(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0022831
(43) 공개일자 2025년02월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/10 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/10 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7001156
(22) 출원일자(국제) 2023년06월14일
심사청구일자 2025년01월13일
(85) 번역문제출일자 2025년01월13일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2023/100055
(87) 국제공개번호 WO 2023/241598
국제공개일자 2023년12월21일
(30) 우선권주장
202210668327.0 2022년06월14일 중국(CN)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
하이노바 파마슈티컬스 인코포레이티드
중국 610041 쓰촨 청두 싸우스 커위안 로드 5 룽야오 타워 1 포스 플로어 넘버 2-3
(72) 발명자
두 우
중국 610041 쓰촨 청두 싸우스 커위안 로드 5 룽야오 타워 1 포스 플로어 넘버 2-3
리 싱하이
중국 610041 쓰촨 청두 싸우스 커위안 로드 5 룽야오 타워 1 포스 플로어 넘버 2-3
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 30 항

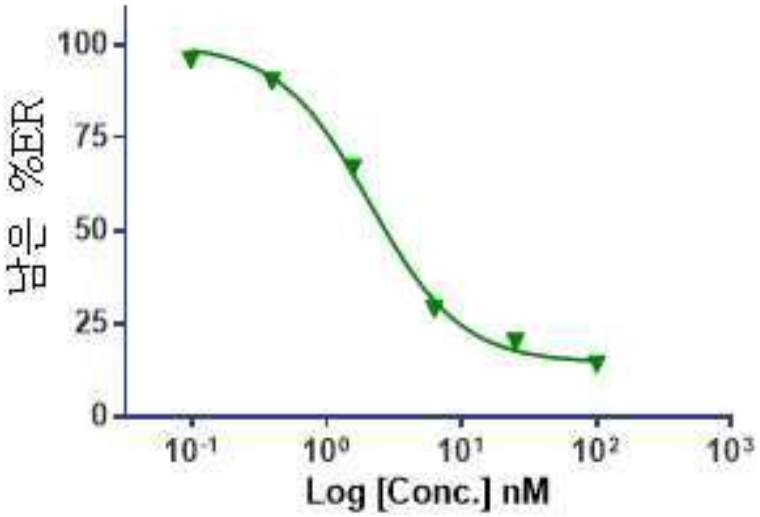
(54) 발명의 명칭 **방향족계 화합물 및 이의 제조 방법 및 에스트로겐 수용체 분해제의 제조에서의 용도**

(57) 요 약

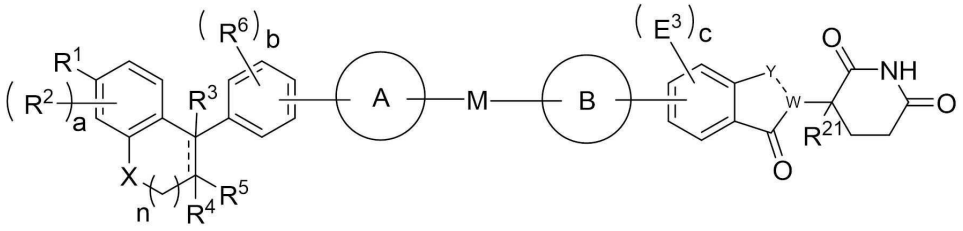
본 발명은 방향족계 화합물 및 이의 제조 방법 및 에스트로겐 수용체 분해제의 제조에서의 용도를 제공하고, 화학 약품 기술 분야에 속한다. 상기 방향족계 화합물은 식(I)로 표시되는 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물이다. 본 발명의 화합물은 에스트로겐 수용체 분해제의 제조, 및

(뒷면에 계속)

대 표 도



암을 치료 및/또는 예방하는 약물과 같은 에스트로겐 수용체와 관련된 질병을 치료하는 약물의 제조에 사용될 수 있고, 상기 암은 유방암일 수 있다.



식(I)

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 487/04 (2022.08)
C07D 487/10 (2013.01)

(72) 발명자
친 더쿤
중국 610041 쓰촨 청두 싸우스 커위안 로드 5 룽야오 타워 1 포스 플로어 넘버 2-3
리 하이보
중국 610041 쓰촨 청두 싸우스 커위안 로드 5 룽야오 타워 1 포스 플로어 넘버 2-3
돤 징이
중국 610041 쓰촨 청두 싸우스 커위안 로드 5 룽야오 타워 1 포스 플로어 넘버 2-3
류 스쥐안
중국 610041 쓰촨 청두 싸우스 커위안 로드 5 룽야오 타워 1 포스 플로어 넘버 2-3
장 멍
중국 610041 쓰촨 청두 싸우스 커위안 로드 5 룽야오 타워 1 포스 플로어 넘버 2-3
녜 전옌
중국 610041 쓰촨 청두 싸우스 커위안 로드 5 룽야오 타워 1 포스 플로어 넘버 2-3
위안 즈후이
중국 610041 쓰촨 청두 싸우스 커위안 로드 5 룽야오 타워 1 포스 플로어 넘버 2-3
투 즈린
중국 610041 쓰촨 청두 싸우스 커위안 로드 5 룽야오 타워 1 포스 플로어 넘버 2-3

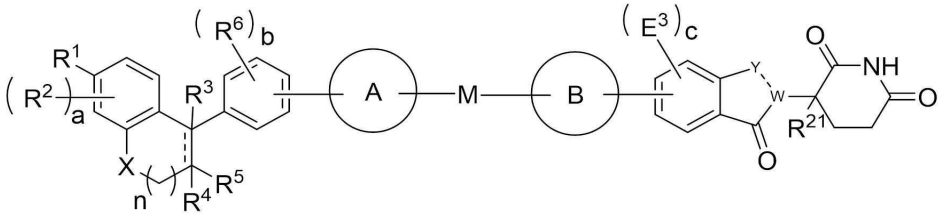
(30) 우선권주장
202211109532.X 2022년09월13일 중국(CN)
202310040674.3 2023년01월11일 중국(CN)

명 세 서

청구범위

청구항 1

식(I)로 표시되는 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물에 있어서,



(I)

여기서,

R^1은 수소, C_1~C_6알킬, 히드록실, 아미노, 카르복실, C_1~C_6알콕시, 보론산 그룹, -OR' 로부터 선택되고;

R' 은 페닐, 벤질로부터 선택되고;

R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

a는 0, 1, 2 또는 3이고;

벤젠 고리의 점선이 결합인 경우, R^3, R^4는 각각 독립적으로 부재로부터 선택되고;

벤젠 고리의 점선이 부재인 경우, R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

n은 0, 1 또는 2이고;

R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

b는 0, 1, 2 또는 3이고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

c는 0, 1, 2 또는 3이고;

Y와 W 사이의 점선이 부재인 경우, W는 NH이고, Y는 할로겐이고;

Y와 W 사이의 점선이 결합인 경우, W는 N이고, Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{21}은 수소 또는 중수소로부터 선택되고;

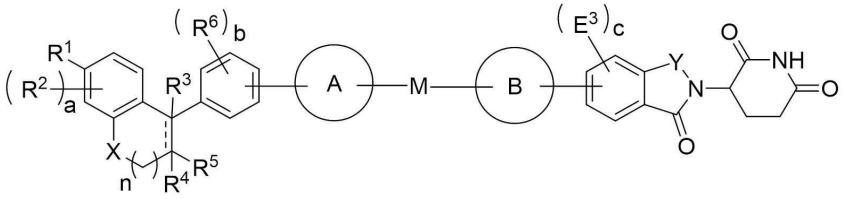
상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개인, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화합물은 식(II)로 표시된 바와 같고:



(II)

여기서,

R^1은 수소, C_1~C_6알킬, 히드록실, 아미노, 카르복실, C_1~C_6알콕시, 보론산 그룹, -OR' 로부터 선택되고;

R' 은 페닐, 벤질로부터 선택되고;

R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

a는 0, 1, 2 또는 3이고;

벤젠 고리의 점선이 결합인 경우, R^3, R^4는 각각 독립적으로 부재로부터 선택되고;

벤젠 고리의 점선이 부재인 경우, R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

n은 0, 1 또는 2이고;

R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

b는 0, 1, 2 또는 3이고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

c는 0, 1, 2 또는 3이고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

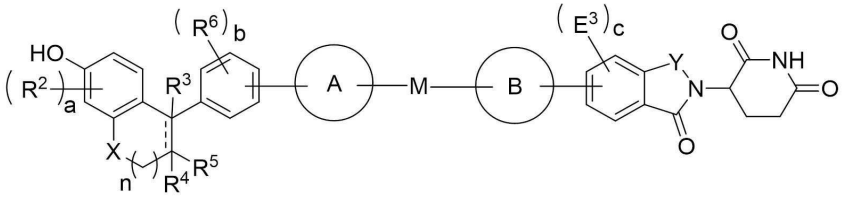
상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개인, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 화합물은 식(III)로 표시된 바와 같고:



(III)

여기서,

R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

a는 0, 1, 2 또는 3이고;

벤젠 고리의 점선이 결합인 경우, R^3, R^4는 각각 독립적으로 부재로부터 선택되고;

벤젠 고리의 점선이 부재인 경우, R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

n은 0, 1 또는 2이고;

R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

b는 0, 1, 2 또는 3이고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

c는 0, 1, 2 또는 3이고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

바람직하게는,

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 피라지닐로부터 선택되고; 상기 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 피라지닐의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

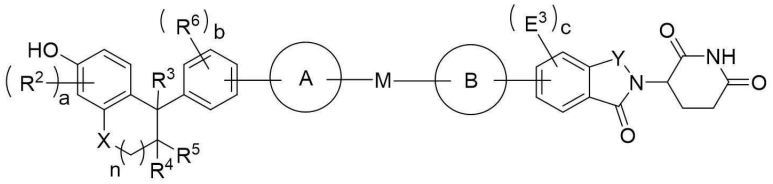
R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있는, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 화합물은 식(IV)로 표시된 바와 같고:



(IV)

여기서,

R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

a는 0, 1, 2 또는 3이고;

R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나; 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴,

치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

n은 0, 1 또는 2이고;

R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

b는 0, 1, 2 또는 3이고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

c는 0, 1, 2 또는 3이고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, $-N=N-$, $-OC(O)-$이고;

R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

바람직하게는,

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 피라지닐로부터 선택되고; 상기 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 피라지닐의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

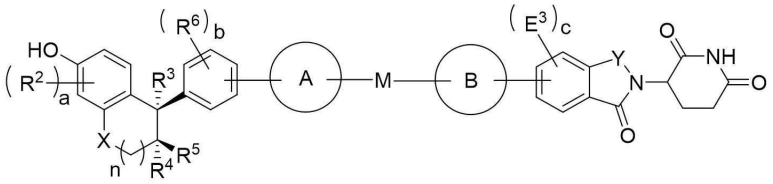
고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나

의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있는, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 화합물은 식(V)로 표시된 바와 같고:



(V)

여기서,

R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

a는 0, 1, 2 또는 3이고;

R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

n은 0, 1 또는 2이고;

R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

b는 0, 1, 2 또는 3이고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로

알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

c는 0, 1, 2 또는 3이고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

바람직하게는,

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 피라지닐로부터 선택되고; 상기 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 피라지닐의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

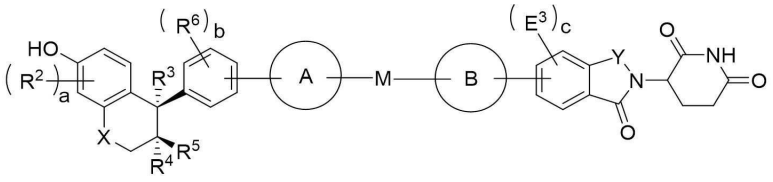
R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있는, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 화합물은 식(VI)로 표시된 바와 같고:



식(VI)

여기서,

R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

a는 0, 1, 2 또는 3이고;

R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성

하고;

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

b는 0, 1, 2 또는 3이고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

c는 0, 1, 2 또는 3이고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, $-N=N-$, -OC(O)-이고;

R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

바람직하게는,

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 피라지닐로부터 선택되고; 상기 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 피라지닐의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

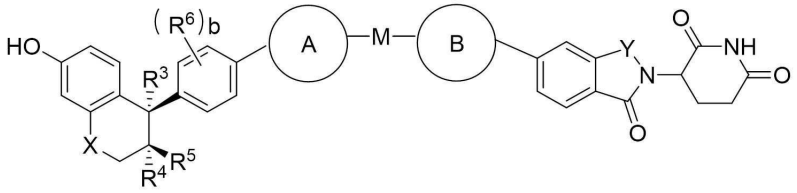
R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있는, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 화합물은 식(VII)로 표시된 바와 같고:



식(VII)

여기서,

R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

b는 0, 1, 2 또는 3이고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, $-N=N-$, $-OC(O)-$이고;

R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

바람직하게는,

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 피라지닐로부터 선택되고; 상기 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 피라지닐의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

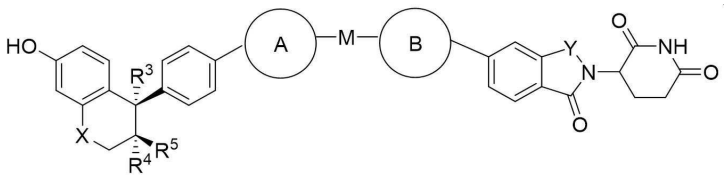
R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있는, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 화합물은 식(VIII)로 표시된 바와 같고:



식(VIII)

여기서,

R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나; 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, $-N=N-$, $-OC(O)-$이고;

R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

바람직하게는,

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 피라지닐로부터 선택되고; 상기 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 피라지닐의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

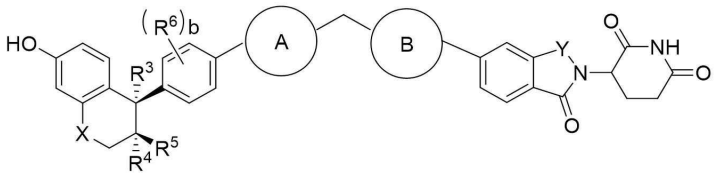
R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있는, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 9

제7항에 있어서,

상기 화합물은 식(IX)로 표시된 바와 같고:



식(IX)

여기서,

R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

b는 0, 1, 2 또는 3이고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

바람직하게는,

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 피라지닐로부터 선택되고; 상기 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 피라지닐의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

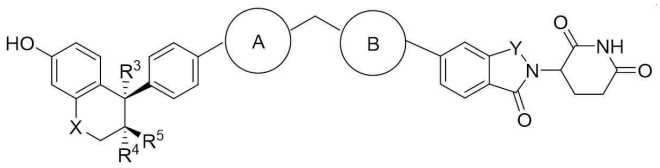
R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있는, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 화합물은 식(X)로 표시된 바와 같고:



식(X)

여기서,

R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나; 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

바람직하게는,

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 피라지닐로부터 선택되고; 상기 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 피라지닐의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

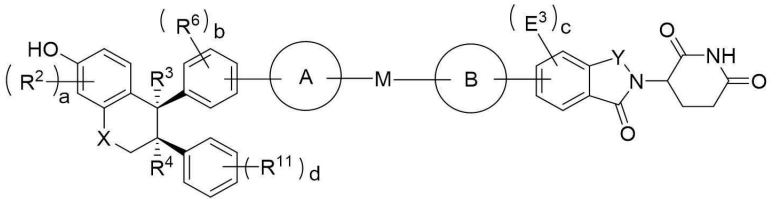
R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있는, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 11

제6항에 있어서,

상기 화합물은 식(XI)로 표시된 바와 같고:



(XI)

여기서,

R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

a는 0, 1, 2 또는 3이고;

R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나; 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형

성하고;

R^{11}은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, d는 치환기 R^{11}의 개수이고;

각각의 R^{11}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

d는 0, 1, 2 또는 3이고;

X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

b는 0, 1, 2 또는 3이고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

c는 0, 1, 2 또는 3이고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, $-N=N-$, $-OC(O)-$이고;

R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

바람직하게는,

X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

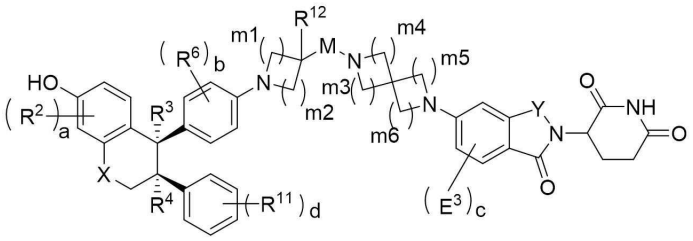
R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있는, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 화합물은 식(XII)로 표시된 바와 같고:



식(XII)

여기서,

R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

a는 0, 1, 2 또는 3이고;

R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

R^{11}은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, d는 치환기 R^{11}의 개수이고;

각각의 R^{11}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

d는 0, 1, 2 또는 3이고;

X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

b는 0, 1, 2 또는 3이고;

M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{12}는 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 히드록실로부터 선택되고;

m1, m2, m3, m4, m5, m6은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3으로부터 선택되고;

E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

c는 0, 1, 2 또는 3이고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

바람직하게는,

X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

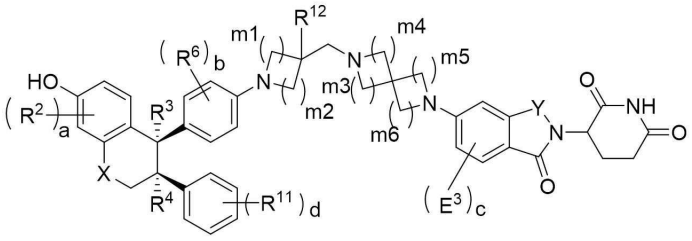
R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 화합물은 식(XIII)로 표시된 바와 같고:



(XIII)

여기서,

R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

a는 0, 1, 2 또는 3이고;

R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성

하고;

R^{11}은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, d는 치환기 R^{11}의 개수이고;

각각의 R^{11}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

d는 0, 1, 2 또는 3이고;

X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

b는 0, 1, 2 또는 3이고;

R^{12}는 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 히드록실로부터 선택되고;

m1, m2, m3, m4, m5, m6은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3으로부터 선택되고;

