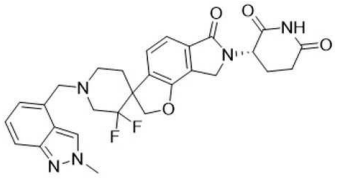
[1088] **화합물 B41: (3S)-3-(1'-((1H-인다졸-4-일)메틸)-3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[1089]

[1090] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 1H-인다졸-4-카르브알데히드 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{27}H_{25}F_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 521.19; 확인된 m/z, 522.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.07 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.14 - 5.05 (m, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.90 - 2.86 (m, 2H), 2.75 - 2.54 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 2H).

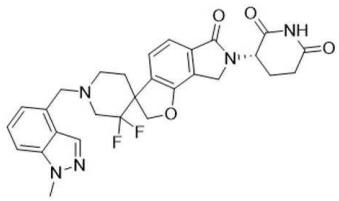
[1091] **화합물 B42: (3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-((2-메틸-2H-인다졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[1092]

[1093] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 2-메틸-1H-인다졸-4-카르브알데히드(**중간체 B33b**) 간의 환원성 아미노화에 의해 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{27}F_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 535.20; 확인된 m/z, 536.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.6, 6.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 4.88 - 4.85 (m, 1H), 4.58 - 456 (m, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 1H), 4.27 - 4.24 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.18 - 3.15 (m, 1H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.70 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.31 - 2.15 (m, 2H), 1.99 - 1.95 (m, 2H).

[1094] **화합물 B43: (3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-((1-메틸-1H-인다졸-4-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

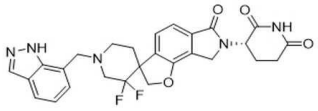


[1095]

[1096] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 1-메틸-1H-인다졸-4-카르브알데

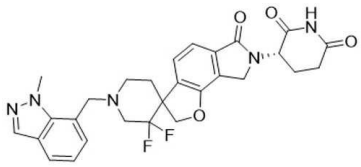
히드(**중간체 B33a**) 간의 환원성 아미노화에 의해 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{27}F_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 535.20; 확인된 m/z, 536.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.17 - 5.03 (m, 1H), 4.93 - 4.85 (m, 1H), 4.53 - 4.50 (m, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.53 - 3.49 (m, 2H), 3.36 - 3.15 (m, 2H), 3.03 - 2.79 (m, 3H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.32 - 2.29 (m, 1H), 2.00 - 1.97 (m, 2H).

[1097] **화합물 B44. 3-(5-(2-메틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[1098] 

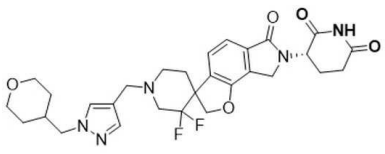
[1099] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 1H-인다졸-7-카르브알데히드 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{27}H_{25}F_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 521.52; 확인된 m/z, 522.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.02 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 5.14 - 5.04 (m, 1H), 4.88 - 4.85 (m, 1H), 4.57 - 4.45 (m, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 2H), 3.22 - 3.17 (m, 1H), 3.01 - 2.84 (m, 2H), 2.72 - 2.55 (m, 2H), 2.46 - 2.17 (m, 3H), 2.02 - 1.87 (m, 2H).

[1100] **화합물 B45: (3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-((1-메틸-1H-인다졸-7-일)메틸)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

[1101] 

[1102] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 1-메틸-1H-인다졸-7-카르브알데히드(**중간체 B31a**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{27}F_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 535.55; 확인된 m/z, 536.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 5.12 - 5.06 (m, 1H), 4.95 - 4.91 (m, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 4H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 2.97 - 2.72 (m, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.06 - 1.86 (m, 2H).

[1103] **화합물 B46: (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-1'-((1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

[1104] 

[1105] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르브알데히드(**중간체 B17**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서

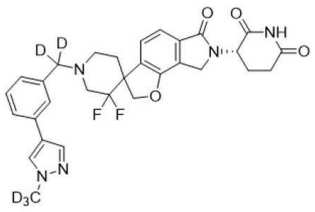
제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{33}F_2N_5O_5$, 569.24; 확인된 m/z, 570.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.41 (t, J = 17.0 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 17.0 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 7.21 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 3H), 3.11 (s, 1H), 2.96 - 2.80 (m, 2H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 4H), 1.35 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.28 - 1.15 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -107.72 (s), -108.36 (s).

[1106] **화합물 B47: (3S)-3-(1'-((1-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

[1107] 

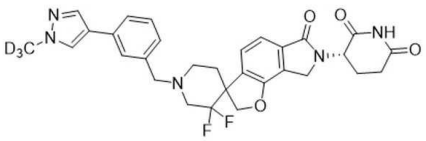
[1108] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 1-((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르브알데히드(**중간체 B34**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{29}H_{33}F_2N_5O_6S$에 대해 계산된 질량, 617.0; 확인된 m/z, 618.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 4.92 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.45 (t, J = 17.2 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 17.2 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 3.65 (s, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.14 (dd, J = 19.0, 6.8 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.60 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 15.6, 8.4 Hz, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.84 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.70 - 1.64 (m, 2H).

[1109] **화합물 B48: (3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-((3-(1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)페닐)메틸-d2)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

[1110] 

[1111] 표제 화합물은 화합물 B-7에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 4-(3-(브로모메틸-d2)페닐)-1-(메틸-d3)-1H-피라졸(**중간체 B20**) 간의 변위에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{24}D_5F_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 566.25; 확인된 m/z, 567.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 13.6, 7.2 Hz, 3H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 4.87 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.89 - 2.85 (m, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.28 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -107.96 (s), -108.60 (s).

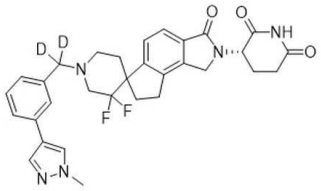
[1112] **화합물 B49: (3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e] 이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[1113]

[1114] 표제 화합물은 화합물 B-1에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 3-(1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드(**중간체 B23**) 간의 환원성 아미노화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{26}D_3F_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 564.24; 확인된 m/z, 565.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 13.8, 7.0 Hz, 3H), 7.33 (dd, *J* = 7.6, 3.2 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 4.91 - 4.83 (m, 1H), 4.57 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.14 - 3.11 (m, 1H), 2.89 - 2.86 (m, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.29 (d, *J* = 9.6 Hz 1H), 2.16 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 2H).