E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

c는 0, 1, 2 또는 3이고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

바람직하게는,

X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

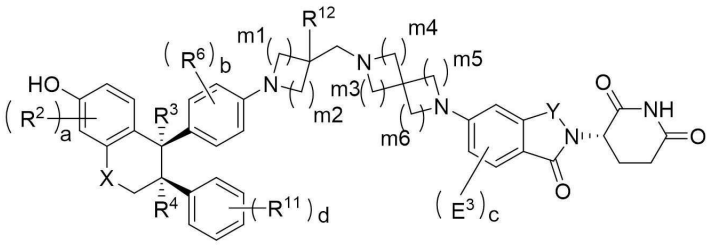
R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 14

제12항에 있어서,

상기 화합물은 식(XIV)로 표시된 바와 같고:



(XIV)

여기서,

R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

a는 0, 1, 2 또는 3이고;

R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

R^{11}은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, d는 치환기 R^{11}의 개수이고;

각각의 R^{11}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

d는 0, 1, 2 또는 3이고;

X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

b는 0, 1, 2 또는 3이고;

R^{12}는 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 히드록실로부터 선택되고;

m1, m2, m3, m4, m5, m6은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3으로부터 선택되고;

E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12

원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

c는 0, 1, 2 또는 3이고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

바람직하게는,

X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

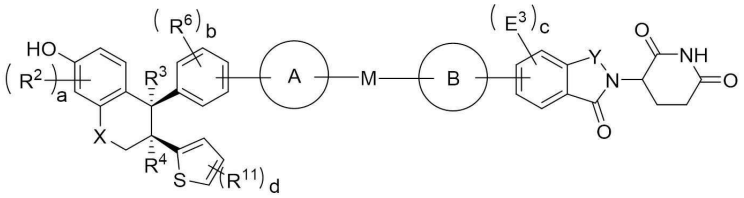
R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 15

제6항에 있어서,

상기 화합물은 식(XV)로 표시된 바와 같고:



(XV)

여기서,

R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

a는 0, 1, 2 또는 3이고;

R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

R^{11}은 티오펜 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, d는 치환기 R^{11}의 개수이고;

각각의 R^{11}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클

로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

d는 0, 1, 2 또는 3이고;

X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

b는 0, 1, 2 또는 3이고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

c는 0, 1, 2 또는 3이고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, $-N=N-$, $-OC(O)-$이고;

R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

바람직하게는,

X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

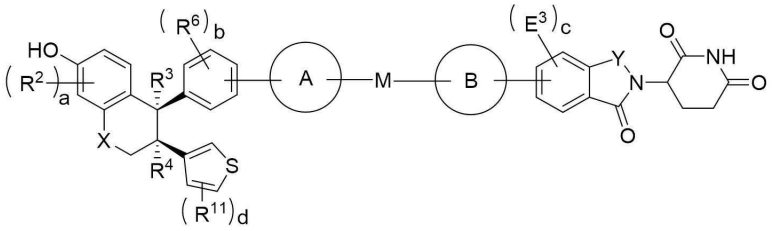
R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있는, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 16

제6항에 있어서,

상기 화합물은 식(XVI)로 표시된 바와 같고:



(XVI)

여기서,

R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

a는 0, 1, 2 또는 3이고;

R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

R^{11}은 티오펜 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, d는 치환기 R^{11}의 개수이고;

각각의 R^{11}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

d는 0, 1, 2 또는 3이고;

X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

b는 0, 1, 2 또는 3이고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

c는 0, 1, 2 또는 3이고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

바람직하게는,

X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

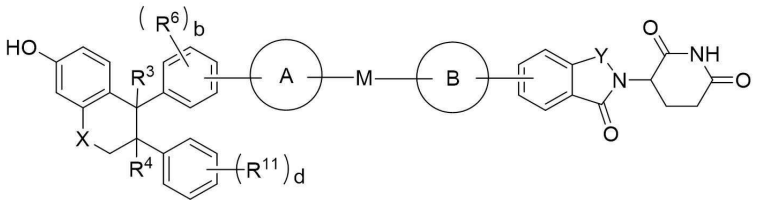
R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있는, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 17

제2항에 있어서,

상기 화합물은 식(XVII)로 표시된 바와 같고:



식(XVII)

여기서,

R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

R^{11}은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, d는 치환기 R^{11}의 개수이고; R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

d는 0, 1, 2 또는 3이고; b는 0, 1, 2 또는 3이고; d 및 b 중 적어도 하나는 0이 아니고;

각각의 R^{11}, R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고, 적어도 1개는 불소이고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

바람직하게는,

X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

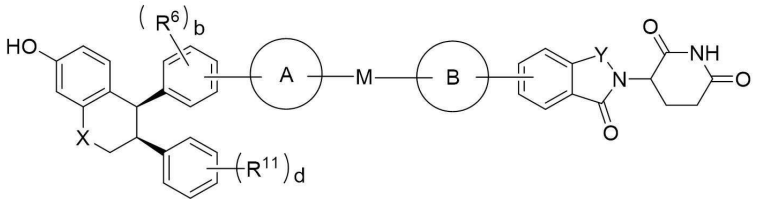
R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있는, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 화합물은 식(XVIII)로 표시된 바와 같고:



식(XVIII)

여기서,

X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

R^{11}은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, d는 치환기 R^{11}의 개수이고; R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

d는 0, 1, 2 또는 3이고; b는 0, 1, 2 또는 3이고; d 및 b 중 적어도 하나는 0이 아니고;

각각의 R^{11}, R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고, 적어도 1개는 불소이고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

M은 부재, CR^9R^{10}로부터 선택되고;

R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

바람직하게는,

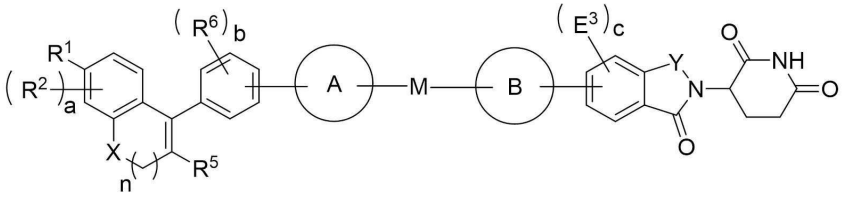
X는 CH_2, CF_2 또는 O로부터 선택되고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있는, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 19

제2항에 있어서,

상기 화합물은 식(XIX)로 표시된 바와 같고:



(XIX)

여기서,

R^1은 수소, C_1~C_6알킬, 히드록실, 아미노 또는 C_1~C_6알콕시, 보론산 그룹으로부터 선택되고;

R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

a는 0, 1, 2 또는 3이고;

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

n은 0, 1 또는 2이고;

R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

b는 0, 1, 2 또는 3이고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

c는 0, 1, 2 또는 3이고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, $-N=N-$, $-OC(O)-$이고;

R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

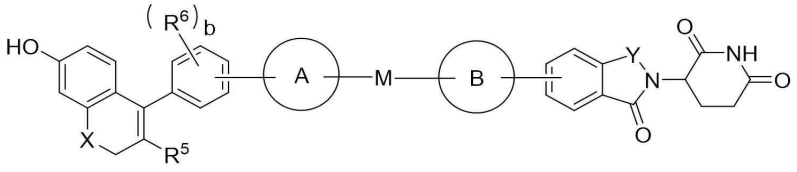
바람직하게는,

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 피라지닐로부터 선택되고; 상기 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 피라지닐의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 20

제19항에 있어서,

상기 화합물은 식(XX)로 표시된 바와 같고:



(XX)

여기서,

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록

실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

b는 0, 1, 2 또는 3이고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

바람직하게는,

R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 피라지닐로부터 선택되고; 상기 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 피라지닐의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

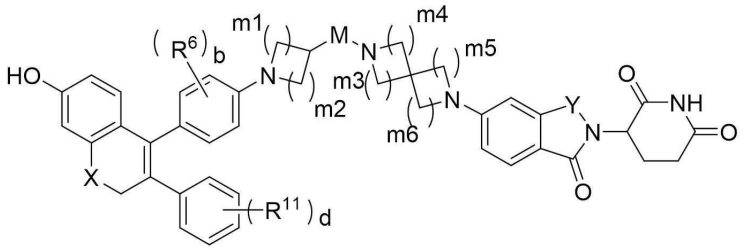
R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있는, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 화합물은 식(XXI)로 표시된 바와 같고:



식(XXI)

여기서,

R^{11}은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, d는 치환기 R^{11}의 개수이고;

각각의 R^{11}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

d는 0, 1, 2 또는 3이고;

X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

b는 0, 1, 2 또는 3이고;

M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

m1, m2, m3, m4, m5, m6은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3으로부터 선택되고;

Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

바람직하게는,

X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

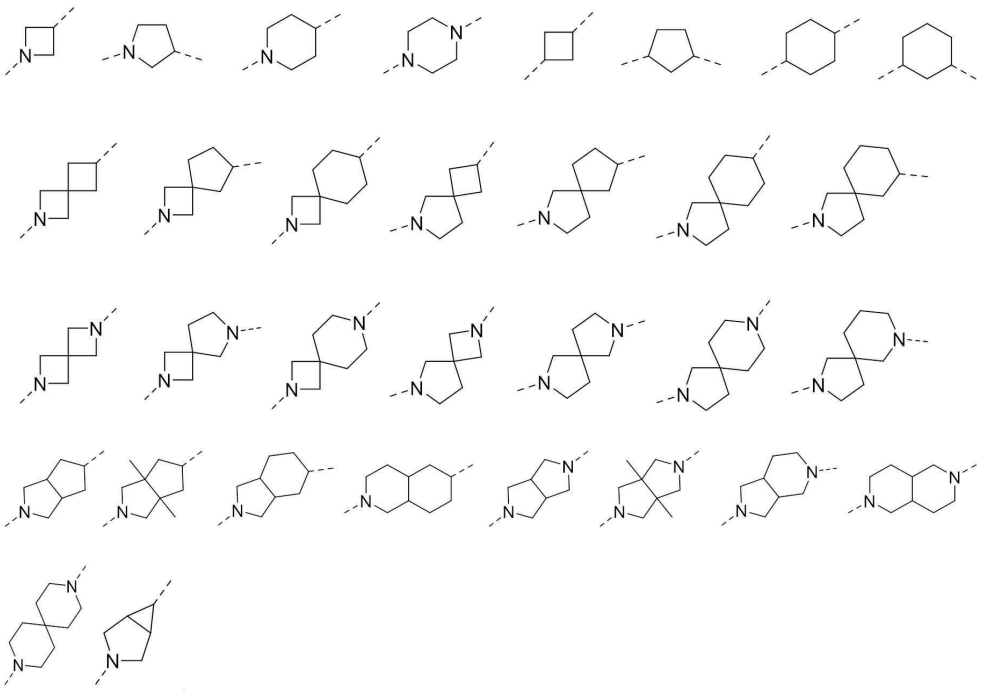
R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 22

제1항 내지 제11항 또는 제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 하기 구조로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이

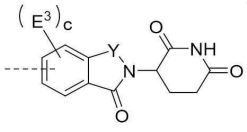
의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.



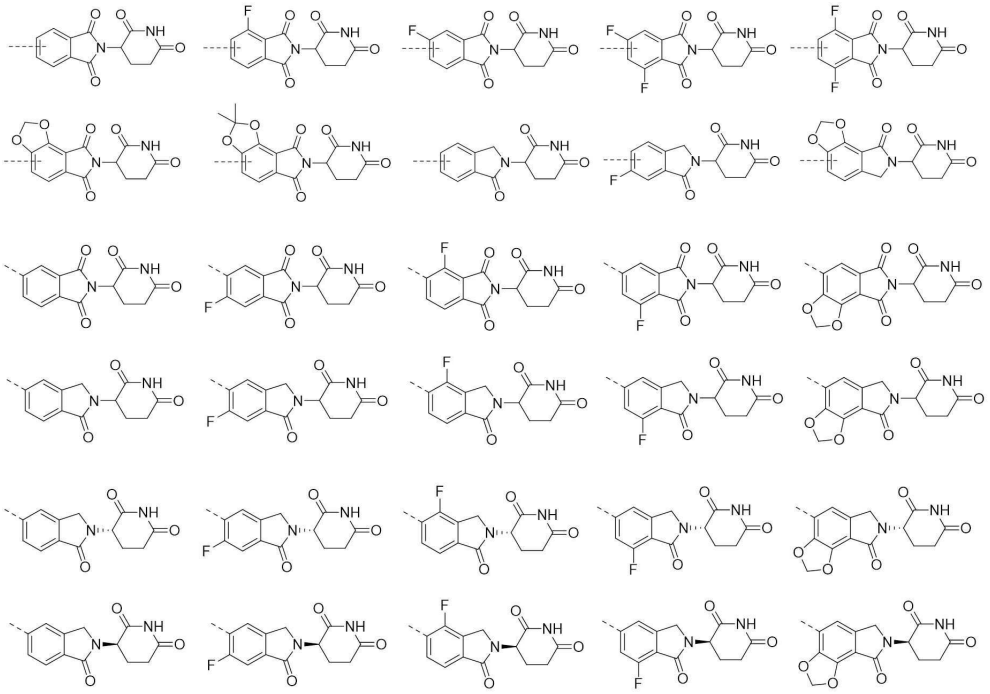
.

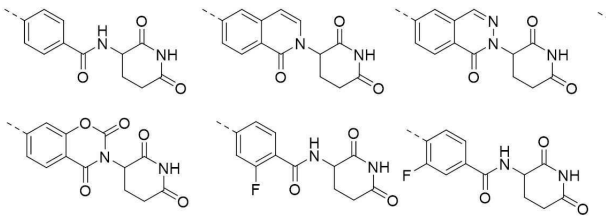
청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,



상기 는 하기 구조로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.



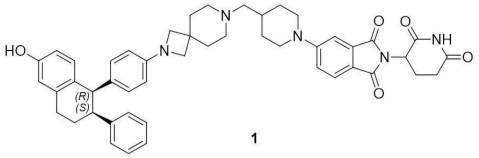


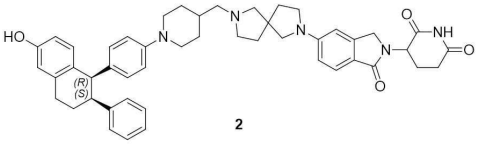
.

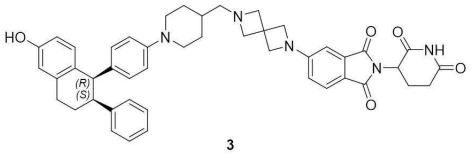
청구항 24

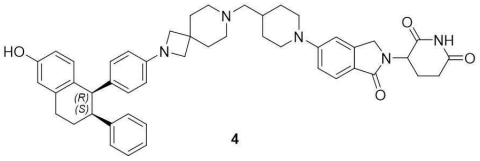
제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

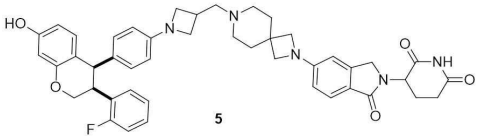
상기 화합물은 하기 화합물 중 하나인, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

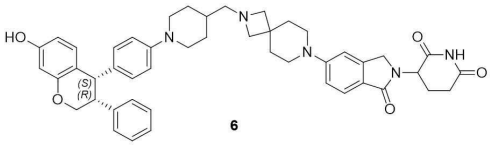

1

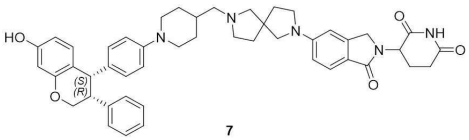

2

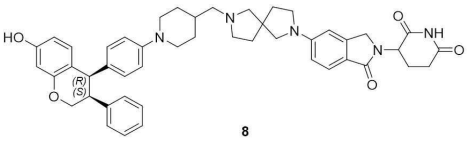

3

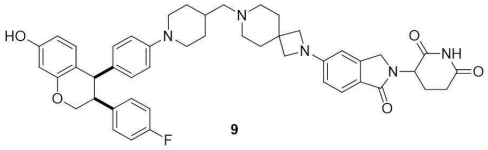

4

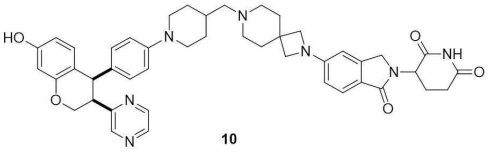

5

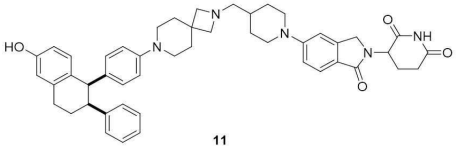

6

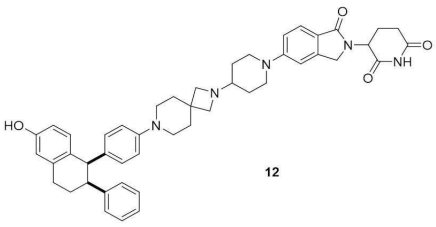

7

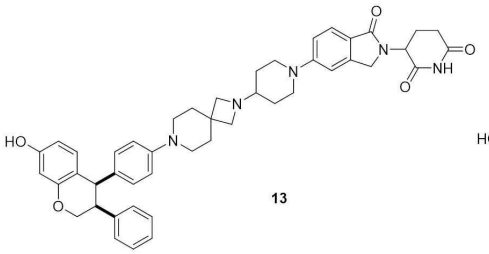

8


9

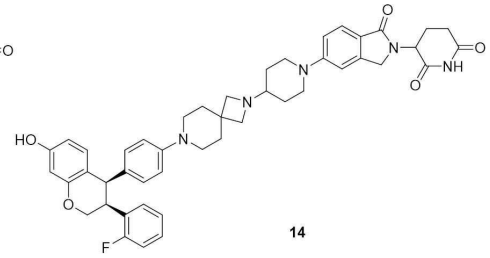

10


11

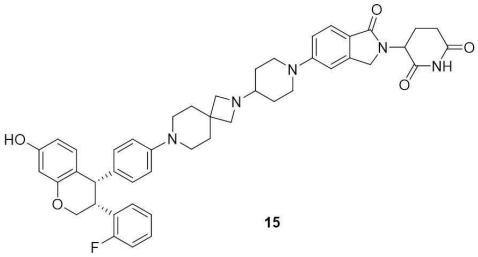

12



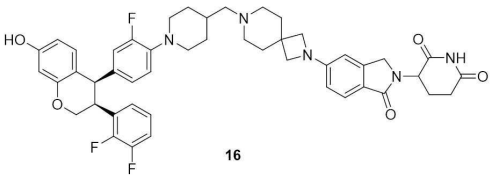
13



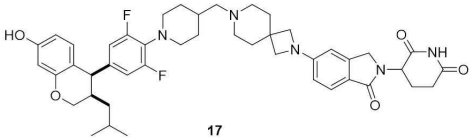
14



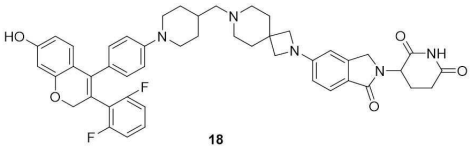
15



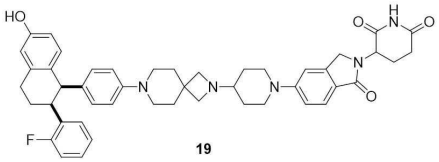
16



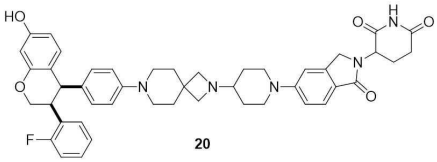
17



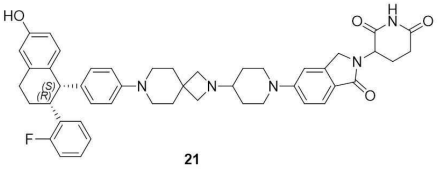
18



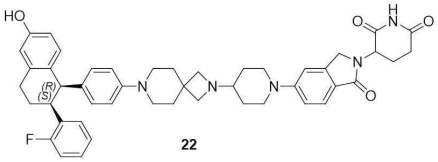
19



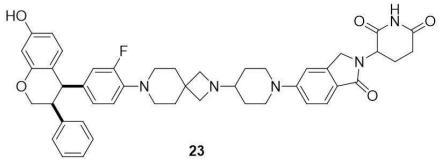
20



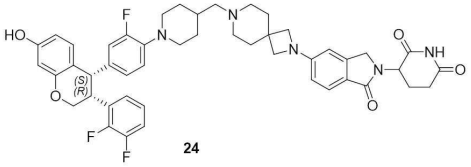
21



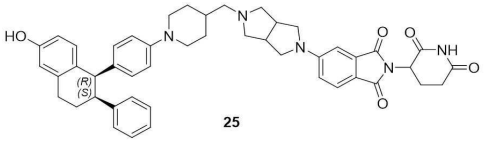
22



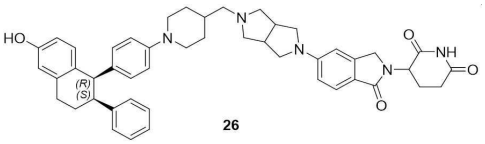
23



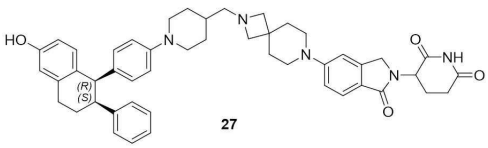
24



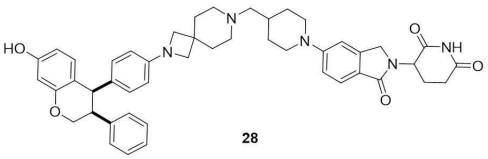
25



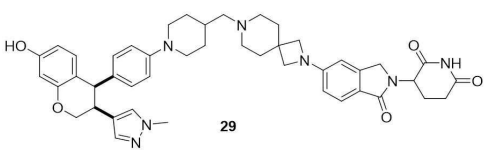
26



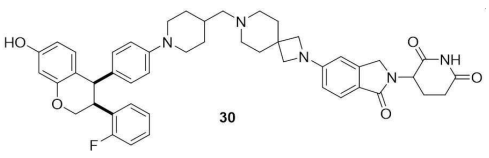
27



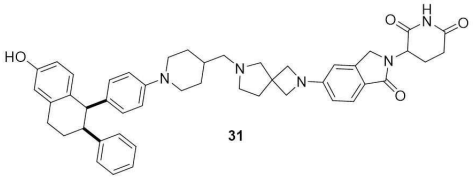
28



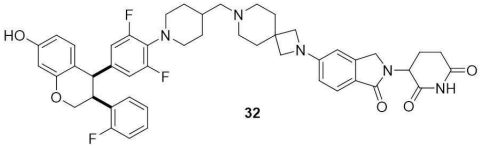
29



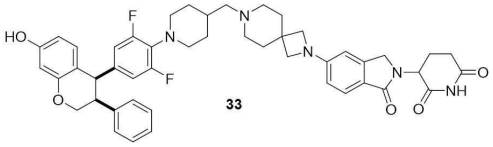
30



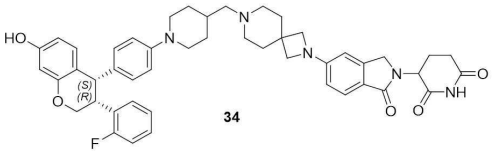
31



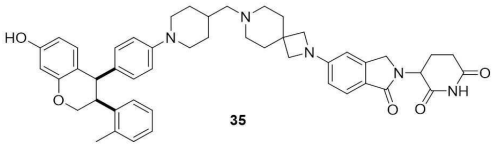
32



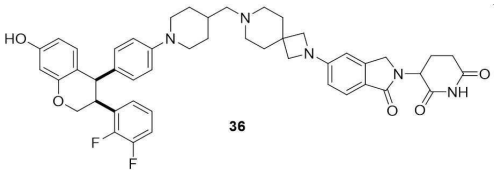
33



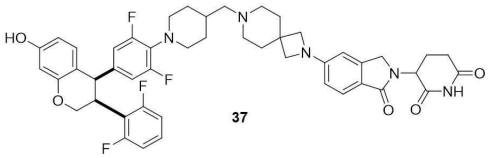
34



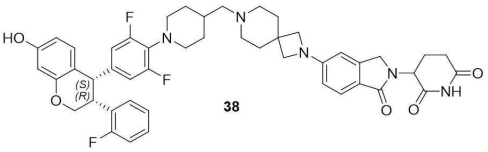
35



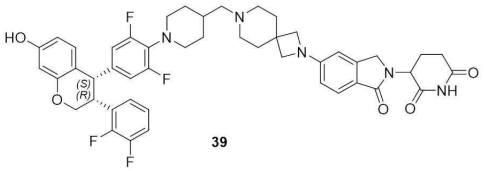
36



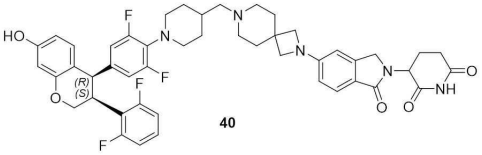
37



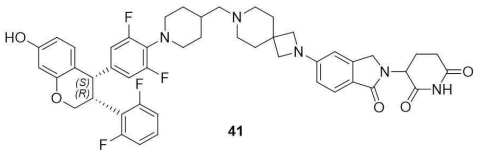
38



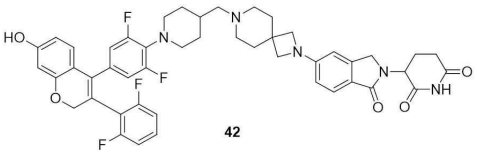
39



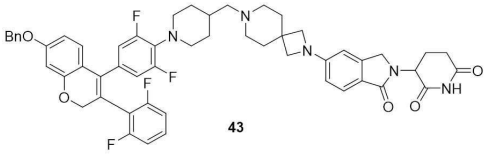
40



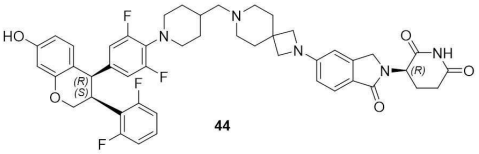
41



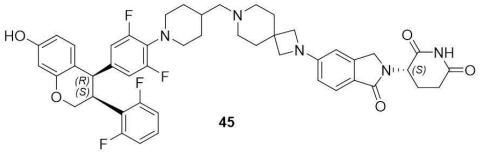
42



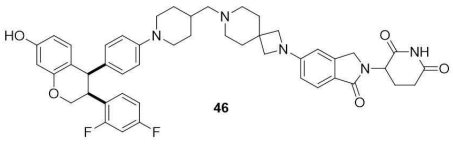
43



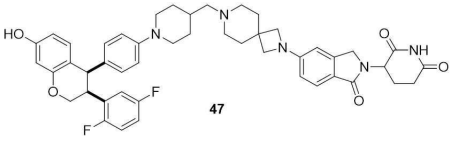
44



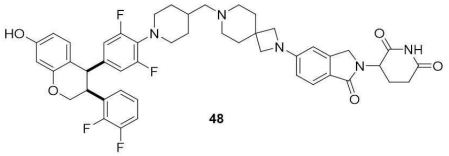
45



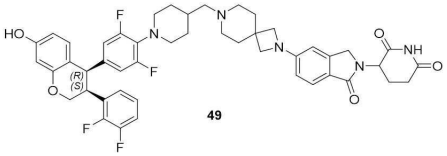
46



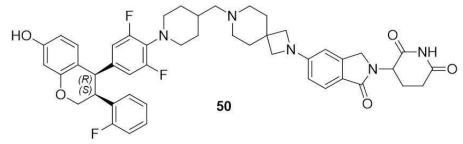
47



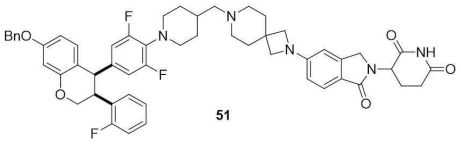
48



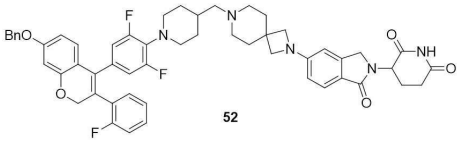
49



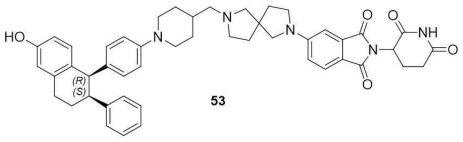
50



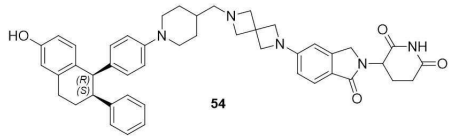
51



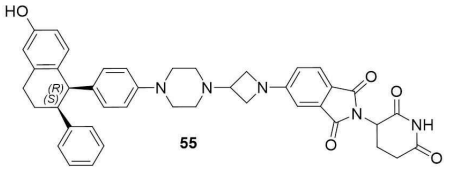
52



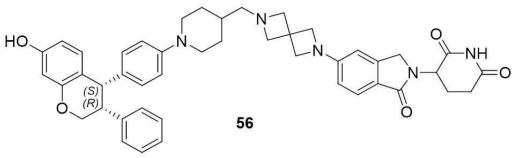
53



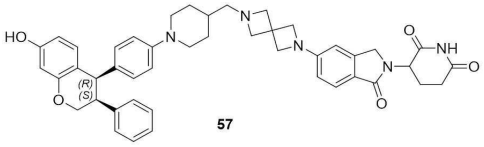
54



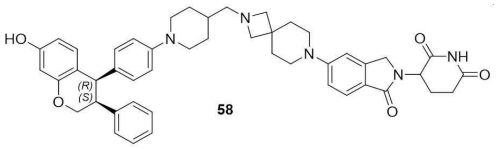
55



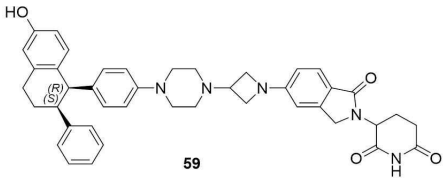
56



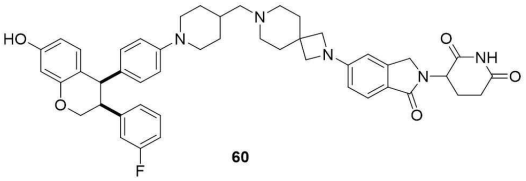
57



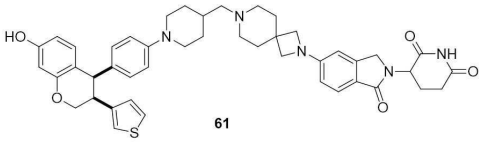
58



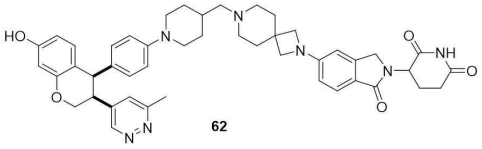
59



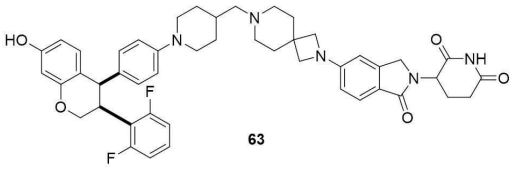
60



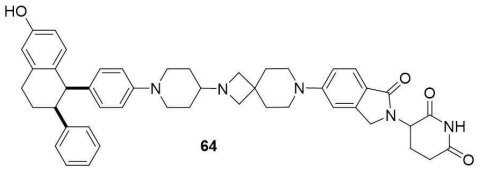
61



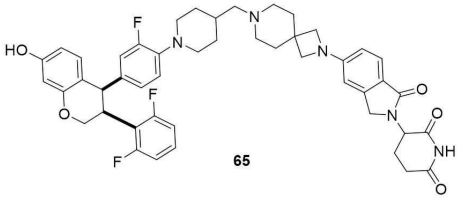
62



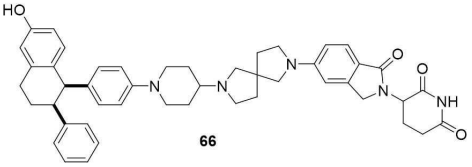
63



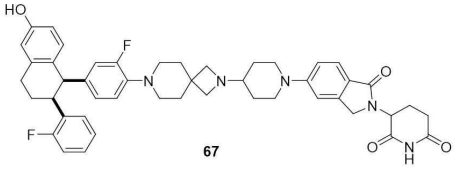
64



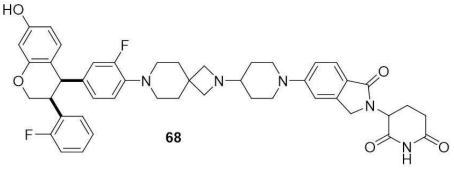
65



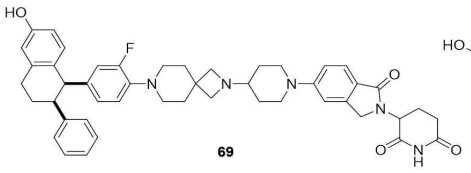
66



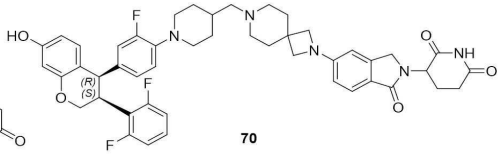
67



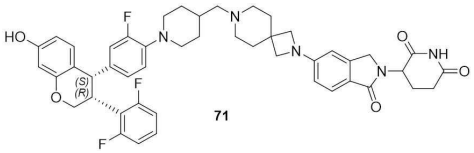
68



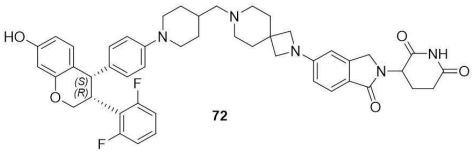
69



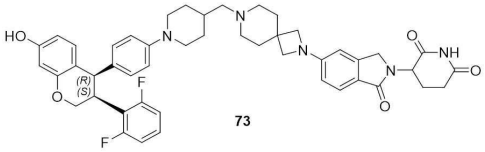
70



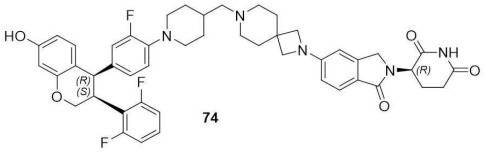
71



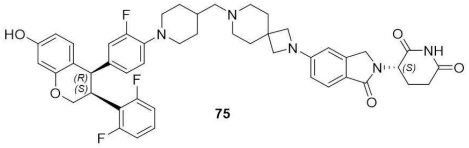
72



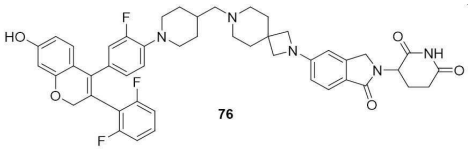
73



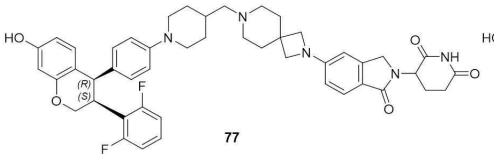
74



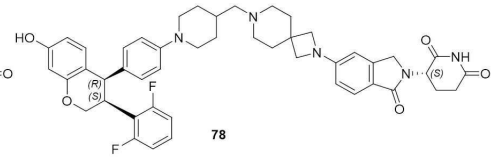
75



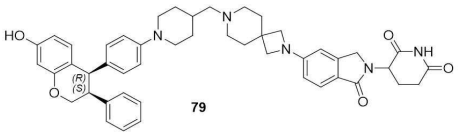
76



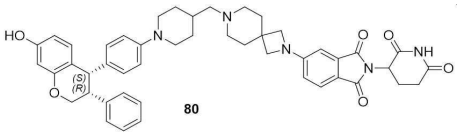
77



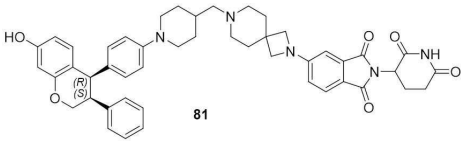
78



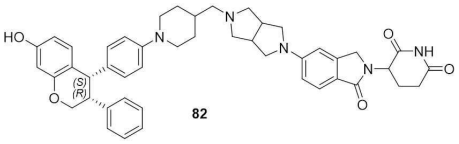
79



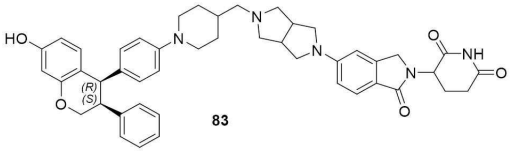
80



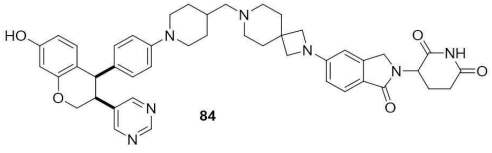
81



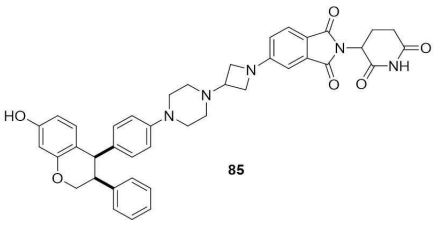
82



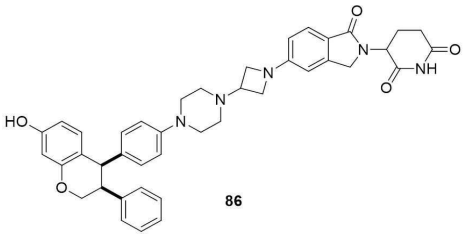
83



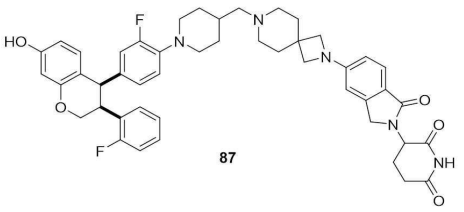
84



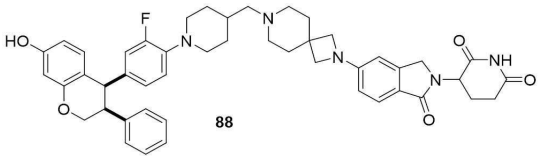
85



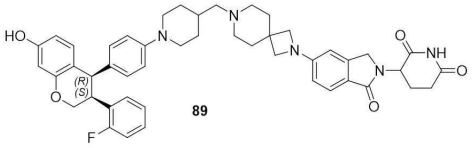
86



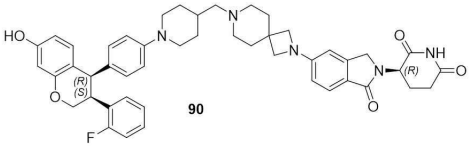
87



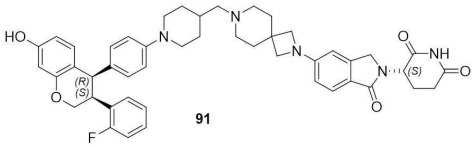
88



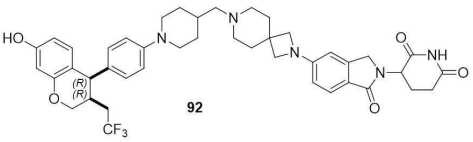
89



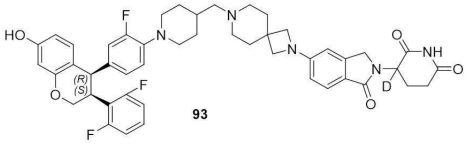
90



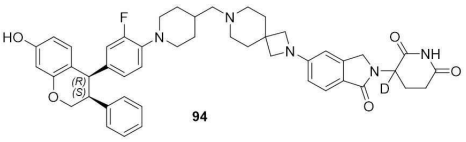
91



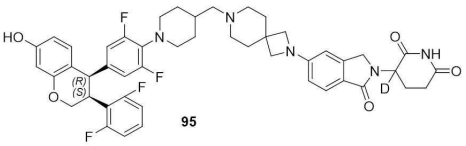
92



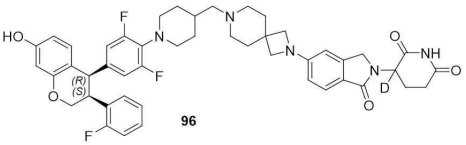
93



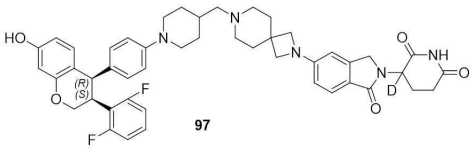
94



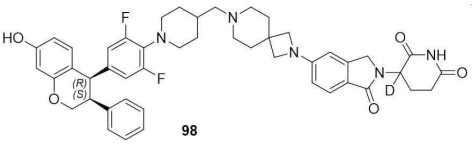
95



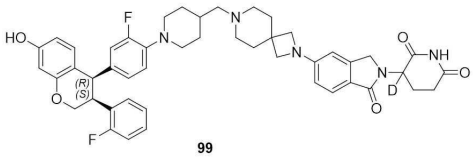
96



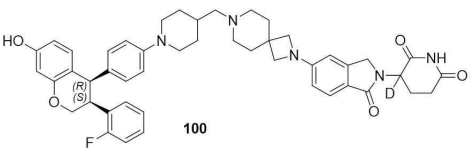
97



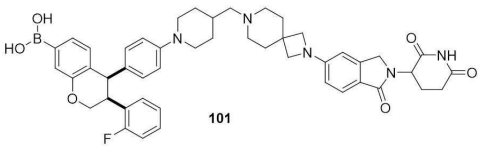
98



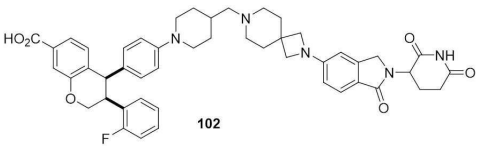
99



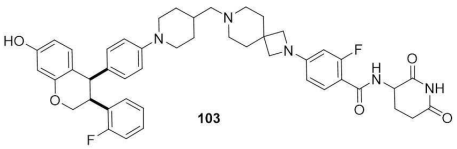
100



101



102



103

청구항 25

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 염은 약학적으로 허용 가능한 염이고; 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 상기 화합물의 인산염, D-캠퍼술폰산염, 염산염, 브롬화수소산염, 불화수소산염, 황산염, 질산염, 포름산염, 아세트산염, 프로피온산염, 옥살산염, 말론산염, 숙신산염, 푸마르산염, 말레산염, 락트산염, 말산염, 타르타르산염, 구연산염, 피크르산염, 메실산염, 페닐메탄술폰산염, 벤젠술폰산염, 아스파라긴산염 또는 글루탐산염인, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른, 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물의 에스트로겐 수용체 분해제의 제조에서의 용도.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물의 에스트로겐 수용체와 관련된 질병을 치료하는 약물의 제조에서의 용도.

청구항 28

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물의 암을 치료 및/또는 예방하는 약물의 제조에서의 용도.

청구항 29

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물의 골암, 대장암, 자궁내막암, 전립선암, 난소암, 자궁암, 자궁경부암, 폐암, 유방암을 치료 및/또는 예방하는 약물의 제조에서의 용도.

청구항 30

암 치료용 약물에 있어서,

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물을 활성 성분으로 하고, 약학적으로 허용 가능한 보조 재료를 추가하여 제조된 제제인, 암 치료용 약물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 화학 약물 기술 분야에 속하며, 구체적으로 방향족계 화합물 및 이의 제조 방법 및 에스트로겐 수용체 분해제의 제조에서의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 에스트로겐 수용체(ER)는 내인성 에스트로겐과의 상호작용을 통해 다양한 생물학적 효과의 유도를 매개하는 리간드-활성화된 전사 조절 단백질이다. 내인성 에스트로겐은 17β-에스트라디이올 및 에스트론을 포함한다. ER은 ER-α 및 ER-β라는 두 가지 다른 구성이 있는 것으로 밝혀졌다. 에스트로겐 및 에스트로겐 수용체는 골암, 유방암, 대장암, 자궁내막암, 전립선암, 난소암, 자궁암, 자궁경부암, 폐암 및 기타 질병 또는 병증과 같은 많은 질병 또는 병증과 관련된다. 예를 들면, 유방암 환자의 약70%는 ER 및/또는 프로게스테론 수용체를 발현한다. 이러한 질병의 치료는 ER에 대한 리간드의 결합을 길항하는 방식, ERα를 길항 또는 하향 조절하는 방식, 에스트로겐 합성을 차단하는 방식 등을 포함하는 다양한 방식을 통해 ER신호 전달을 억제함으로써 수행될 수 있다.

[0003] 에스트로겐 수용체 분해제는 에스트로겐 반응 조직에 존재하는 에스트로겐 수용체(ER)와 결합하기 위해 경쟁할 수 있다. 에스트로겐 수용체 관련 질병을 치료할 수 있을 것으로 기대된다. 일반적인 비스테로이드성 에스트로겐 수용체(예를 들면 타목시펜)은 ER결합을 위해 효과적으로 경쟁할 수 있으나, 이는 부분적인 작용으로 인해

제한되는 경우가 많고, 효과적이지 않아, 에스트로겐 매개 활성의 불완전한 차단을 초래한다. 에스트로겐 의존성 질병의 치료에서, ER에 대해 친화력이 높고 어떤 작용제 효과도 없는 특이성 또는 "순수" 항에스트로겐은 기존의 비스테로이드성 항에스트로겐을 초과하는 장점이 있을 수 있다. 따라서, 전사체 또는 단백질 수준에서 ER발현을 감소시키는 에스트로겐 수용체 분해제를 연구하는 것은 매우 중요한 의의가 있다.

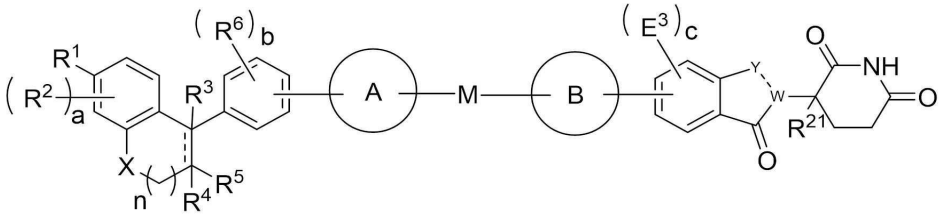
발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 본 발명의 목적은 방향족계 화합물 및 이의 제조 방법 및 에스트로겐 수용체 분해제의 제조에서의 용도를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0005] 본 발명은 식(I)로 표시되는 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물을 제공하고:

[0006] 

[0007] (I)

[0008] 여기서,

[0009] R^1은 수소, C_1~C_6알킬, 히드록실, 아미노, 카르복실, C_1~C_6알콕시, 보론산 그룹, -OR'로부터 선택되고;

[0010] R'은 페닐, 벤질로부터 선택되고;

[0011] R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

[0012] 각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0013] a는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0014] 벤젠 고리의 점선이 결합인 경우, R^3, R^4는 각각 독립적으로 부재로부터 선택되고;

[0015] 벤젠 고리의 점선이 부재인 경우, R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

[0016] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0017] X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0018] R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0019] n은 0, 1 또는 2이고;

[0020] R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

[0021] 각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0022] b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0023] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0024] M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

[0025] R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0026] E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

[0027] 각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

[0028] c는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0029] Y와 W 사이의 점선이 부재인 경우, W는 NH이고, Y는 할로겐이고;

[0030] Y와 W 사이의 점선이 결합인 경우, W는 N이고, Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, $-N=N-$, $-OC(O)-$이고;

[0031] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

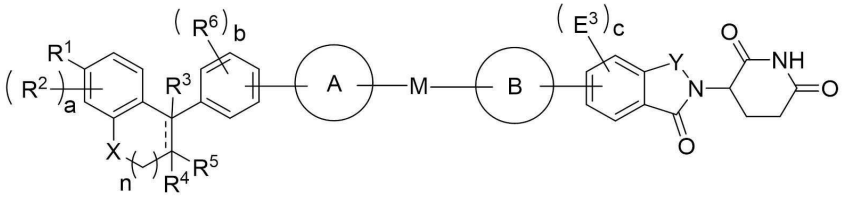
[0032] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0033] R^{21}은 수소 또는 중수소로부터 선택되고;

[0034] 상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0035] 상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이다.

[0036] 추가로, 상기 화합물은 식(II)로 표시된 바와 같고:

[0037] 

[0038] (II)

[0039] 여기서,

[0040] R^1은 수소, C_1~C_6알킬, 히드록실, 아미노, 카르복실, C_1~C_6알콕시, 보론산 그룹, -OR' 로부터 선택되고;

[0041] R' 은 페닐, 벤질로부터 선택되고;