[1115] **화합물 B50: (3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-((3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)메틸-d2)-3-옥소-1,3,7,8-테트라하이드로-2H-스피로[시클로펜타[e]이소인돌-6,4'-피페리딘]-2-일)피페리딘-2,6-디온**

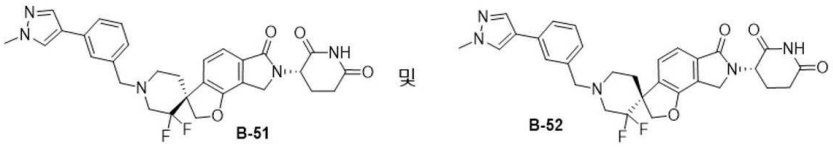


[1116]

[1117] 표제 화합물은 화합물 B-7에 기술된 절차에 따라 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**중간체 B11**)과 4-(3-(브로모메틸-d2)페닐)-1-메틸-1H-피라졸(**중간체 B22**) 간의 변위에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{27}D_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 563.60; 확인된 m/z, 564.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 3H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 4.88 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.14 - 3.12 (m, 1H), 2.89 - 2.85 (m, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 2.43 - 2.25 (m, 2H), 2.16 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 2H).

[1118] **화합물 B51: (S)-3-((S)-3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온 (PVT-0006571-001)**

[1119] **화합물 B52: (S)-3-((R)-3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**



[1120]

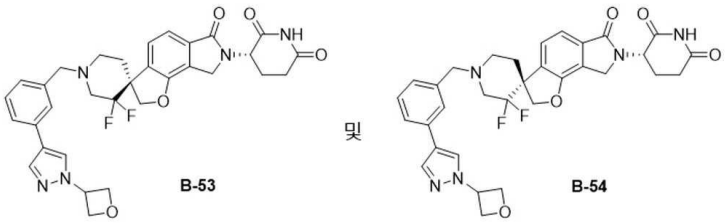
[1121] (3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(100 mg, 178 μmol, 1.0당량)을 chiral 분취-HPLC(컬럼: ChiralPak IH(5 μm, 250 x 21.2 mm); 이동상 A: CO_2; 이동상 B: 3시간에 걸쳐 ETOH(0.1% NH_3H_2O) 5~99%; 유속: 40 mL/분)로 정제하여 (S)-3-((S)-3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(9.60 mg, 수율 9%)을 백색 고형분으로서 수득하고(e.e.: 42.20%), (S)-3-((R)-3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(10.0 mg, 수율 10.0%)을 백색 고형분으로서 수득하였다(e.e.: 54.64%).

[1122] (S)-3-((S)-3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온: LC-MS (ESI): $C_{30}H_{29}F_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 561.22; 확인된 m/z, 562.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 13.8, 7.2 Hz, 3H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 4.87 (dd, *J* = 9.8, 6.2 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.16 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 2H).

[1123] (S)-3-((R)-3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온: LC-MS (ESI): $C_{30}H_{29}F_2N_5O_4$에 대해 계산된 질량, 561.22; 확인된 m/z, 562.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 13.8, 7.2 Hz, 3H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.13 - 5.08 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.90 - 2.86 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.43 - 2.38 (m, 1H), 2.29 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.16 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 2H).

[1124] **화합물 B53: (S)-3-((S)-3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

[1125] **화합물 B54: (S)-3-((R)-3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

[1126] 

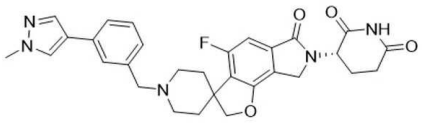
[1127] 라세미체 생성물 (3S)-3-(3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(PVT-0006340-001)(400 mg)을 SFC 분취-HPLC(컬럼: Waters Thar 80 분취 SFC(ChiralCel OJ, 5 μm, 250 x 21.2 mm I.D., 5 μm); 이동상 A: CO_2; 이동상 B: 3시간에 걸쳐 MeOH 중 0.1% 7mol/L NH3; 유속: 40 mL/분)로 분리하여 (S)-3-((S)-3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(33.5 mg, 수율 8.37%)을 백색 고형분으로서 수득하고, (S)-3-((R)-3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(59.5 mg, 14.9%)을 백색 고형분으로서 수득하였다.

[1128] (S)-3-((S)-3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**B-53**): LC-MS (ESI): $C_{32}H_{31}F_2N_5O_5$에 대해 계산된 질량, 603.23; 확인된 m/z, 604.3$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 3H), 7.35 (dd, *J* = 20.2, 7.6 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.64 - 5.55 (m, 1H), 5.10 - 5.07 (m, 1H), 4.98 - 4.91 (m, 4H), 4.88 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.14 (s, 1H), 2.89 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 20.6 Hz, 2H), 2.43 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.29 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.13 (d, *J* = 42.3 Hz, 1H), 1.97 (s, 2H).

[1129] (S)-3-((R)-3',3'-디플루오로-1'-(3-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온(**B-54**): LC-MS(ESI): 다음에 대해 계산된 질량 $C_{32}H_{31}F_2N_5O_5$, 603.23; 확인된 m/z, 604.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.38 (s,

1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 16.8, 7.6 Hz, 3H), 7.35 (dd, *J* = 17.8, 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.65 - 5.54 (m, 1H), 5.11- 5.07 (m, 1H), 4.98 - 4.90 (m, 4H), 4.87 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.91 (t, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 20.6 Hz, 2H), 2.41 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.18 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.98 (dd, *J* = 9.8, 7.1 Hz, 2H).

[1130] **실시예 B55: (S)-3-(4-플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온**

[1131] 

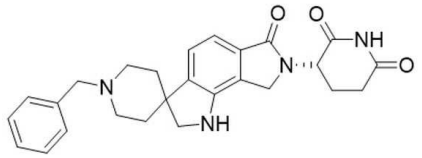
[1132] *단계 A: 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)-5-옥소펜타노에이트*

[1133] DMAc(3 mL) 중 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-플루오로-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)-5-옥소펜타노에이트(**중간체 36**, 60 mg, 1.0당량) 및 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드(23 mg, 1.0당량)의 용액에 아세트산(0.01 mL)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 주변 온도에서 15분 동안 교반하였다. 그런 다음, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(57 mg, 2당량)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고 DCM/MeOH(10:1)로 3회 추출하였다. 유기상을 합치고 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 미정제 물질을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다(60 mg). LC-MS (m/z): $[M + H]^+$ = 618.40.

[1134] *단계 B: (S)-3-(4-플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)피페리딘-2,6-디온*

[1135] ACN(1 mL) 중 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-플루오로-1'-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6-옥소-6,8-디하이드로-2H,7H-스피로[푸로[2,3-e]이소인돌-3,4'-피페리딘]-7-일)-5-옥소펜타노에이트(60 mg, 1당량)의 현탁액에 벤젠설폰산(61 mg, 4당량)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 TFA를 첨가한 다음, 분취-HPLC로 신속하게 정제하여 백색 고형분을 최종 생성물로서 수득하였다(27 mg). LC-MS (m/z): $[M + H]^+$ = 544.40.