[0042] R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

[0043] 각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0044] a는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0045] 벤젠 고리의 점선이 결합인 경우, R^3, R^4는 각각 독립적으로 부재로부터 선택되고;

[0046] 벤젠 고리의 점선이 부재인 경우, R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

[0047] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0048] X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0049] R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0050] n은 0, 1 또는 2이고;

[0051] R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

[0052] 각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0053] b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0054] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0055] M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

[0056] R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0057] E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

[0058] 각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

[0059] c는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0060] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

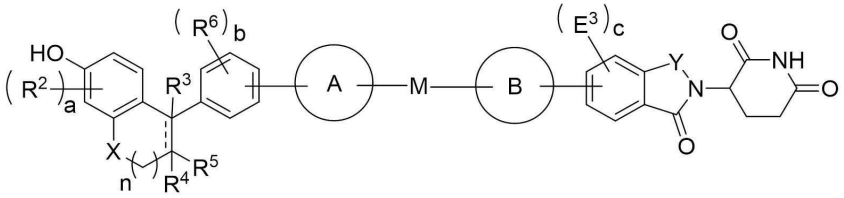
[0061] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0062] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0063] 상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0064] 상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이다.

[0065] 추가로, 상기 화합물은 식(III)로 표시된 바와 같고:

[0066] 

[0067] (III)

[0068] 여기서,

[0069] R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

[0070] 각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0071] a는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0072] 벤젠 고리의 점선이 결합인 경우, R^3, R^4는 각각 독립적으로 부재로부터 선택되고;

[0073] 벤젠 고리의 점선이 부재인 경우, R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

[0074] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0075] X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0076] R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0077] n은 0, 1 또는 2이고;

[0078] R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

[0079] 각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0080] b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0081] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0082] M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

[0083] R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0084] E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

[0085] 각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

[0086] c는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0087] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

[0088] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0089] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0090] 상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0091] 상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0092] 바람직하게는,

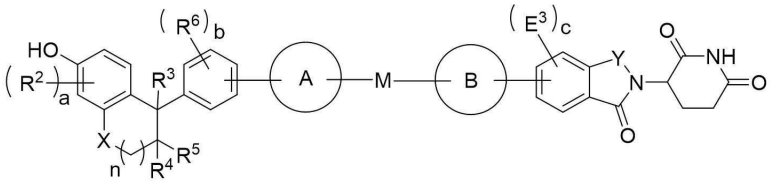
[0093] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 피라지닐로부터 선택되고; 상기 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 피라지닐의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0094] X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0095] R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0096] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있다.

[0097] 추가로, 상기 화합물은 식(IV)로 표시된 바와 같고:

[0098] 

[0099] (IV)

[0100] 여기서,

[0101] R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

[0102] 각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0103] a는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0104] R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나; 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

[0105] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0106] X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0107] R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0108] n은 0, 1 또는 2이고;

[0109] R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

[0110] 각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0111] b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0112] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0113] M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

[0114] R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0115] E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

[0116] 각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

[0117] c는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0118] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

[0119] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0120] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0121] 상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0122] 상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0123] 바람직하게는,

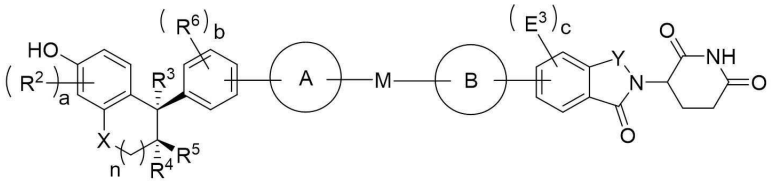
[0124] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 피라지닐로부터 선택되고; 상기 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 피라지닐의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0125] X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0126] R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0127] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있다.

[0128] 추가로, 상기 화합물은 식(V)로 표시된 바와 같고:

[0129] 

[0130] (V)

[0131] 여기서,

[0132] R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

[0133] 각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0134] a는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0135] R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

[0136] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0137] X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0138] R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0139] n은 0, 1 또는 2이고;

[0140] R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

[0141] 각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0142] b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0143] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0144] M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

[0145] R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0146] E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

[0147] 각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

[0148] c는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0149] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

[0150] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0151] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0152] 상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0153] 상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0154] 바람직하게는,

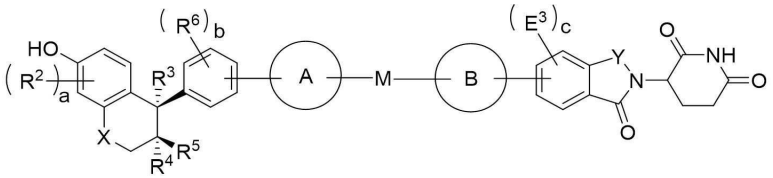
[0155] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 피라지닐로부터 선택되고; 상기 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 피라지닐의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0156] X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0157] R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0158] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있다.

[0159] 추가로, 상기 화합물은 식(VI)로 표시된 바와 같고:

[0160] 

[0161] 식(VI)

[0162] 여기서,

[0163] R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

[0164] 각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0165] a는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0166] R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

[0167] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0168] X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0169] R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0170] R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

[0171] 각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0172] b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0173] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0174] M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

[0175] R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0176] E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

[0177] 각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

[0178] c는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0179] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, $-N=N-$, $-OC(O)-$이고;

[0180] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0181] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0182] 상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0183] 상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0184] 바람직하게는,

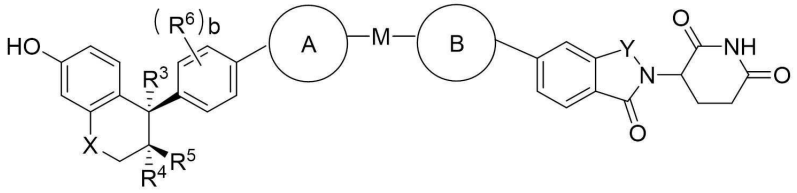
[0185] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 피라지닐로부터 선택되고; 상기 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 피라지닐의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0186] X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0187] R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0188] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있다.