[1136] **실시예 B56: (S)-3-(1-벤질-6'-옥소-1',2',6',8'-테트라하이드로-7'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-7'-일)피페리딘-2,6-디온**

[1137] 

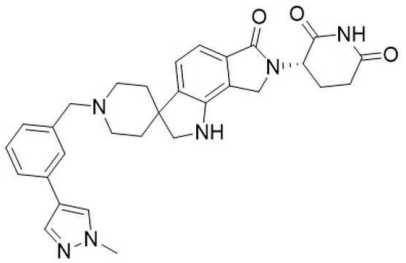
[1138] *단계 A: 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(1-벤질-6'-옥소-1',2',6',8'-테트라하이드로-7'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-7'-일)-5-옥소펜타노에이트*

[1139] DMAc(3 mL) 중 삼차-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(6'-옥소-1',2',6',8'-테트라하이드로-7'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-7'-일)펜타노에이트(**중간체 37**, 15 mg,1.0당량) 및 벤즈알데히드(4.50 mg,1.2당량)의 용액에 아세트산(0.01 mL)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 주변 온도에서 15분 동안 교반하였다. 그런 다음, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(15 mg, 2당량)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM/MeOH(10:1)로 3회 추출하였다. 유기상을 합치고 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 미정제 물질을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(10 mg)을 수득하였다.

[1140] *단계 B: (S)-3-(1-벤질-6'-옥소-1',2',6',8'-테트라하이드로-7'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-7'-일)피페리딘-2,6-디온*

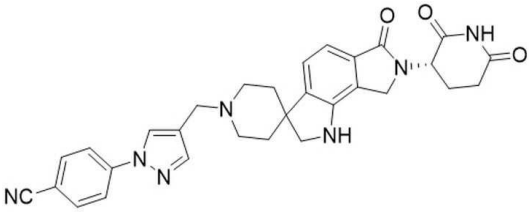
[1141] CH_3CN(1 mL) 중 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(1-벤질-6'-옥소-1',2',6',8'-테트라하이드로-7'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-7'-일)-5-옥소펜타노에이트(10 mg, 1당량)의 현탁액에 벤젠설폰산(12 mg, 4당량)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 90℃에서 5시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, TFA(50 mg)를 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 분취-HPLC로 신속하게 정제하여 표제 화합물을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (m/z): $[M + H]^+$ = 445.2.

[1142] **실시예 B57: (S)-3-(1-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-6'-옥소-1',2',6',8'-테트라하이드로-7'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-7'-일)피페리딘-2,6-디온**

[1143] 

[1144] 표제 화합물은 화합물 B-56에 기술된 절차에 따라 삼차-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(6'-옥소-1',2',6',8'-테트라하이드로-7'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-7'-일)펜타노에이트(**중간체 B37**)와 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드(**중간체 B27**) 간의 환원성 아미노화에 이어서 산 촉매된 고리 환화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (m/z): [M + H]+ = 525.3.

[1145] **실시예 B58: (S)-4-(4-((7'-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6'-옥소-1',6',7',8'-테트라하이드로-2'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-1-일)메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴**

[1146] 

[1147] 표제 화합물은 화합물 B-56에 기술된 절차에 따라 삼차-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(6'-옥소-1',2',6',8'-테트라하이드로-7'H-스피로[피페리딘-4,3'-피롤로[3,4-g]인돌]-7'-일)펜타노에이트(**중간체 B37**)와 4-(4-포프럼-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴(중간체 B24) 간의 환원성 아미노화에 이어서 산 촉매된 고리 환화에 의해 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (m/z): $[M + H]^+$ = 536.2.

[1148] **III. 생물학적 검정**

[1149] *화합물 A-1 내지 A-362의 경우*

[1150] *세레블론 결합 검정*

[1151] 세레블론(CRBN)에 대한 결합은 세레블론 결합 키트(Cisbio, #64BDCRBNPEG)를 제조사의 지침에 따라 사용하여 결정하였다. 간략하게, 연속 희석된 화합물을 GST-태그된 야생형 인간 CRBN 단백질, XL665-표지된 탈리도마이드, 및 GST 항체로 표지된 유로퓸 크립테이트(Europium Cryptate)와 함께 실온에서 약 3시간 동안 인큐베이션하였다. 시간 분해 형광 공명 에너지 전달(TR-FRET) 측정은 MARS 데이터 분석 소프트웨어(BMG Labtech)가 구비된 CALRIOstar 플레이트 판독기를 다음 설정으로 사용하여 획득하였다: 665/10 nm 및 620/10 nm 방출, 60 μs 지연, 및 400 μs 통합. TR-FRET 비율을 665/620 nm 강도 비율로서 취하였다. 판독치를 대조군(0.5%)에 대해 정규화하고, IC_{50}을 GraphPad Prism 8 소프트웨어를 사용하여 비선형 회귀(가변 기울기로 피팅된 4개 파라미터의 S자형) 분석에 의해 계산하였다.

[1152] *면역블로팅*

[1153] 세포를 37℃에서 및 5% CO^2의 대기 하에 10% FBS가 포함된 적절한 배양 배지에 유지시켰다. 모든 세포주는, 신선한 바이알을 해동한 후 3개월 이내에 사용하였다.

[1154] 세포를 1X 세포 용해 완충액(Cell Signaling Technology, #9803)에 용해시키고, SDS-PAGE NuPAGE 겔(Thermo Fisher Scientific)로 분해하고, PVDF 막(Millipore)에 옮겼다. 막은 Odyssey TBS 차단제 완충액(LI-COR)을 사용하여 차단하였다. IRDye 680RD 및 800CW 염료-표지된 이차 항체(LI-COR)를 사용하였다. 세척된 막을 Odyssey CLx 이미저(LI-COR)를 사용하여 스캔하였다. 웨스턴 블롯 신호 전달의 강도는 Odyssey 소프트웨어를 사용하여 정량화하였다. 사용된 일차 항체는 다음과 같다: 헬리오스(D8W4X) XP® 토끼 mAb(Cell Signaling Technology, #42427), 및 GAPDH 마우스 단클론 항체(Santa Cruz Biotechnology, sc-47724).

[1155] *IKZF2 HiBiT 검정*

[1156] IKZF2 단백질의 분해는 Jurkat-IKZF2-HiBiT(Promega) 세포주를 사용하여 IKZF2 HiBiT 검정에 의해 결정하였다. 간략하게, 세포를 20 μl의 배양 배지 중 10,000 세포/웰의 밀도로 384-웰 평평한 바닥(Corning #07-201-4423595)에 시딩하였다. 화합물을 배양 배지에서 연속 희석하고, 20 μl의 희석된 화합물을 플레이트의 적절한 웰에 첨가하였다. 화합물을 첨가한 후, 세포를 5% CO2 대기 하에 37℃에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 치료 종료 후, 40 μl의 Nano-Glo HiBiT 용해 검출 시약(Promega)을 각 웰에 첨가한 다음, 플레이트를 실온에서 10~20분 동안 인큐베이션하였다. 발광 신호는 CALRIOstar 플레이트 판독기(BMG Labtech)를 사용하여 측정하였다. 판독치를 DMSO-처리된 세포에 대해 정규화하고, IC_{50}을 GraphPad Prism 8 소프트웨어를 사용하여 비선형 회귀(가변 기울기, 최소 제곱 피팅, 및 제약 없음으로 피팅된 4개 파라미터의 S자형) 분석에 의해 계산하였다. 결과는 **표 E2**에 나타나 있다.

[표 E2] 결합 활성 및 분해 효능:

[1157]

번호	결합 활성 IC_{50}	HiBit 검정 분해 분석	
		DC_{50}	D_{max}
레날리도마이드	C	D	D
A1	D	D	D
A2	C	D	D
A3	B	D	C
A4		D	C
A5	C	D	D
A6		D	D
A7		D	D
A8	C	C	C

[1158]

번호	결합 활성 IC_{50}	HiBit 검정 분해 분석	
		DC_{50}	D_{max}
A9		D	D
A10		D	D
A11	B	D	C
A12	B	D	D
A13		D	D
A14		D	D
A15	C	C	C
A16		D	D
A17		D	C
A18		D	D
A19		D	D
A20		D	D
A21		D	B
A22		D	D
A23		D	D
A24		D	C
A25		D	C
A26		D	D
A27	C	A	A
A28		D	C
A29	D	D	C
A30		D	D
A31	C	C	B
A32		D	D
A33		D	C
A34		A	B
A35		A	A
A36		B	B
A37		D	C
A38		B	B

[1159]

번호	결합 활성 IC_{50}	HiBit 검정 분해 분석	
		DC_{50}	D_{max}
A39		A	B
A40		B	B
A41		B	B
A42		D	D
A43		D	C
A44		D	D
A45		C	C
A46		C	C
A47		D	C
A48		D	D
A49	C	A	B
A50		A	B
A51		A	B
A52	B	A	B
A53		D	C
A54		B	C
A56	C	A	B
A57		B	B
A58		D	C
A59		B	A
A60		D	C
A62		C	C
A64		B	B
A65		D	C
A66		D	C
A67		B	B
A68		D	C
A69	C	A	B
A70		C	B
A71		D	C

[1160]

번호	결합 활성 IC_{50}	HiBit 검정 분해 분석	
		DC_{50}	D_{max}
A72		D	C
A73		D	C
A74		B	B
A75		B	B
A76		D	D
A77		D	C
A78		C	C
A79		D	D
A80		D	D
A81		D	D
A82		D	D
A83		D	D
A84		D	C
A85		D	D
A86		D	C
A87	C	A	A
A88		D	D
A89		B	B
A90		D	D
A91		A	B
A92		B	C
A93		B	B
A94		C	C
A95		D	C
A96		B	B
A97		D	C
A98	C	B	B
A99		D	D
A100		D	D
A101		A	B

[1161]

번호	결합 활성 IC_{50}	HiBit 검정 분해 분석	
		DC_{50}	D_{max}
A102		C	C
A103		C	C
A104		A	A
A105	C	A	B
A106		A	B
A107		A	B
A108		D	C
A109		A	B
A110		A	A
A111		B	B
A112		C	B
A113		A	B
A114		B	B
A115		B	B
A116	C	A	B
A117		C	C
A118		D	C
A119		A	B
A120		A	B
A121		A	B
A122	C	B	B
A123		D	C
A124	C	C	C
A125	C	A	B
A126	C	C	C
A127	C	A	C
A128	C	B	C
A129	B	A	B
A130	C	A	B
A131	C	B	B

[1162]

번호	결합 활성 IC_{50}	HiBit 검정 분해 분석	
		DC_{50}	D_{max}
A132	C	A	B
A133	C	A	B
A134	C	A	B
A135		A	B
A136		A	C
A137		A	B
A138		D	C
A139		C	B
A140		D	C
A141		A	B
A142		B	B
A143		A	B
A144		C	C
A145	B	A	B
A146		A	B
A147		A	B
A148		A	B
A149		D	D
A150		B	B
A151		C	C
A152		B	B
A153		B	B
A154		C	B
A155		D	C
A156		D	D
A157		A	B
A158		D	D
A159		D	C
A160	B	A	B
A161	B	A	B

[1163]

번호	결합 활성 IC_{50}	HiBit 검정 분해 분석	
		DC_{50}	D_{max}
A162		B	B
A163		A	B
A164		B	B
A165		B	B
A166		B	C
A167		B	C
A168		A	B
A169		A	B
A170	C	A	B
A171		B	B
A172		A	B
A173		B	B
A174		A	B
A175		D	D
A176		D	C
A177		A	A
A178		A	A
A179		A	A
A180		D	D
A181		C	C
A182		D	C
A183		C	C
A184		D	D
A185		A	B
A186		A	A
A187		C	B
A188		C	B
A189		B	B
A190		D	C
A191		D	D

[1164]

번호	결합 활성 IC_{50}	HiBit 검정 분해 분석	
		DC_{50}	D_{max}
A192		D	C
A193		D	D
A194		D	D
A195		D	D
A196		B	B
A197		D	D
A198		C	B
A199		D	B
A200		D	D
A201		D	D
A202		D	D
A203		D	D
A204		D	C
A205		C	C
A206		D	D
A207		D	D
A208		A	B
A209		A	B
A210		D	D
A211		D	D
A212		D	C
A213		A	B
A214		C	C
A215		C	C
A216		B	B
A217		D	D
A218		A	B
A219		C	C
A220		D	D
A221		D	C

[1165]

번호	결합 활성 IC_{50}	HiBit 검정 분해 분석	
		DC_{50}	D_{max}
A222		D	C
A223		C	C
A224		C	C
A225		D	C
A226		D	C
A227		D	C
A228		D	D
A229		D	C
A230		D	C
A231		C	B
A232		D	C
A233		C	B
A234		D	D
A235		D	D
A236		D	D
A237		B	B
A238		A	B
A239		A	B
A240		A	B
A241		A	B
A242		A	B
A243		B	B
A244		C	B
A245		C	C
A246		D	D
A247		D	D
A248		D	D
A249		D	D
A250		D	D
A251		D	D

[1166]

번호	결합 활성 IC_{50}	HiBit 검정 분해 분석	
		DC_{50}	D_{max}
A252		D	D
A253		D	D
A254		D	D
A255		D	D
A256		D	D
A257		D	D
A258	D		
A259		D	C
A260		D	C
A261		D	D
A262		A	B
A263		A	B
A264		A	B
A265		A	B
A266		A	B
A267		A	B
A268		A	B
A269		B	B
A270		A	B
A271		D	D
A272		B	B
A273		B	B
A274		B	B
A275		D	C
A276		A	C
A277		A	A
A278		A	A
A279		A	B
A280		A	A
A281		A	A