[0189] 추가로, 상기 화합물은 식(VII)로 표시된 바와 같고:

[0190] 

[0191] 식(VII)

[0192] 여기서,

[0193] R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

[0194] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0195] X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0196] R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0197] R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

[0198] 각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0199] b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0200] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0201] M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

[0202] R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0203] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, $-N=N-$, $-OC(O)-$이고;

[0204] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0205] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0206] 상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0207] 상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0208] 바람직하게는,

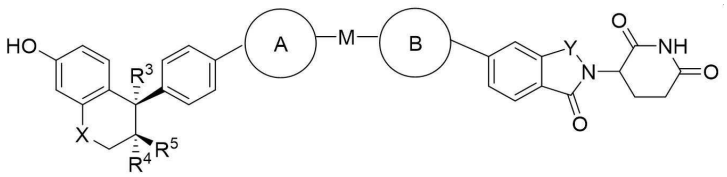
[0209] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 피라지닐로부터 선택되고; 상기 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 피라지닐의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0210] X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0211] R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0212] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있다.

[0213] 추가로, 상기 화합물은 식(VIII)로 표시된 바와 같고:

[0214] 

[0215] 식(VIII)

[0216] 여기서,

[0217] R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나; 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

[0218] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0219] X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0220] R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0221] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0222] M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

[0223] R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0224] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, $-N=N-$, -OC(O)-이고;

[0225] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0226] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0227] 상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0228] 상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0229] 바람직하게는,

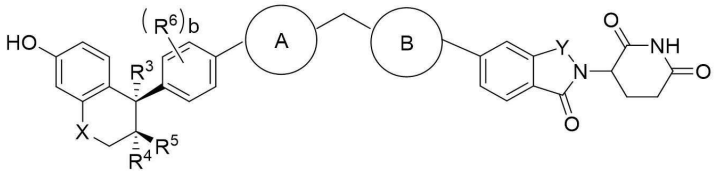
[0230] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 피라지닐로부터 선택되고; 상기 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 피라지닐의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0231] X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0232] R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0233] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있다.

[0234] 추가로, 상기 화합물은 식(IX)로 표시된 바와 같고:



[0235]

[0236] 식(IX)

[0237] 여기서,

[0238] R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

[0239] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0240] X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0241] R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0242] R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

[0243] 각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0244] b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0245] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0246] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, $-N=N-$, $-OC(O)-$이고;

[0247] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0248] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0249] 상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0250] 상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0251] 바람직하게는,

[0252] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 피라지닐로부터 선택되고;

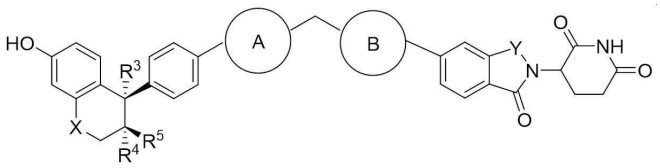
상기 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 피라지닐의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0253] X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0254] R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0255] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있다.

[0256] 추가로, 상기 화합물은 식(X)로 표시된 바와 같고:

[0257] 

[0258] 식(X)

[0259] 여기서,

[0260] R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나; 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

[0261] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0262] X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0263] R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0264] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0265] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, $-N=N-$, $-OC(O)-$이고;

[0266] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0267] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0268] 상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0269] 상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0270] 바람직하게는,

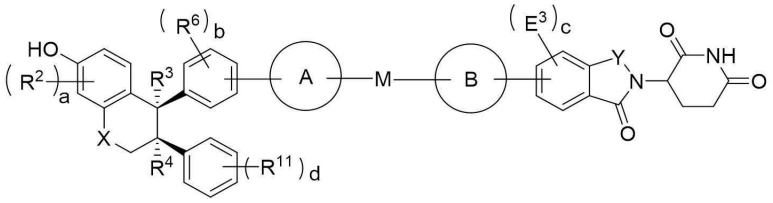
[0271] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 피라지닐로부터 선택되고; 상기 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 피라지닐의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0272] X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0273] R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0274] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있다.

[0275] 추가로, 상기 화합물은 식(XI)로 표시된 바와 같고:

[0276] 

[0277] (XI)

[0278] 여기서,

[0279] R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

[0280] 각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0281] a는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0282] R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나; 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

[0283] R^{11}은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, d는 치환기 R^{11}의 개수이고;

[0284] 각각의 R^{11}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0285] d는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0286] X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0287] R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0288] R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

[0289] 각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0290] b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0291] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0292] M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

[0293] R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0294] E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

[0295] 각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

[0296] c는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0297] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, $-N=N-$, $-OC(O)-$이고;

[0298] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0299] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0300] 상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0301] 상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

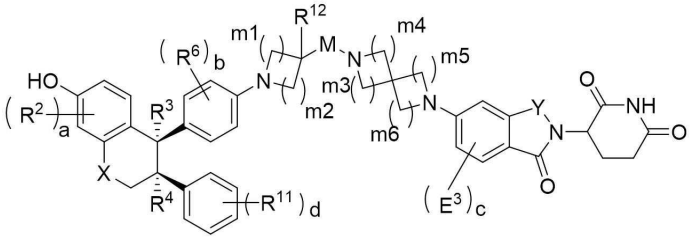
[0302] 바람직하게는,

[0303] X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0304] R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0305] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있다.

[0306] 추가로, 상기 화합물은 식(XII)로 표시된 바와 같고:

[0307] 

[0308] 식(XII)

[0309] 여기서,

[0310] R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

[0311] 각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0312] a는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0313] R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

[0314] R^{11}은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, d는 치환기 R^{11}의 개수이고;

[0315] 각각의 R^{11}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0316] d는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0317] X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0318] R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0319] R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

[0320] 각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0321] b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0322] M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

[0323] R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0324] R^{12}는 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 히드록실로부터 선택되고;

[0325] m1, m2, m3, m4, m5, m6은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3으로부터 선택되고;

[0326] E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

[0327] 각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

[0328] c는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0329] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

[0330] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0331] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0332] 상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0333] 상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0334] 바람직하게는,

[0335] X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

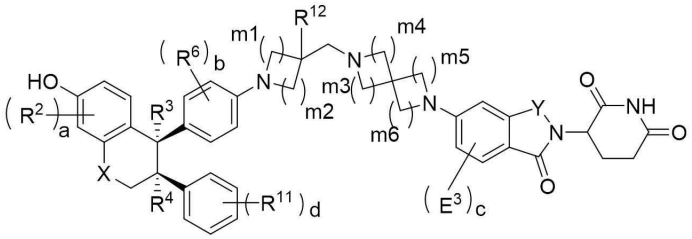
[0336] R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0337] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

[0338] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0339] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택된다.

[0340] 추가로, 상기 화합물은 식(XIII)로 표시된 바와 같고:

[0341] 

[0342] (XIII)

[0343] 여기서,

[0344] R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

[0345] 각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0346] a는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0347] R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

[0348] R^{11}은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, d는 치환기 R^{11}의 개수이고;

[0349] 각각의 R^{11}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0350] d는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0351] X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0352] R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0353] R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

[0354] 각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0355] b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0356] R^{12}는 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 히드록실로부터 선택되고;

[0357] m1, m2, m3, m4, m5, m6은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3으로부터 선택되고;

[0358] E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

[0359] 각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

[0360] c는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0361] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

[0362] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0363] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0364] 상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0365] 상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0366] 바람직하게는,

[0367] X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

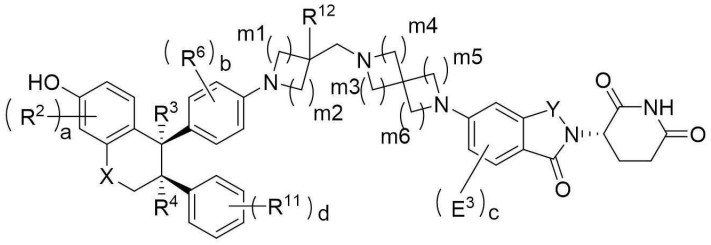
[0368] R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0369] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

[0370] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0371] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택된다.

[0372] 추가로, 상기 화합물은 식(XIV)로 표시된 바와 같고:



[0373]

[0374] (XIV)

[0375] 여기서,

[0376] R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

[0377] 각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0378] a는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0379] R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

[0380] R^{11}은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, d는 치환기 R^{11}의 개수이고;

[0381] 각각의 R^{11}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0382] d는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0383] X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0384] R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0385] R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

[0386] 각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0387] b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0388] R^{12}는 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 히드록실로부터 선택되고;

[0389] m1, m2, m3, m4, m5, m6은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3으로부터 선택되고;

[0390] E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

[0391] 각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

[0392] c는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0393] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, $-N=N-$, $-OC(O)-$이고;

[0394] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0395] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0396] 상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0397] 상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0398] 바람직하게는,

[0399] X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

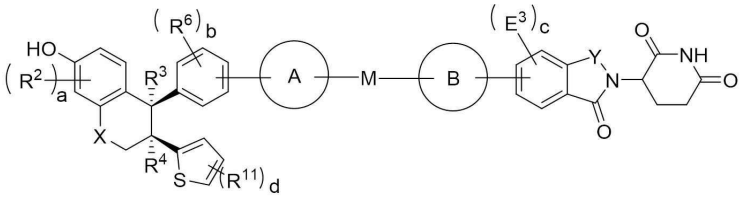
[0400] R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0401] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, $-N=N-$, $-OC(O)-$이고;

[0402] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0403] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택된다.

[0404] 추가로, 상기 화합물은 식(XV)로 표시된 바와 같고:

[0405] 

[0406] (XV)

[0407] 여기서,

[0408] R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

[0409] 각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0410] a는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0411] R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

[0412] R^{11}은 티오펜 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, d는 치환기 R^{11}의 개수이고;

[0413] 각각의 R^{11}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0414] d는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0415] X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0416] R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0417] R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

[0418] 각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0419] b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0420] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0421] M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

[0422] R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0423] E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

[0424] 각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

[0425] c는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0426] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, $-N=N-$, $-OC(O)-$이고;

[0427] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0428] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0429] 상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0430] 상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

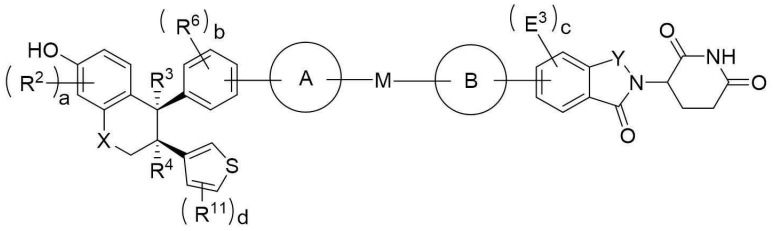
[0431] 바람직하게는,

[0432] X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0433] R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0434] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있다.

[0435] 추가로, 상기 화합물은 식(XVI)로 표시된 바와 같고:

[0436] 

[0437] (XVI)

[0438] 여기서,

[0439] R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

[0440] 각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0441] a는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0442] R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

[0443] R^{11}은 티오펜 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, d는 치환기 R^{11}의 개수이고;

[0444] 각각의 R^{11}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0445] d는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0446] X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0447] R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0448] R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

[0449] 각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0450] b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0451] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0452] M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

[0453] R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0454] E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

[0455] 각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

[0456] c는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0457] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

[0458] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0459] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0460] 상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0461] 상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

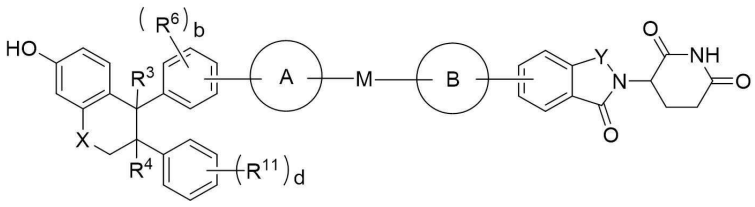
[0462] 바람직하게는,

[0463] X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0464] R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0465] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있다.

[0466] 추가로, 상기 화합물은 식(XVII)로 표시된 바와 같고:

[0467] 

[0468] 식(XVII)

[0469] 여기서,

[0470] R^3, R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되거나 또는 R^3, R^4가 연결되어 3~6원 사이클로알킬을 형성하고;

[0471] X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0472] R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0473] R^{11}은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, d는 치환기 R^{11}의 개수이고; R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

[0474] d는 0, 1, 2 또는 3이고; b는 0, 1, 2 또는 3이고; d 및 b 중 적어도 하나는 0이 아니고;

[0475] 각각의 R^{11}, R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고, 적어도 1개는 불소이고;

[0476] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0477] M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

[0478] R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0479] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, $-N=N-$, $-OC(O)-$이고;

[0480] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0481] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0482] 상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

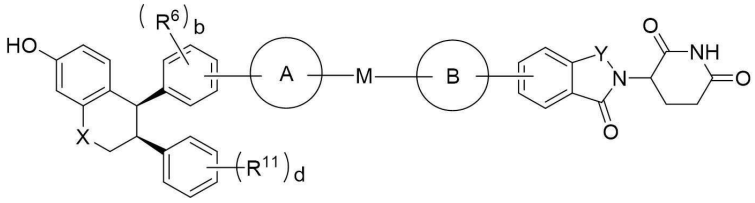
[0483] 바람직하게는,

[0484] X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0485] R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0486] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있다.

[0487] 추가로, 상기 화합물은 식(XVIII)로 표시된 바와 같고:

[0488] 

[0489] 식(XVIII)

[0490] 여기서,

[0491] X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0492] R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0493] R^{11}은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, d는 치환기 R^{11}의 개수이고; R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

[0494] d는 0, 1, 2 또는 3이고; b는 0, 1, 2 또는 3이고; d 및 b 중 적어도 하나는 0이 아니고;

[0495] 각각의 R^{11}, R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고, 적어도 1개는 불소이고;

[0496] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0497] M은 부재, CR^9R^{10}로부터 선택되고;

[0498] R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0499] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, -N=N-, -OC(O)-이고;

[0500] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0501] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

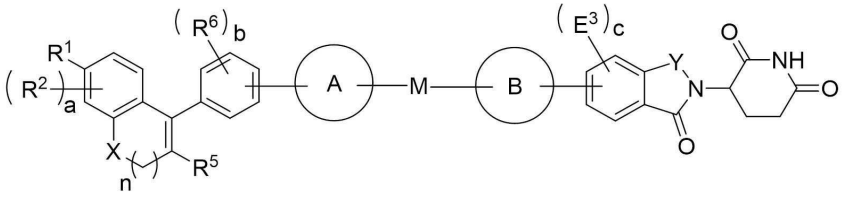
[0502] 상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0503] 바람직하게는,

[0504] X는 CH_2, CF_2 또는 O로부터 선택되고;

[0505] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있다.

[0506] 추가로, 상기 화합물은 식(XIX)로 표시된 바와 같고:

[0507] 

[0508] (XIX)

[0509] 여기서,

[0510] R^1은 수소, C_1~C_6알킬, 히드록실, 아미노 또는 C_1~C_6알콕시, 보론산 그룹으로부터 선택되고;

[0511] R^2는 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, a는 치환기 R^2의 개수이고;

[0512] 각각의 R^2는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0513] a는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0514] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0515] X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0516] R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0517] n은 0, 1 또는 2이고;

[0518] R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

[0519] 각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0520] b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0521] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0522] M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

[0523] R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0524] E^3은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, c는 치환기 E^3의 개수이고;

[0525] 각각의 E^3은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 E^3은 연결되어 3~6원 사이클로알킬, 6~10원 아릴, 4~12원 헤테로사이클로알킬, 5~8원 헤테로아릴을 형성하고;

[0526] c는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0527] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, $-N=N-$, $-OC(O)-$이고;

[0528] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0529] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

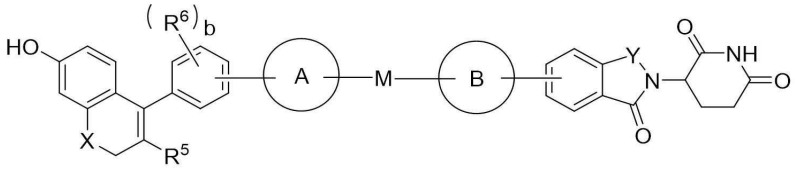
[0530] 상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0531] 상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0532] 바람직하게는,

[0533] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 피라지닐로부터 선택되고; 상기 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 피라지닐의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택된다.

[0534] 추가로, 상기 화합물은 식(XX)로 표시된 바와 같고:

[0535] 

[0536] (XX)

[0537] 여기서,

[0538] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 6~10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5~8원 헤테로 아릴로부터 선택되고; 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0539] X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0540] R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0541] R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

[0542] 각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로

알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0543] b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0544] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0545] M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

[0546] R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0547] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, $-N=N-$, $-OC(O)-$이고;

[0548] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0549] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0550] 상기 헤테로 아릴의 헤테로 원자는 O, N 또는 S이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0551] 상기 헤테로 사이클로알킬의 헤테로 원자는 N이고; 상기 헤테로 원자 개수는 1, 2 또는 3개이고;

[0552] 바람직하게는,

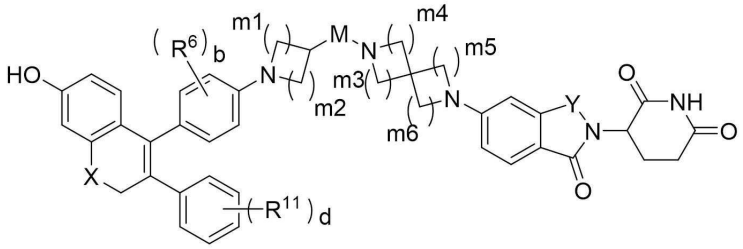
[0553] R^5는 C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 피라지닐로부터 선택되고; 상기 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 피라지닐의 치환기는 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0554] X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0555] R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0556] 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 4~12원 사이클로알킬, 4~12원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 고리A 및 고리B가 모두 헤테로 사이클로알킬인 경우, 그중 하나의 고리에 1개의 헤테로 원자 N이 있고, 다른 하나의 고리에 2개의 헤테로 원자 N이 있다.