[1167]

번호	결합 활성 IC_{50}	HiBit 검정 분해 분석	
		DC_{50}	D_{max}
A282		A	B
A283		B	B
A284		A	B
A285		A	B
A286		B	B
A287		A	B
A288		A	B
A289		A	B
A290		A	B
A291		A	B
A292		A	B
A293		A	B
A294		A	B
A295		A	B
A296		A	B
A297		A	B
A298		B	B
A299		A	B
A300		A	B
A301		A	B
A302		A	B
A303		C	B
A304		D	C
A305		D	C
A306	D		
A307	D		
A308		D	D
A309		D	C
A310		D	D
A311		D	C

[1168]

번호	결합 활성 IC_{50}	HiBit 검정 분해 분석	
		DC_{50}	D_{max}
A312		D	C
A313		B	B
A314		A	B
A315		B	C
A316		D	C
A317		C	C
A318		A	B
A319		D	D
A320		D	C
A321		D	D
A322		D	D
A323		D	D
A324		D	C
A325		D	D
A326		D	C
A327		B	B
A328		A	B
A329		B	B
A330		A	B
A331		D	D
A332		D	D
A333		D	C
A334		D	C
A335		D	D
A336		D	C
A337		B	B
A338		D	D
A339		D	C
A340		D	C
A341		D	D

번호	결합 활성 IC_{50}	HiBit 검정 분해 분석	
		DC_{50}	D_{max}
A342		D	D
A343		D	C
A344		D	C
A345		D	D
A346		A	B
A347		A	B
A348		A	B
A349		A	B
A350		A	B
A351		D	C
A352		C	D
A353		D	C
A354		D	C
A355		C	C
A356		D	C
A357		A	B
A358		D	C
A359		A	B
A360		A	B
A361		D	C
A362		D	C

IC_{50}: "A": <= 0.01 uM; "B": > 0.01 및 <=0.1 uM; "C": > 0.1 및 <= 1 uM; and "D": >1 uM
DC_{50}: "A": <= 50 nM; "B": >50 및 <=200 nM; "C": > 200 및 <= 500 nM; 및 "D" > 500 nM.
Dmax: "A" >=80%; "B">=60% 및 <80%; "C">=40% 및 <60%; 및 "D" <40%

[1169]

[1170] *화합물 B-1 내지 B-58의 경우*

[1171] **시험관 내 검정: CRBN/DDB1에 결합하기 위한 IC_{50} 측정**

[1172] 결합 효능은 HTRF 검정 기술(Perkin Elmer)을 사용하여 결정하였다. 화합물을 DMSO 중에서 연속 희석하고, 0.2 μL 부피를 백색 384-웰 플레이트에 옮겼다. 2 nM His 태그된 CRBN+DDB-DLS7+CXU4(Wuxi, 카탈로그 # RP210521GA)를 화합물에 첨가하고, 이어서 60 nM 형광 프로브 Cy5-표지된 탈리도마이드(Tenova Pharma, 카탈로그 # T52461), 및 검정 완충액(50 mM HEPES pH 7.5, 1 mM TCEP, 0.01% Brij-35, 50 mM NaCl, 및 0.1% BSA) 중 0.4 nM의 MAb 항-6HIS Tb 크립테이트 골드(Cisbio, 카달로그 # 61HI2TLA)를 첨가하여, 총 20 μL 부피로 반응을 수행하였다. 실온에서 1시간 인큐베이션한 후, Envision 판독기(Perkin Elemer)를 이용해 HTRF 신호를 판독하였다. 4개의 파라미터 투여량 반응 곡선을 사용하는 XLfit을 사용해 데이터를 분석하여 IC_{50}을 결정하였다. 결과는 **표 E3**에 요약되어 있다.

[표 E3] CRBN 결합 활성

실시예	CRBN 결합 활성 IC_{50}
B1	C
B2	D
B3	A
B4	C
B5	B
B7	B
B8	B
B9	A
B10	B
B11	A
B12	B
B13	B
B14	D
B16	B
B17	C
B18	B
B19	D
B20	C
B21	B
B22	B
B23	C
B28	B
B29	A
B30	D
B31	B
B32	B
B33	B
B34	B

[1173]

실시예	CRBN 결합 활성 IC_{50}
B35	A
B36	B
B37	A
B38	B
B39	B
B40	B
B41	B
B42	B
B43	D
B44	A
B45	B
B48	B
B49	B
B50	B
B51	A
B52	B

A: IC_{50} < 100 nM; B: 100 nM < IC_{50} < 500 nM; C: 500 nM < IC_{50} < 1000 nM;

D: 1000 nM < IC_{50} < 5000 nM; E: 5000 nM < IC_{50} < 10000 nM

[1174]

[1175] **시험관 내 검정: IKZF2 FACS 검정**

[1176] RPMI1640 + 10% FBS + 1% P/S에서 Jurkat 세포(ATCC, Cat # HB-8065)를 배양하였다. 세포를 원하는 화합물 농도(0.05 내지 10 μM) 및 비히클 대조군으로서의 DMSO로 24시간 동안 처리하였다. 24시간의 약물 처리 후, 세포를 세척하고, 고정시키고(3.7% PFA), 투과화 완충액(1% BSA 용액 중 0.3% Triton X-100)으로 투과화시켰다. 이어서, 염색 완충액(PBS 중 1% BSA)에서 IKZF2(1:100, Cell signalling) 일차 항체 및 Alexa 488-표지된 항-토끼 IgG(1:200, Cell Signalling) 이차 항체로 세포를 염색하였다. iQue 유세포 계측기를 이용해 세포를 이미지화하고, iQue 소프트웨어를 사용하여 IKZF2 수준을 정량화하였다. 4개의 파라미터 투여량 반응 곡선을 사용하는 XLfit을 사용해 데이터를 추가로 분석하여 DC_{50} 및 D_{max}를 결정하였다. IKZF2의 반수 최대 분해 농도 값(DC_{50}) 및 최대 분해 백분율(D_{max}, %)은 **표 E4**에 요약되어 있다.

[표 E4] FACS 에 의한 IKZF2 분해 활성

실시예	IKZF2 FACS 분해	
	DC_{50}	D_{max}
B14	B	B
B26	A	A
B27	B	C
B32	A	B
B46	A	B
B51	A	A
B53	A	B
B55	A	B

DC_{50}, A: <10 nM; B: >10 nM.

D_{max}, A: >60%; B: 40~60%; C: <40%

[1177]

[1178] **시험관 내 검정: IKZF2 HiBit 검정**

[1179] IKZF2 유전자의 유전자좌(Neon™ 형질감염 시스템)의 N-말단에 HiBiT 단백질 태그(Promega™)의 CRISPR/Cas9-매개 삽입을 통해, HiBiT 단백질 태그화 시스템을 변형된 HEK293T Flp-in-HiBiT 세포(다클론성)에 적용하였다. 시험 화합물과 기준 화합물을 1 mM의 11회 투여량으로 3배 희석한다. 25 nL의 희석된 화합물을 0.1%의 최종 DMSO 농도의 ECHO550을 사용하여 검정 플레이트(Corning3570)에 옮긴다. 세포를 화합물 플레이트에 3000/25 mL/웰로 시딩한다. 그런 다음, 이를 TC 인큐베이터에서 6시간 동안 인큐베이션한다. 원하는 실험을 수행하는 데 필요한 Nano-Glo® HiBiT 용해 시약의 양을 계산한다. Nano-Glo® HiBiT 용해 시약을 실온으로 만든다. LgBiT 단백질을 1:100으로 희석하고, Nano-Glo® HiBiT 용해 기질을 적절한 부피의 실온 Nano-Glo® HiBiT 용해 완충액 내로 1:50으로 희석한다. 15 mL의 검출 시약(또는 LgBit 없이)을 레이아웃에 따라 상응하는 웰에 분배한다. 그런 다음, 플레이트를 실온에서 10분 동안 진탕한다. 잠시 원심분리한 후, 플레이트를 Envision에서 판독한다. 표시된 시점에서, 처리한 세포에서 HiBiT 태그의 생물발광을 검출하기 위해 Nano-Glo® HiBiT 용해 검출 시스템(Promega™)을 사용하였다: 태그의 풍부도는 발광 수준에 비례한다. DMSO에 대해 정규화한 후, 투여량-반응 곡선을 도표화하여(GraphPad Prism) 각 화합물에 의해 HiBiT-헬리오스 분해의 50%가 달성된 농도 지점을 결정하였다. 최고 농도 지점에서 최저 농도 지점까지의 분해 정도(발광 범위)를 계산하여 D_{max}를 결정하였다. IKZF2 분해 활성의 결과는 **표 E5**에 나타나 있다.

[표 E5] HiBit 에 의한 IKZF2 분해 활성

실시예	IKZF2 HiBit 분해	
	DC_{50}	D_{max}
B1	B	C
B2	B	B
B3	C	B
B4	B	B
B5	B	B
B6	B	B
B7	B	B
B8	B	B
B9	B	B
B10	B	B
B11	B	A
B12	B	A
B13	B	B
B14	B	A
B15	B	A
B16	B	C
B17	E	E
B18	E	E
B19	D	C
B20	E	D
B21	B	D
B22	C	D
B23	E	E
B24	C	B
B25	B	B
B26	B	A
B27	B	B
B28	B	B

[1180]

실시예	IKZF2 HiBit 분해	
	DC_{50}	D_{max}
B29	A	A
B30	B	B
B31	B	B
B32	A	B
B33	B	B
B34	B	B
B35	B	B
B36	B	B
B37	B	B
B38	B	B
B39	A	B
B40	B	B
B41	B	B
B42	B	B
B43	B	B
B44	B	A
B45	B	A
B46	B	B
B47	C	B
B48	A	B
B49	A	A
B50	B	B
B51	A	B
B52	B	C
B53	A	A
B54	B	B
B55	A	A
B56	C	C
B57	C	B

[1181]

실시예	IKZF2 HiBit 분해	
	DC_{50}	D_{max}
B58	B	C

DC_{50}, A: < 1 nM; B: 1~10 nM; C: 10~100 nM; D: 100~1000 nM; E: > 1000 nM.

[1182] **D_{max}**, A: >80%; B: 60~80%; C: 40~60%; D: 20~40%; E: < 20%.

[1183] <u>시험관 내 검정: IKZF1 HiBit 검정</u>

[1184] IKZF2 유전자의 유전자좌(Neon™ 형질감염 시스템)의 N-말단에 HiBiT 단백질 태그(Promega™)의 CRISPR/Cas9-매개 삽입을 통해, HiBiT 단백질 태그화 시스템을 변형된 세포: 변형된 HEK293T Flp-in-HiBiT-IKZF1 안정한 세포주(다클론성)에 적용하였다.

[1185] 10 mM의 시험 화합물과 기준 화합물(50 mM의 CC-92480 및 10 mM의 I-57)을 11회 투여량으로 3배 희석한다. 25

nL의 희석된 화합물을 0.1%의 최종 DMSO 농도의 ECHO550을 사용하여 검정 플레이트(Corning3571)에 옮긴다. 세포를 화합물 플레이트에 3000/25 mL/웰로 시딩한다. 플레이트를 TC 인큐베이터에서 6시간 동안 인큐베이션한다. 원하는 실험을 수행하는 데 필요한 Nano-Glo® HiBiT 용해 시약의 양을 계산한다. Nano-Glo® HiBiT 용해 시약을 실온으로 만든다. LgBiT 단백질을 1:100으로 희석하고, Nano-Glo® HiBiT 용해 기질을 적절한 부피의 실온 Nano-Glo® HiBiT 용해 완충액 내로 1:50으로 만든다. 15 mL의 검출 시약(또는 LgBit 없이)을 레이아웃에 따라 상응하는 웰에 분배한다. 플레이트를 실온에서 10분 동안 진탕한다. 잠시 원심분리한 후, 플레이트를 Envision에서 판독한다. 표시된 시점에서, 처리한 세포에서 HiBiT 태그의 생물발광을 검출하기 위해 Nano-Glo® HiBiT 용해 검출 시스템(Promega™)을 사용하였다: 태그의 풍부도는 발광 수준에 비례한다. DMSO에 대해 정규화한 후, 투여량-반응 곡선을 도표화하여(GraphPad Prism) 각 화합물에 의해 HiBiT-이카로스 분해의 50%가 달성된 농도 지점을 결정하였다. 최고 농도 지점에서 최저 농도 지점까지의 분해 정도(발광 범위)를 계산하여 D_{max}를 결정하였다. IKZF1 분해 활성의 결과는 **표 E6**에 나타나 있다.