[0557] 추가로, 상기 화합물은 식(XXI)로 표시된 바와 같고:



[0558]

[0559] 식(XXI)

[0560] 여기서,

[0561] R^{11}은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, d는 치환기 R^{11}의 개수이고;

[0562] 각각의 R^{11}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0563] d는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0564] X는 CR^7R^8, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

[0565] R^7, R^8은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0566] R^6은 벤젠 고리의 임의의 위치에 있는 치환기이고, b는 치환기 R^6의 개수이고;

[0567] 각각의 R^6은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬, C_1~C_6알콕시로부터 선택되고;

[0568] b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0569] M은 부재, CR^9R^{10}, O, S, SO, SO_2, NR^9로부터 선택되고;

[0570] R^9, R^{10}은 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

[0571] m1, m2, m3, m4, m5, m6은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3으로부터 선택되고;

[0572] Y는 부재, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C(O), $-CR^{11}=CR^{12}-$, $-CR^{11}=N-$, $-N=N-$, $-OC(O)-$이고;

[0573] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

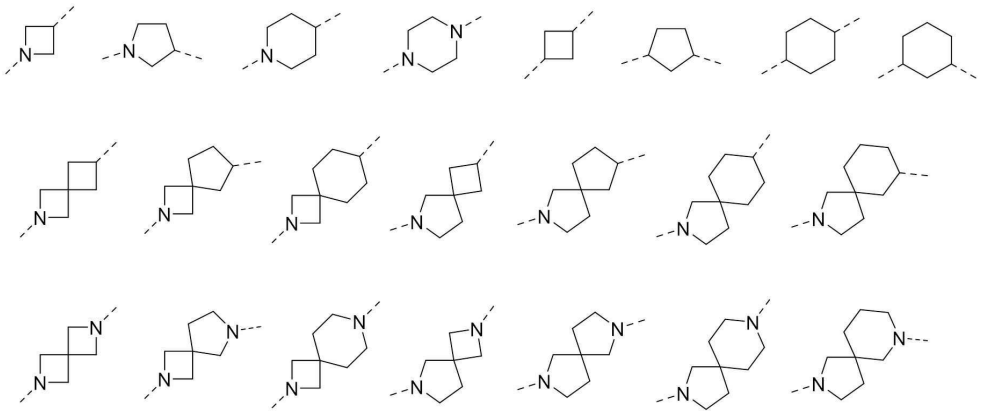
[0574] R^{11}, R^{12}는 각각 독립적으로 수소, C_1~C_6알킬로부터 선택되고;

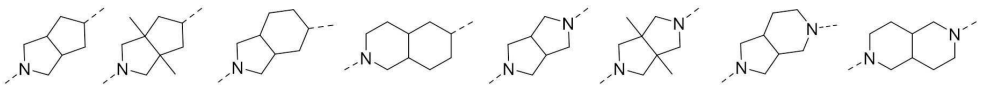
[0575] 바람직하게는,

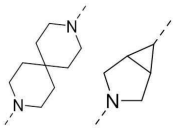
[0576] X는 CH_2, CF_2, O, S, SO, SO_2, NR^7로부터 선택되고;

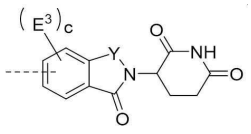
[0577] R^7은 수소, 할로겐, C_1~C_6알킬, 3~6원 사이클로알킬로부터 선택된다.

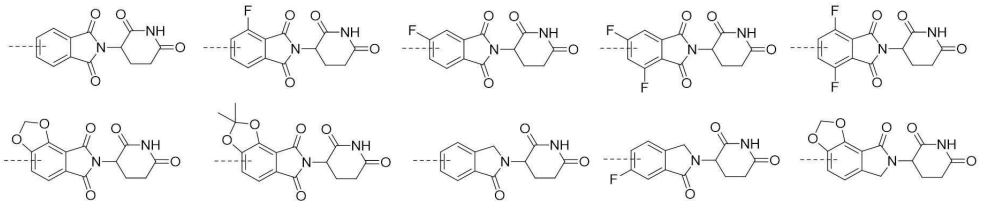
[0578] 추가로, 상기 고리A 및 고리B는 각각 독립적으로 하기 구조로부터 선택된다:

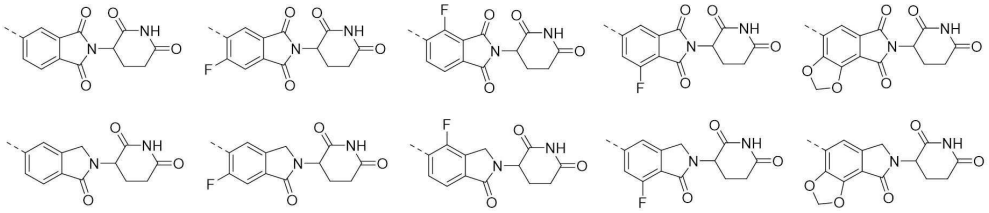
[0579] 

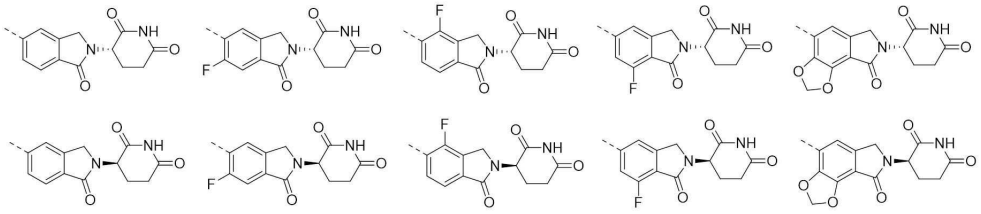
[0580] 

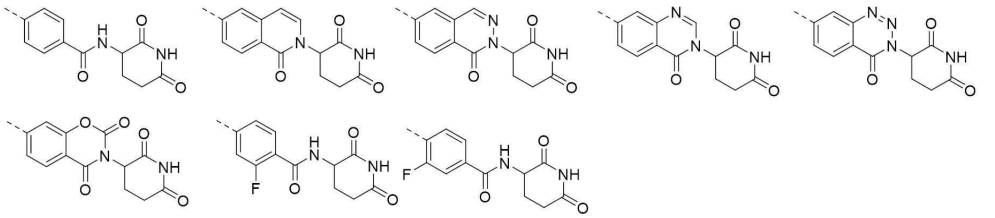
[0581] .

[0582] 추가로, 상기  는 하기 구조로부터 선택된다:

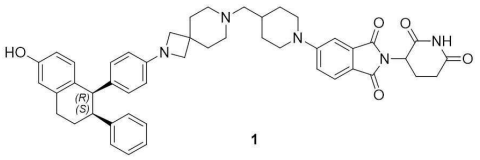
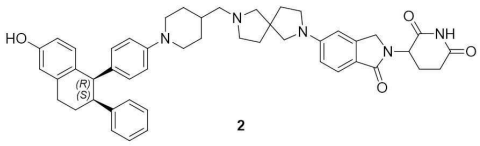
[0583] 

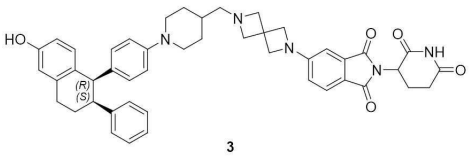
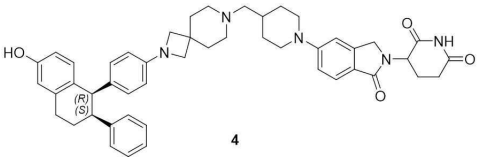
[0584] 

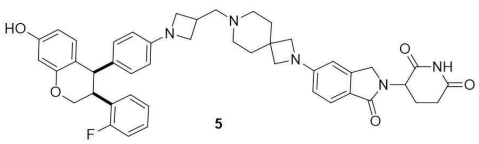
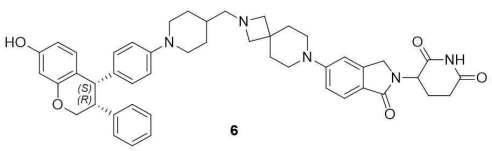
[0585] 

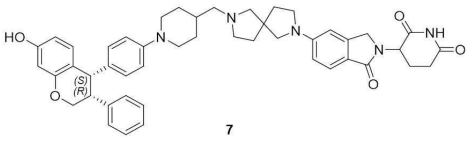
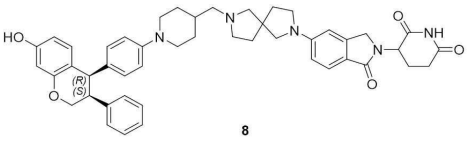
[0586] 

[0587] 추가로, 상기 화합물은 하기 화합물 중 하나이다:

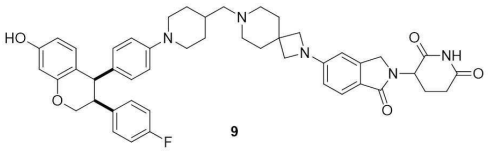
[0588] 
1

2

[0589] 
3

4

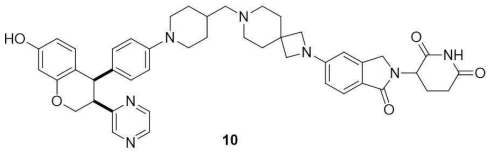
[0590] 
5

6

[0591] 
7

8

[0592]

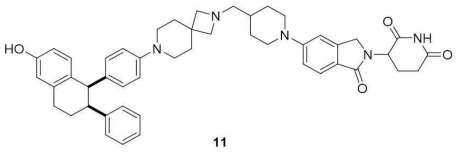


9

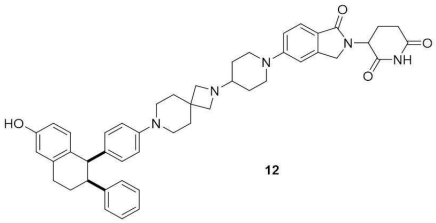


10

[0593]

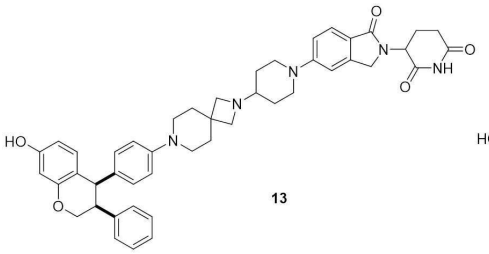


11

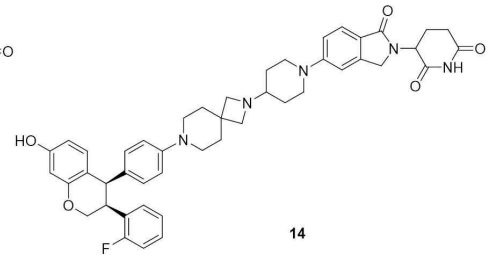


12

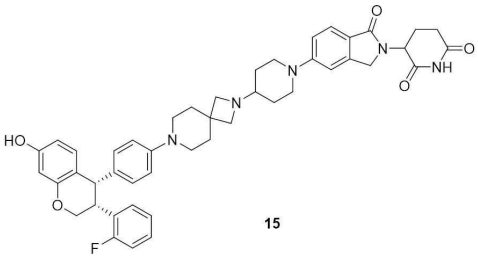
[0594]



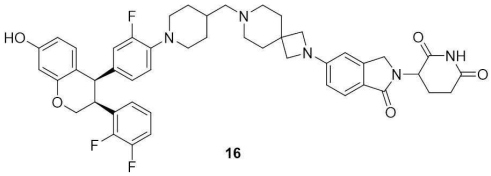
13



14

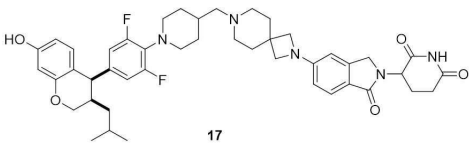


15

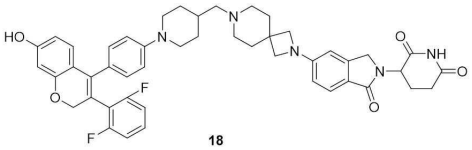


16

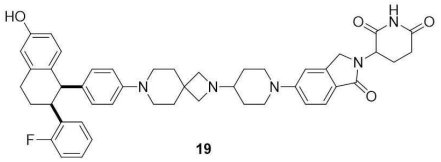
[0595]



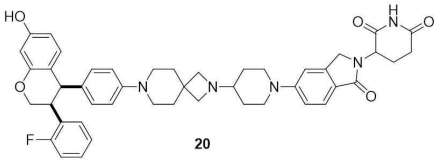
17



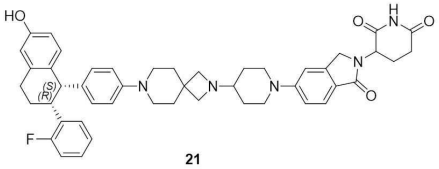
18



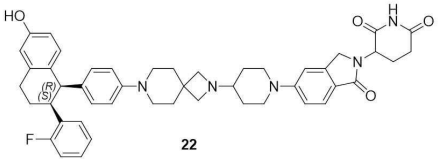
19



20

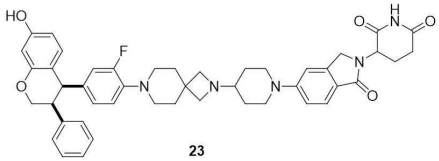


21

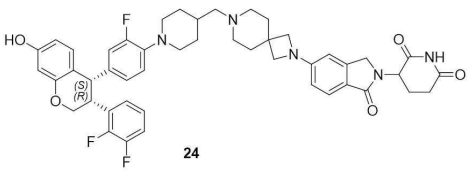


22

[0596]

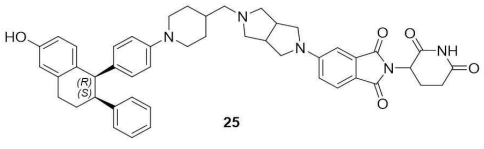


23

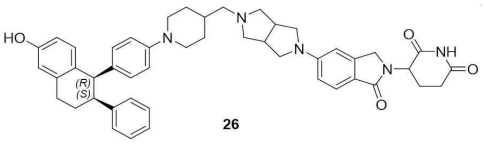


24

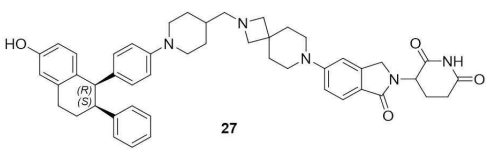
[0597]

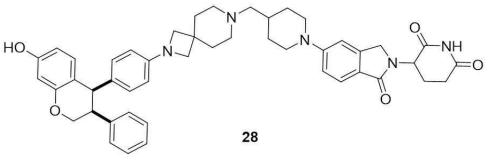


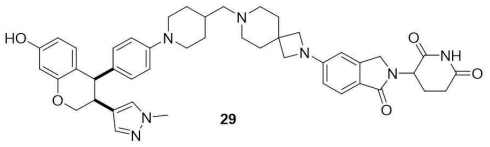
25

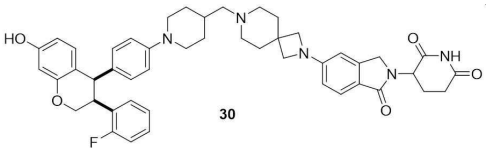


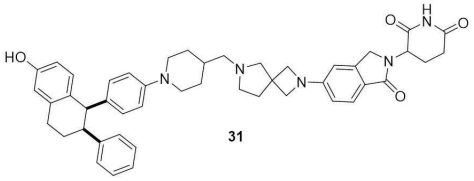
26

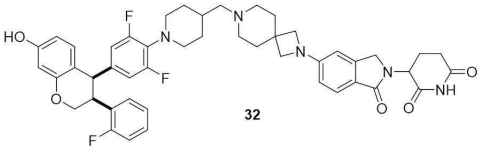
[0598] 
27

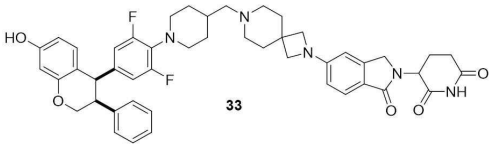

28

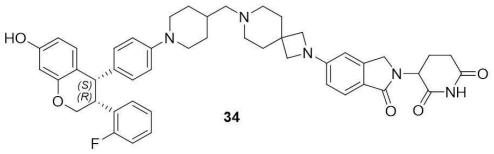
[0599] 
29

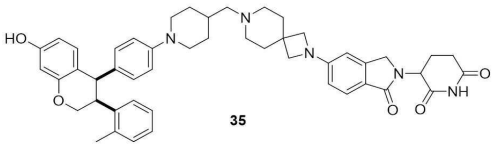

30

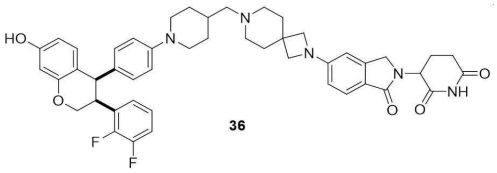
[0600] 
31

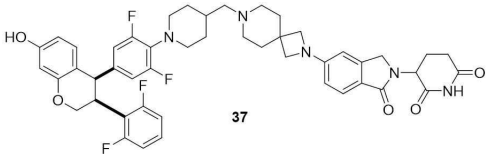

32

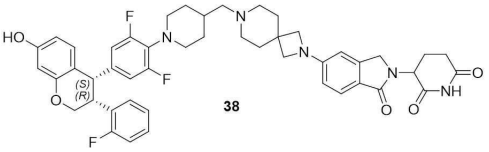
[0601] 
33

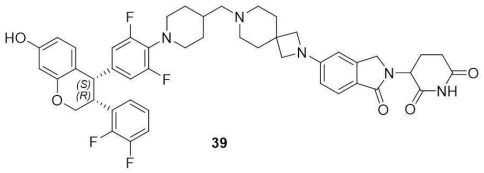

34

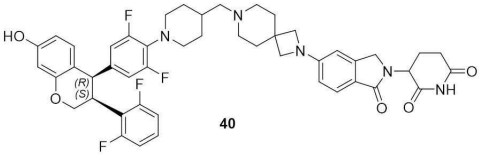
[0602] 
35

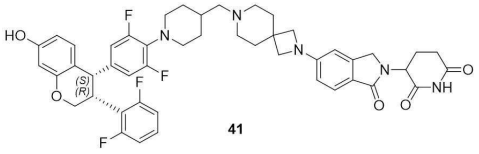

36

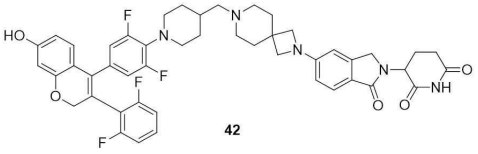
[0603] 
37

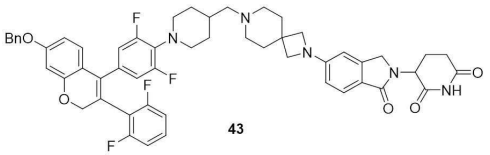

38

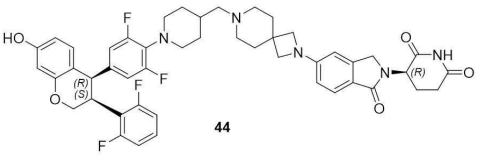
[0604] 
39

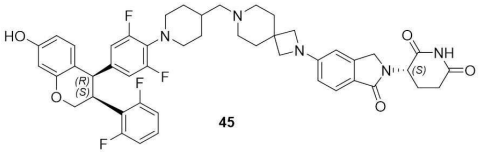

40

[0605] 
41

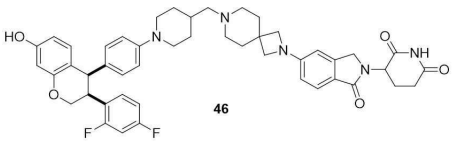

42


43

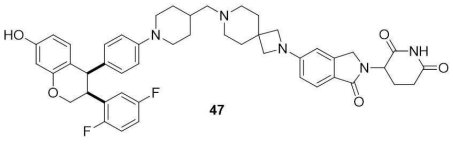

44

[0606] 
45

[0607]

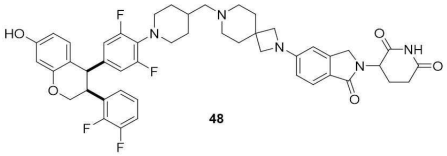


46

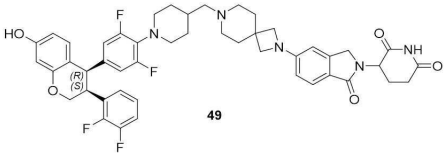


47

[0608]

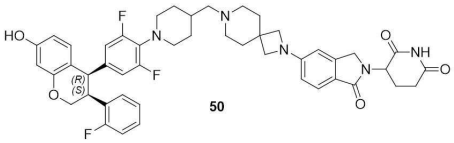


48

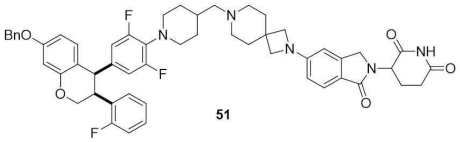


49

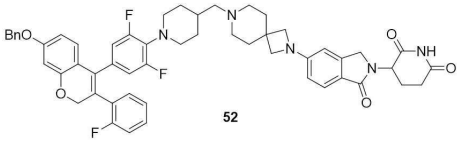
[0609]



50

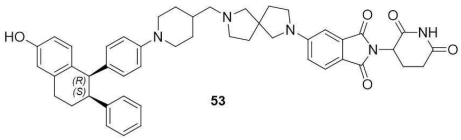


51

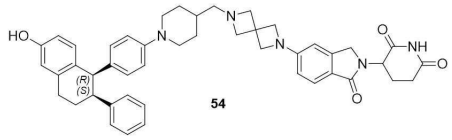


52

[0610]

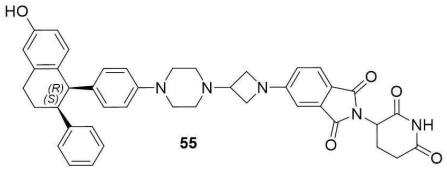


53

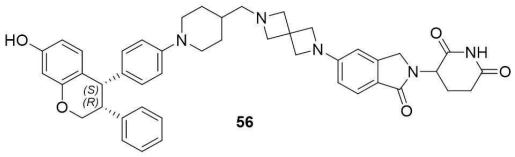


54

[0611]

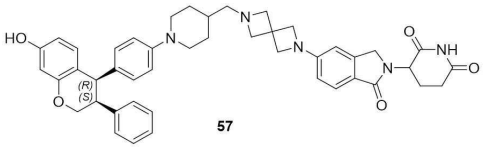


55

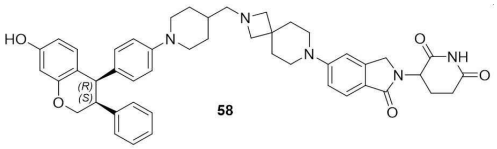


56

[0612]

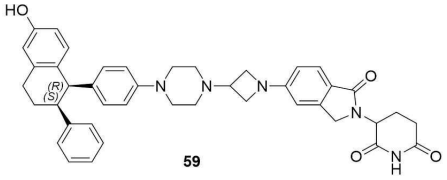


57

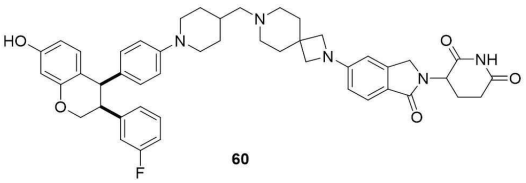


58

[0613]

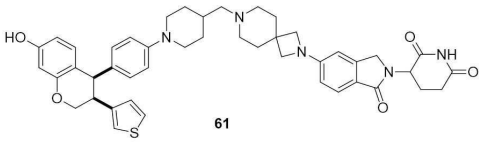


59

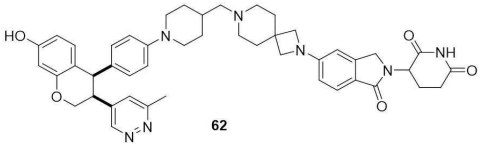


60

[0614]

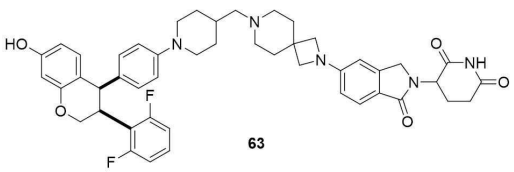


61

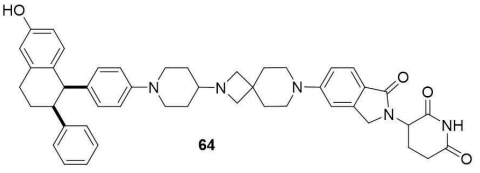


62

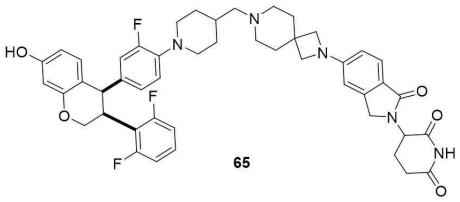
[0615]

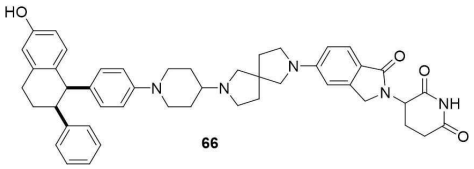


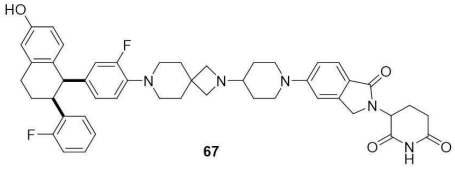
63

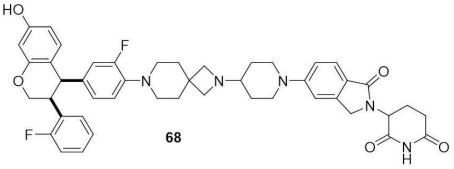


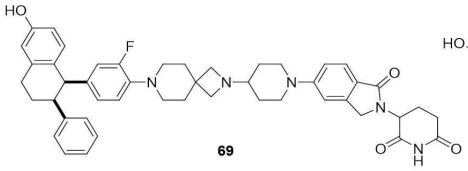
64

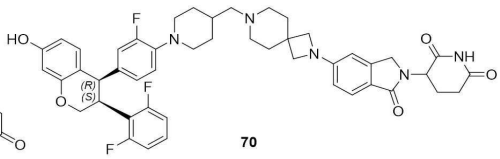
[0616] 
65

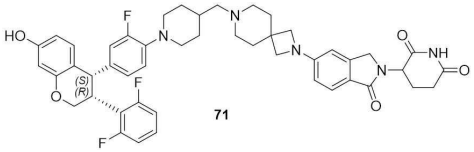

66

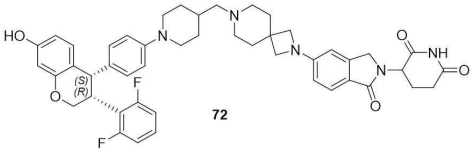
[0617] 
67

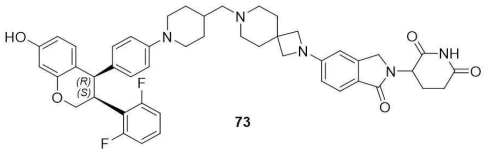

68

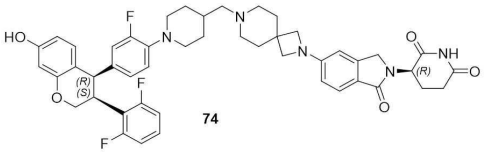
[0618] 
69

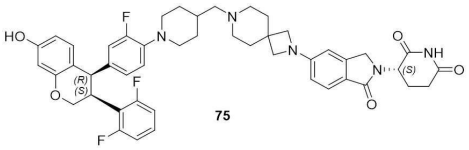

70

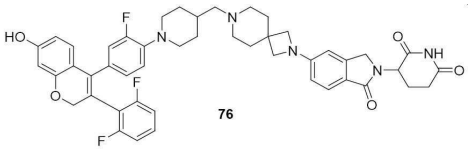
[0619] 
71

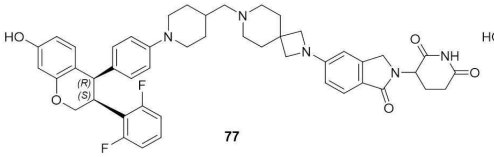

72

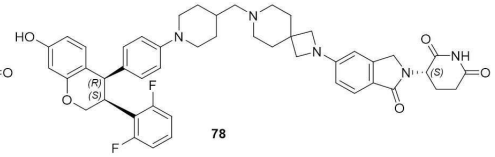
[0620] 
73

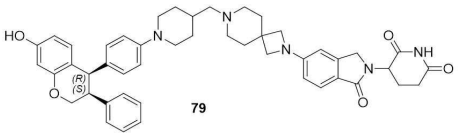

74

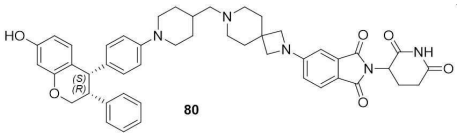
[0621] 
75

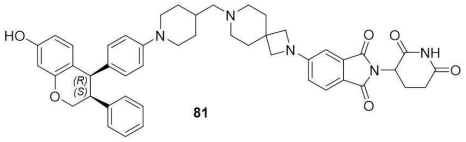

76

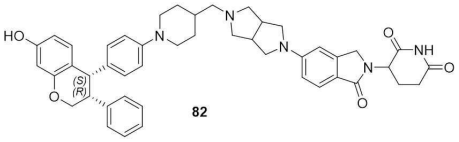
[0622] 
77

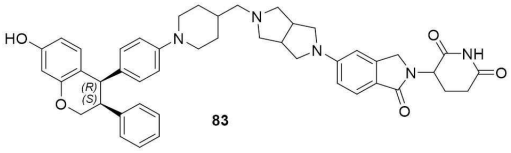

78

[0623] 
79

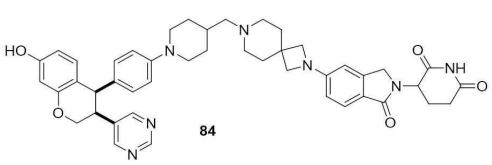

80

[0624] 
81

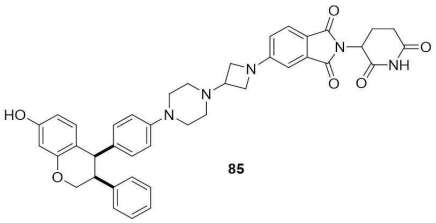

82

[0625] 
83

[0626]

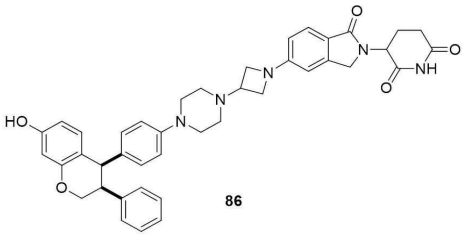


84

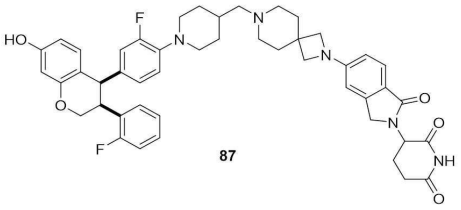


85

[0627]

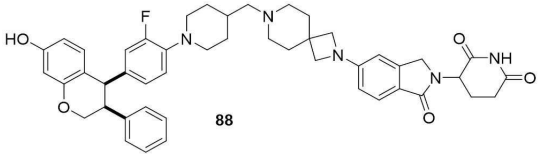


86



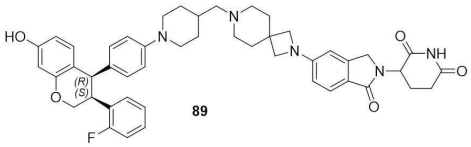
87

[0628]

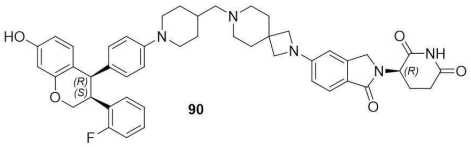


88

[0629]

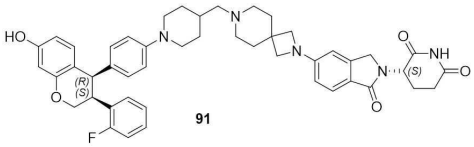


89

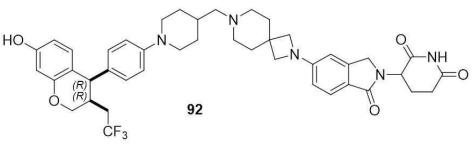


90

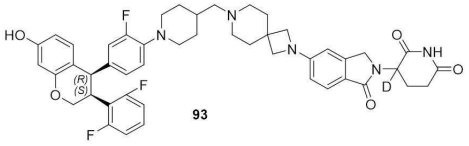
[0630]



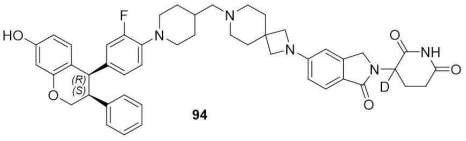
91



92

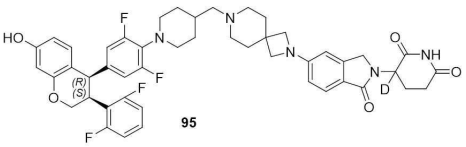


93

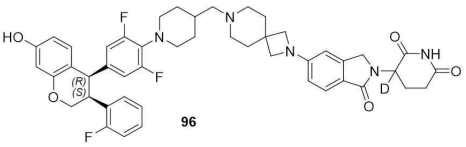


94

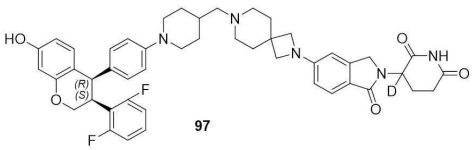
[0631]



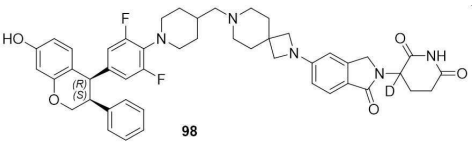
95



96

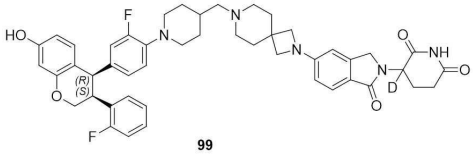


97

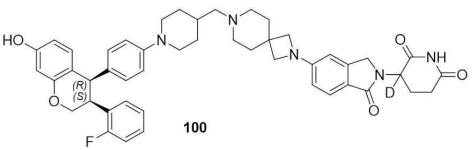


98

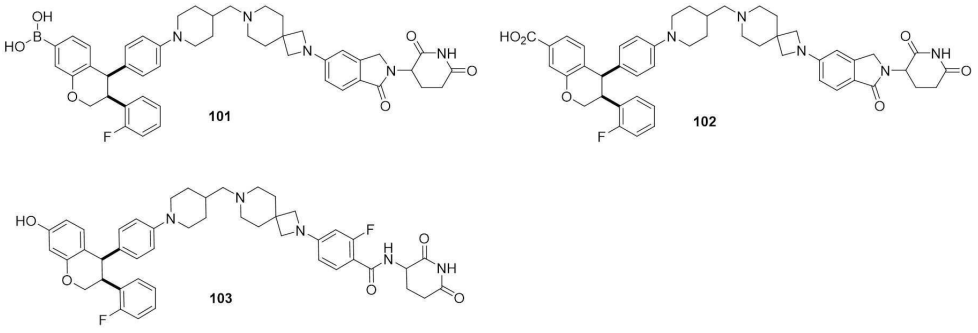
[0632]



99



100

[0633] 

.

[0634] 추가로, 상기 염은 약학적으로 허용 가능한 염이고; 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 상기 화합물의 인산염, D-캠퍼술폰산염, 염산염, 브롬화수소산염, 불화수소산염, 황산염, 질산염, 포름산염, 아세트산염, 프로피온산염, 옥살산염, 말론산염, 숙신산염, 푸마르산염, 말레산염, 락트산염, 말산염, 타르타르산염, 구연산염, 피크르산염, 메실산염, 페닐메탄술폰산염, 벤젠술폰산염, 아스파라긴산염 또는 글루탐산염이다.

[0635] 본 발명은 상기 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물의 에스트로겐 수용체 분해제의 제조에서의 용도를 추가로 제공한다.

[0636] 본 발명은 상기 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물의 에스트로겐 수용체와 관련된 질병을 치료하는 약물의 제조에서의 용도를 추가로 제공한다.

[0637] 본 발명은 상기 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물의 암을 치료 및/또는 예방하는 약물의 제조에서의 용도를 추가로 제공한다.