[표 E6] HiBit 에 의한 IKZF1 분해 활성

실시예	IKZF1 HiBit 분해	
	DC_{50}	D_{max}
B1	D	B
B2	C	B
B3	E	C
B4	E	C
B5	E	C
B6	E	C
B7	E	C
B8	E	C
B9	E	C
B10	E	C
B11	E	C
B12	E	C
B13	E	C
B14	E	C
B15	E	C

[1186]

[1187]

실시예	IKZF1 HiBit 분해	
	DC_{50}	D_{max}
B16	E	C
B17	E	C
B18	E	C
B19	E	C
B20	E	C
B21	E	C
B22	E	C
B23	E	C
B24	E	C
B25	B	B
B26	E	C
B27	E	C
B28	E	C
B29	B	A
B30	E	C
B31	E	C
B32	E	C
B33	E	C
B34	E	C
B35	E	C
B36	A	B
B37	E	C
B38	E	C
B39	E	C
B40	E	C
B41	C	B
B42	E	C
B43	E	C
B44	D	B

실시예	IKZF1 HiBit 분해	
	DC_{50}	D_{max}
B45	C	B
B46	E	C
B47	E	C
B48	E	C
B49	E	C
B50	E	C
B51	E	C
B52	E	C
B53	E	C
B54	E	B
B-55	E	C
B-56	E	C
B-57	E	C
B-58	E	C

DC_{50}, A: < 1 nM; B: 1~10 nM; C: 10~100 nM; D: 100~1000 nM; E: >1,000 nM.
D_{max}, A: >40%; B: 20~40%; C: < 20%.

[1188]

[1189] **IKZF2 분해 및 IL-2 생산의 평가**

[1190] IKZF2는 조절 T 세포(T_{reg} 세포)의 면역억제 활성에 중요한데, 이는 인터류킨-2(IL-2) 억제와 연결되어 있다. IKZF2는 T_{reg} 세포에서 IL-2 프로모터에 결합하고 전사 활성화를 억제한다. IKZF2 녹다운은 FoxP3이 IL-2 프로모터에 결합하는 것을 억제하며, 자극 후에는 IL-2를 더 많이 발현시킨다. 또한, IKZF2 녹아웃은 마우스에서 효과기 사이토카인의 생산으로 나타나는 불안정한 CD4 Treg 표현형을 초래하고, Treg에서 IKZF2 녹아웃은 종양 성장을 억제한다. (Baine I. 등의 문헌[J Immunol 190, 1008-1016 (2013)]; Nakagawa, H. 등의 문헌[Proc National Acad Sci 113, 6248-6253 (2016)]; Yates, K. 등의 문헌[Proc National Acad Sci 115, 201720447 (2018)].

[1191] 본 개시의 화합물에 의한 IKZF2 분해가 IL-2 생산에 영향을 미치는지 여부를 측정하기 위해, Jurkat 세포(ATCC, Cat # HB-8065)를 비히클 대조군(DMSO) 또는 화합물로 16~24시간 동안 처리한다. 16~24시간의 처리 후, 3:1 비율의 CD3/CD28 자극 비드로 24시간 동안 세포를 자극한다. 24시간 후, 상청액을 수집하고, MSD V-PLEX 인간 IL-2 키트(Cat# K151QQD, Mesoscale)를 사용하여 IL-2의 농도를 측정한다. 본 개시의 화합물은 IL-2 생산을 증가시킴으로써 항종양 면역을 증가시킬 것으로 예상된다.

[1192] **일차 인간 T_{reg} 세포에서 IKZF2 분해**

[1193] 본 개시의 화합물이 T_{reg} 세포에서 IKZF2의 분해를 유도할 수 있는지 여부를 측정하기 위해, Milestone Biological Science and Technology Company로부터 구입한 건강한 공여자로부터 수득된 인간 말초 골수 세포(PBMC)를 비히클 대조군(DMSO) 또는 화합물로 다양한 시점(3~24시간) 동안 치료한다. 원하는 치료 시간 후, 세포를 수집하고, 세포 염색 완충액(Biolegend, Cat#420201)에서 항-CD3-APC-Cy7(클론 SP34-2, BD), 항-CD4-FITC(클론 L200, BD), 항-CD45-BV510(클론 HI30, Biolegend), 및 항-CD25-BV421(클론 BC96, Biolegend)으로 염색하고, 세척하고, FOXP3 고정/투과화 완충액(Life Technologies, cat. #00-5523-00)으로 고정시킨 후, 항-IKZF2-APC(클론 22F6, BioLegend), 항-이카로스-PE-Cy7(클론 16B5C71, BioLegend), 및 항-FOXP3-PE(클론 206D, Biolegend)로 세포내 염색한다. 샘플은 Thermo Attune NxT 유세포 계측기(Thermo Fisher Scientific)를 이용해 수득한다. IKZF2 평균 형광 강도(MFI) 및 IKZF1 MFI는 Treg(CD4+CD25+ FOXP3+) 세포에서 측정한다. 본 개시의 화합물은 T_{reg} 세포에서 IKZF2를 분해하여, T_{reg} 세포의 작용을 억제할 것으로 예상된다.

[1194] **IKZF2 분해 및 T_{eff} 세포 증식**

[1195] 본 개시의 화합물이 T_{reg} 세포의 억제를 통해 효과기 T 세포(T_{eff}) 증식을 향상시킬 수 있는지 여부를 측정하기 위해, 일치하는 인간 공여자의 T_{reg} 세포 및 T_{eff} 세포를 비히클 대조군(DMSO) 또는 화합물의 존재 하에 공동 배양한다. T_{reg} 세포는 Milestone Biological Science and Technology Company로부터 구입한, 건강한 공여자로부터 수득한 인간 말초 골수 세포(PBMC)로부터 단리한다. 음성 선택에 의한 CD4 농축에 이어서 양성 선택에 의한 CD25 농축은 Miltenyi Biotec(Cambridge, MA)의 인간 CD4 T 세포 단리 키트(cat.# 130-096-533) 및 인간 CD25 마이크로비드(cat.# 130-092-983)를 제조사의 지침에 따라 사용하여 수행한다. 단리된 T_{reg}를 500 U/mL rhIL-2의 존재 하에 각각 4:1 또는 3:1 비율의 T_{reg} 확장기 비드(ThermoFisher, cat.# 11129D) 또는 T 세포 활성화제 비드(ThermoFisher, cat.# 11161D)를 사용하여 화합물 또는 DMSO의 존재 하에 8~14일 동안 증식시켰다. 증식된 Treg 세포를, T 세포 활성제 비드 또는 가용성 항-CD3 항체(30 ng/mL, OKT3, Thermofisher cat.# 16-0037-81)의 존재 하에 일치하는 공여자 유래의 카르복시플루오레세인 숙신이미딜 에스테르(CFSE)-표지된 CD3+ T 세포와의 다양한 T_{reg}:CD3+ T 세포 비율의 공동 배양물로 분배한다. 3~5일의 인큐베이션 후, 유세포 계측법을 사용하여 CD8+ T 세포(항-CD8-PerCP/시아닌5.5, 클론 SK1, Biolegend)에서 CFSE 염료 희석을 분석함으로써 CD8+ T_{eff} 세포의 증식을 평가한다. 분석은 Thermo Attune NxT 유세포 계측기(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행한다. 공동 배양 동안 증식하는 T_{eff} 세포가 희석된 CFSE를 갖는 것으로서 식별하고, 데이터를 최종 배양물에서 CFSE 저증식된 세포의 비율로서 도표화한다. 본 개시의 화합물은 T_{reg} 세포를 억제하여, T_{eff} 세포 증식을 향상시킬 것으로 예상된다.

[1196] **생체 내 약리학 및 효능 연구**

[1197] *시노몰구스 원숭이*

[1198] 본 개시의 화합물의 생체 내 효능을 결정하기 위해, 비-미노출 시노몰구스 원숭이를 비히클 또는 화합물의 단일 경구 투여량으로 치료한다. 치료된 원숭이의 전혈을 시간별로 수집하고(예: 0~96시간의 다양한 시점), 세포 염색 완충액(Biolegend, 카탈로그#420201)에서 항-CD3-APC-Cy7(클론 SP34-2, BD), 항-CD4-FITC(클론 L200, BD), 항-CD45-BV786(클론 D058-1283, Biolegend), 및 항-CD25-APC(클론 BC96, Biolegend)로 염색하고, 세척하고, FOXP3 고정/투과화 완충액(Life Technologies, 카달로그 #00-5523-00)으로 고정시킨 다음, 항-IKZF2-PE(클론 22F6, BioLegend) 및 항-FOXP3-BV421(클론 206D, Biolegend)로 세포내 염색하였다. 샘플은 Thermo Attune NxT 유세포 계측기(Thermo Fisher Scientific)를 이용해 수득한다. IKZF2 평균 형광 강도(MFI)을 T_{reg}(CD4+CD25+FOXP3+) 세포에서 측정한다. 본 개시의 화합물은 시노몰구스 원숭이에서 $IKZF2^{+}$ T_{reg}를 억제할 것으로 예상된다.

[1199] *마우스*

[1200] 본 개시의 화합물의 생체 내 효능을 결정하기 위해, $CRBN^{I391V}$ 마우스를 단일 경구 투여량의 비히클 또는 화합물로 치료한다. $CRBN^{I391V}$ 마우스를 사용하는 이유는, CRBN-면역조절 약물(IMiD) 결합 영역 내의 단일 아미노산 차이가 마우스 CRBN을 IMiD에 의한 분해에 내성을 갖게 하기 때문이다. 마우스 CRBN에서 Ile 391에서 Val로의 변화는 IKZF3의 IMiD-유도 분해를 복원한다. Fink, E. C. 등의 문헌[Blood 132, 1535-1544 (2018)]; Gemechu, Y. 등의 문헌[P Natl Acad Sci Usa 115, 11802-11807 (2018)].

[1201] **마우스에서의 IKZF2 분해:** 다양한 투여량의 비히클 및 화합물을 마우스에서 시험하고, 시간별로 (예를 들어, 0~12시간의 다양한 시점) 분석하고, 웨스턴 블롯 검정을 사용해 분석하여 조직(예: 비장 및 흉선)에 남아 있는 IKZF2의 백분율을 측정하였다. Halt™ 프로테아제/포스파타아제 억제제 칵테일(Thermo, Cat#78440)을 함유하는 RIPA 완충액(Cell Signaling, cat#9806)에 조직을 용해시킨다. BCA 검정(Pierce)에 의해 단백질 농도를 평가한 후, 각 샘플별로 동일한 양의 단백질을 4~12% 비스-트리스 겔(Invitrogen)에 로딩하고, 니트로셀룰로오스 막에 옮기고, 헬리오스에 대한 항체(Cell Signaling, 카달로그#4247) 및 b-액틴에 대한 항체(Cell Signaling, 카달로그#3700)로 면역블롯팅한다. IRDye800-표지된 항-토끼 IgG 이차 항체 및 IRDye680-표지된 염소 항-마우스 IgG (LI-COR) 이차 항체와 함께 인큐베이션한 후, Odyssey 검출 시스템(LI-COR Biosciences) 상에서 멤브레인을 현상한다. 본 개시의 화합물은 $CRBN^{I391V}$ 마우스에서 IKZF2를 분해할 것으로 예상된다.

[1202] **마우스에서 종양 성장의 억제:** 암 세포주 이종이식편을 개발하기 위해, $CRBN^{I391V}$ 마우스에게 MC38 세포(ATCC)를

피하 이식하여 종양 형성을 유도한다. 50% 마트리겔 중의 MC38 세포(예: 5백만 개)를 $CRBN^{I391V}$ 마우스에게 피하 주사하여 종양 형성을 유도한다. 종양이 약 80~400 mm^3에 도달한 후, 비히클 대조군(예: 5% DMSO, 10% 솔루톨, 85% 물) 또는 화합물로 마우를 치료하고, 종양 부피가 2000 mm^3에 도달했을 때 또는 연구 종료 후에(먼저 발생하는 것 기준) 마우스를 희생시킨다. 종양 크기 및 동물 체중을 주당 2~3회 측정한다. 종양 부피 (mm^3) = (길이 ×$폭^2$)/2. 종양 성장 억제는 다음을 사용해 계산한다: TGI(%) = (1-((T_e-T_0)/(C_e-C_0)))’ 100 (여기서 T_e = 시험 종양 부피 평가변수, T_0 = 투여 시작 시 시험 종양 부피, C_e = 비히클 대조군 종양 부피 평가변수, C_0 = 투여 시작 시 비히클 대조군 종양 부피). 본 개시의 화합물은 $CRBN^{I391V}$ 마우스에서 MC38 종양 성장을 억제할 것으로 예상된다.

[1203] **참조에 의한 통합**

[1204] 본원에 언급된 모든 간행물 및 특허는 각각의 개별 간행물 또는 특허가 구체적으로 및 개별적으로 참조로서 통합되도록 표시된 것처럼 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 상충하는 경우, 본원의 모든 정의가 포함된 본 출원이 우선한다.

[1205] **등가물**

[1206] 본원에서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태(“a” , “an” , 및 “the”)는 문맥이 명확하게 달리 언급하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, “제제(an agent)” 에 대한 언급은 복수의 이러한 제제를 포함하고, “세포(the cell)” 에 대한 언급은 하나 이상의 세포(또는 복수의 세포) 및 당업자에게 공지된 이들의 균등물 등에 대한 언급을 포함한다.

[1207] 본 발명의 특정 구현예가 논의되었지만, 상기 명세서는 예시적인 것이며 제한적이지 않다. 본 발명의 많은 변형은 본 명세서 및 하기 청구범위를 검토한 후 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명의 전체 범주는 청구범위를 청구범위의 등가물의 전체 범주와 함께 참조하고, 명세서를 이러한 변형과 함께 참조함으로써 결정되어야 한다.