[0638] 본 발명은 상기 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물의 골암, 대장암, 자궁내막암, 전립선암, 난소암, 자궁암, 자궁경부암, 폐암, 유방암을 치료 및/또는 예방하는 약물의 제조에서의 용도를 추가로 제공한다.

[0639] 본 발명은 상술한 화합물, 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 염 또는 이의 수화물, 또는 이의 용매화물을 활성 성분으로 하고, 약학적으로 허용 가능한 보조 재료를 추가하여 제조된 제제인, 암 치료용 약물을 추가로 제공한다.

[0640] 본 발명에서 제공하는 화합물 및 유도체는 IUPAC(국제 순수 응용 화학 연합)또는 CAS(Chemical Abstracting Service, Columbus, OH)명명 시스템에 따라 명명될 수 있다.

[0641] 본 발명에서 사용되는 용어의 정의에 관하여, 달리 설명되지 않는 한, 명세서에서 기 또는 용어에 대한 최초 정의는 명세서 전반에 걸쳐 상기 기 또는 용어에 적용되며, 여기서 구체적으로 정의되지 않은 용어는, 공개 내용 및 문맥에 따라, 당업자가 부여할 수 있는 의미로 해석되어야 한다.

[0642] “치환”이란 분자 중의 수소 원자가 기타 다른 원자 또는 분자에 의해 대체되는 것을 의미한다.

[0643] 탄화수소 그룹 중 탄소 원자 함량의 최소값과 최대값은 접두사로 표시되며, 예를 들면 접두사 C_a~C_b알킬은 “a” 내지 “b”개의 탄소 원자를 포함하는 모든 알킬을 의미한다. 따라서, 예를 들면 “C_1~C_8알킬”은 1~8개의 탄소 원자를 포함하는 알킬을 의미하고; “C_1~C_8알콕시”는 1~8개의 탄소 원자를 포함하는 알콕시를 의미한다.

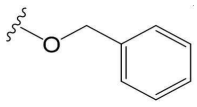
[0644] “알킬”은 특정 수의 탄소 원자를 갖는 포화 탄화수소쇄를 의미한다. 예를 들면, C_1~C_8알킬은 1 내지 8개의 탄소 원자, 즉 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬 그룹을 의미한다. 알킬 그룹은 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 대표적인 분지쇄 알킬 그룹은 1개, 2개 또는 3개 분지쇄를 갖는다. 알킬은 메틸, 에틸, 프로필(n-프로필 및 이소프로필), 부틸(n-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸), 펜틸(n-펜틸, 이소펜틸 및 네오펜틸) 및 헥실 등을 포함한다.

[0645] “할로겐”은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.

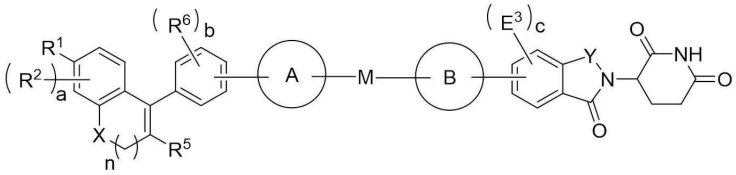
[0646] 본 발명에서, 사이클로알킬은 탄소 원자로 구성되고 고리 헤테로 원자가 없으며 단일 고리 또는 다중 고리(융합, 가교 및 스피로 고리 시스템 포함)를 갖는 포화 또는 부분 포화된 비방향족 고리형 그룹을 의미한다. 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 포화 또는 부분 포화된 비방향족 고리형 그룹을 의미하며; 단일 고리 또는 다중 고리(융합, 가교 및 스피로 고리 시스템 포함)를 포함하고; 여기서 헤테

로 원자는 질소 원자, 산소 원자, 황 원자를 의미한다. 헤테로사이클릭 그룹의 예는 예를 들어 피페리딜, 피페라지닐, 모르폴리닐을 포함한다.

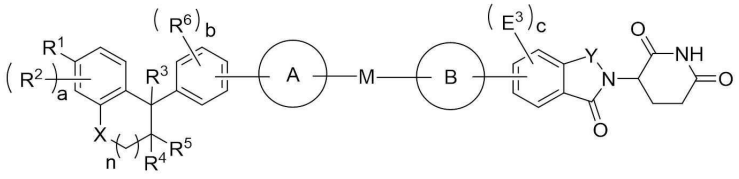
[0647] 본 발명에서, 아릴은 헤테로 원자를 갖지 않고 단일 고리 또는 다중 고리(융합, 가교 및 스피로 고리 시스템 포함)를 갖는 방향족 불포화를 갖는 그룹을 의미하고, 예를 들면 페닐, 안트라세닐, 나프틸 등이다. 헤테로아릴은 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 방향족 불포화 고리를 의미하고; 단일 고리 또는 다중 고리(융합, 가교 및 스피로 고리 시스템 포함)를 포함하고; 여기서 헤테로 원자는 질소 원자, 산소 원자, 황 원자를 의미한다. 예를 들면, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴 등이다.

[0648] 본 발명에서, OBn의 구조는  이다.

[0649] 본 발명의 식(I)의 화합물에서, 벤젠 고리의 점선이 결합인 경우, 화합물 구조는

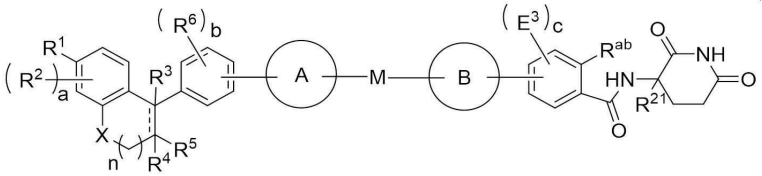


이고; 벤젠 고리의 점선이 부재인 경우, 화합물 구조는

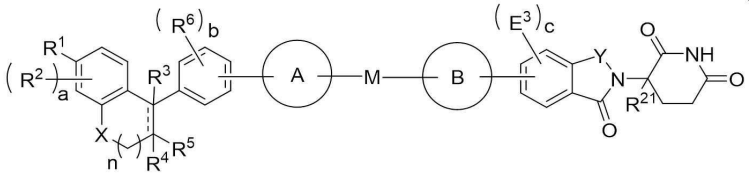


이다.

[0650] 본 발명의 식(I)의 화합물에서, Y와 W 사이의 점선이 부재인 경우, 화합물 구조는



이고, R^{ab}는 할로겐이고; Y와 W 사이의 점선이 결합인 경우, 화합물 구조는



이다.

발명의 효과

[0651] 본 발명은 방향족계 화합물을 제공하고, 상기 화합물은 에스트로겐 수용체 분해제의 제조, 및 암을 치료 및/또는 예방하는 약물과 같은 에스트로겐 수용체와 관련된 질병을 치료하는 약물의 제조에 사용될 수 있으며, 상기 암은 유방암일 수 있다.

[0652] 본 발명의 상술한 내용에 근거하여, 해당 분야의 일반 기술 지식과 관용 수단에 따라, 본 발명의 상술한 기본 기술 사상을 벗어나지 않으면서, 기타 다양한 형태의 수정, 대체 또는 변경도 가능한 것은 자명하다.

[0653] 이하, 실시예 형태의 구체적인 실시 형태를 통해, 본 발명의 상기 내용을 더 상세히 설명한다. 그러나, 본 발명의 상술한 주제의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것으로 이해해서는 안 된다. 본 발명의 상기 내용을 바탕으로 구현된 모든 기술은 모두 본 발명의 범위에 속한다.

도면의 간단한 설명

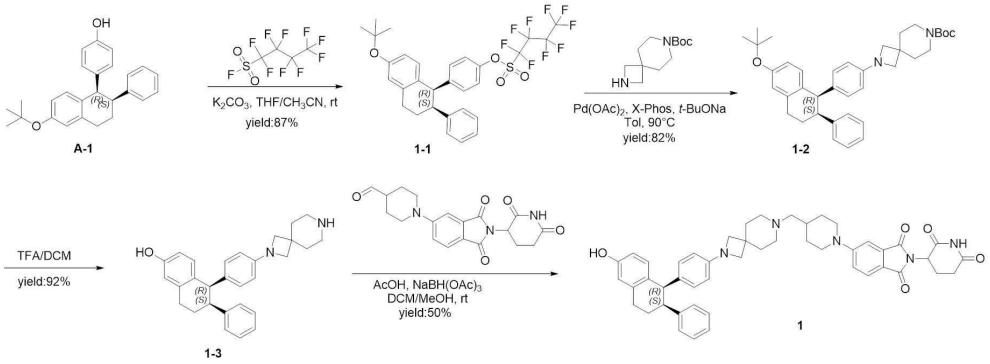
[0654] 도 1은 실시예22의 화합물의 실험 곡선도이다.

도 2는 실시예81의 화합물의 western blotting로 ER분해 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0655] 본 발명의 구체적인 실시 형태에서 사용하는 원료, 기기들은 모두 기성품이며, 모두 시중에서 판매되는 제품이다.

[0656] **실시예1. 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(4-((1*R*, 2*S*)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온**



[0657]

[0658] 원료A-1은 문헌방법(WO2018102725)을 사용하여 제조되었다.

[0659] 제1 단계: 4-((1*R*, 2*S*)-6-(tert-부톡시)-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐1,1,2,2,3,4,4-모노플루오로부탄-1-술포네이트의 합성

[0660] 4-((1*R*, 2*S*)-6-(tert-부톡시)-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페놀(1.5g, 4.0mmol)을 THF(10mL) 및 MeCN(10mL)의 혼합 용매에 용해시키고, K_2CO_3(837mg, 6.0mmol) 및 퍼플루오로부틸술포닐플루오라이드(1.22g, 4.0mmol)를 첨가하고, 실온에서 밤새 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링한다. 반응액을 농축시키고, 컬럼크로마토그래피를 통해 2.27g의 생성물을 얻었고, 수율은 87%이다.

[0661] 제2 단계: tert-부틸2-(4-((1*R*, 2*S*)-6-(tert-부톡시)-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 합성

[0662] 4-((1*R*, 2*S*)-6-(tert-부톡시)-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐1,1,2,2,3,4,4-모노플루오로부탄-1-술포네이트(200mg, 0.33mmol), tert-부틸2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(112mg, 0.49mmol)을 톨루엔(10mL)에 용해시키고, Pd(OAc)2(11mg, 0.05mmol), X-Phos(32mg, 0.07mmol) 및 나트륨 tert-부톡사이드(95mg, 0.99mmol)을 첨가하고, Ar가스로 3회 치환하고, 반응을 90℃에서 밤새 반응시킨다. 반응이 완료되면, 실온으로 냉각시키고, 규조토로 여과하고, 물을 첨가하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 145mg의 생성물을 얻었고, 수율은 82%이다. LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었다.

[0663] 제3 단계: (5*R*, 6*S*)-5-(4-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)페닐)-6-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-올의 합성

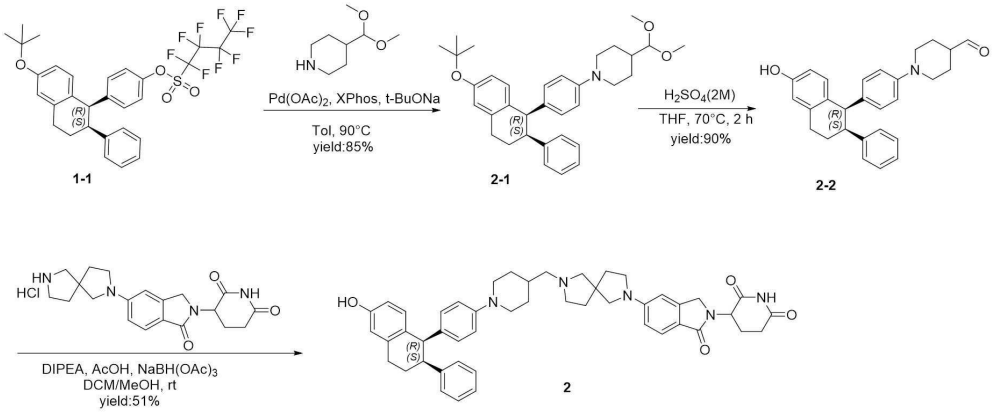
[0664] tert-부틸2-(4-((1*R*, 2*S*)-6-(tert-부톡시)-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(145mg, 0.25mmol)를 DCM(6mL)에 용해시키고, 얼음 욕조에서 TFA(3mL)을 첨가하고, 실온에서 1h 동안 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링한다. 얼음 욕조에서 포화 $NaHCO_3$를 중성으로 조절하고, DCM으로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 97mg을 얻었고, 수율은 92%이고, 다음 단계에 바로 사용한다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{29}H_{32}N_2O$ ($[M+H]^+$)m/z 425.3; found 425.3.

[0665] 제4 단계: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(4-((1*R*, 2*S*)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온의 합성

[0666] (5*R*, 6*S*)-5-(4-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)페닐)-6-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-올(47mg, 0.11mmol)을 디클로로메탄/메탄올(2mL, 10:1)에 용해시키고, 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카발데히드(37mg, 0.1mmol)를 첨가하고, 빙초산(18mg, 0.3mmol)을 첨가하고, 35℃에서

0.5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(42mg, 0.2mmol)를 첨가하고, 밤새 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응을 퀜칭한다. 디클로로메탄으로 추출하고, 건조 및 농축하여, Pre-TLC를 통해 분리 정제하여 39mg의 생성물을 얻었고, 수율은 50%이다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 10.0, 6.9 Hz, 3H), 6.82 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.67 - 6.54 (m, 2H), 6.47 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.37 (s, 4H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 3.06 - 2.79 (m, 5H), 2.66 - 2.51 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.76 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.68 (q, J = 6.9, 5.5 Hz, 4H), 1.17 - 1.05 (m, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{48}H_{51}N_5O_5$ ($[M+H]^+$)m/z 778.4; found 778.4.

[0667] **실시예2. 3-(5-(7-((1-(4-((1*R*, 2*S*)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[0668] 

[0669] 제1 단계: 1-(4-((1*R*, 2*S*)-6-(tert-부톡시)-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘의 합성

[0670] 4-((1*R*, 2*S*)-6-(tert-부톡시)-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐1,1,2,2,3,4,4-모노플루오로부탄-1-술포네이트(1.2g, 1.83mmol), 4-(디메톡시메틸)피페리딘(407mg, 2.75mmol)을 톨루엔(30mL)에 용해시키고, $Pd(OAc)_2$(62mg, 0.28mmol), X-Phos(175mg, 0.37mmol) 및 나트륨 tert-부톡사이드(529mg, 5.50mmol)을 첨가하고, Ar가스로 3회 치환하고 반응을 90℃에서 밤새 반응시킨다. 반응이 완료되면, 실온으로 냉각시키고, 규조토로 여과하고, 물을 첨가하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 798mg의 생성물을 얻었고, 수율은 85%이다. LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었다.

[0671] 제2 단계: 1-(4-((1*R*, 2*S*)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페리딘-4-카발데히드의 합성

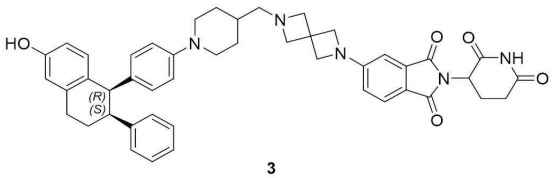
[0672] 1-(4-((1*R*, 2*S*)-6-(tert-부톡시)-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘(760mg, 1.48mmol)을 THF(40mL)에 용해시키고, 황산(30mL, 2M)을 첨가하고, 70℃에서 30분 동안 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 실온으로 냉각시킨 후, 포화 중탄산나트륨으로 PH를 약 8로 조절하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 547mg의 조생성물을 얻었고, 다음 단계에 바로 사용한다.

[0673] 제3 단계: 3-(5-(7-((1-(4-((1*R*, 2*S*)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

[0674] 3-(1-옥소-5-(2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온 염산염(20mg, 0.05mmol)을 디클로로메탄/메탄올(3mL, 10:1)에 용해시키고, DIPEA(20mg, 0.15mmol)을 첨가하고, 실온에서 5min 동안 교반한다. 1-(4-((1*R*, 2*S*)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페리딘-4-카발데히드(20mg, 0.05mmol)를 첨가하고, 빙초산(19mg, 0.14mmol)을 첨가하고, 35℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(30mg, 0.14mmol)를 첨가하고, 밤새 반응시킨다. TLC를 통해

원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응을 퀜칭한다. 디클로로메탄으로 추출하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 20mg의 생성물을 얻었고, 수율은 51%이다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.04 (m, 3H), 6.85 - 6.78 (m, 2H), 6.65 - 6.56 (m, 4H), 6.54 - 6.43 (m, 3H), 6.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 3.32 - 3.12 (m, 6H), 2.93 (dd, *J* = 16.1, 9.7 Hz, 3H), 2.69 - 2.51 (m, 3H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.26 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.10 (dt, *J* = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 1.95 (dt, *J* = 13.9, 6.2 Hz, 3H), 1.75 (q, *J* = 10.5, 8.8 Hz, 5H), 1.49 (td, *J* = 7.5, 3.5 Hz, 1H), 1.13 (tt, *J* = 12.1, 6.8 Hz, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{48}H_{53}N_5O_4$ ($[M+H]^+$)m/*z*: 764.4; found 764.5.

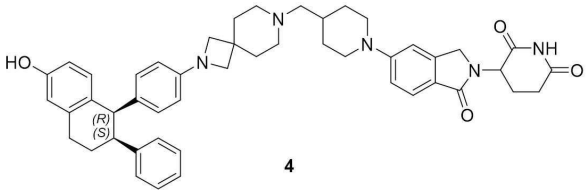
[0675] **실시예3. 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(6-((1-(4-((1*R*, 2*S*)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)이소인돌린-1,3-디온**

[0676] 

3

[0677] 실시예2와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (q, *J* = 7.9, 7.1 Hz, 3H), 6.85 - 6.73 (m, 3H), 6.67 - 6.58 (m, 3H), 6.55 - 6.43 (m, 3H), 6.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.05 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 4H), 3.47 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.29 (s, 4H), 3.01 - 2.79 (m, 4H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 3H), 2.28 (s, 2H), 2.10 (dd, *J* = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.67 (d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 1.14 (tt, *J* = 12.7, 6.6 Hz, 3H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{46}H_{47}N_5O_5$ ($[M+H]^+$)m/*z*: 750.4; found 750.4.

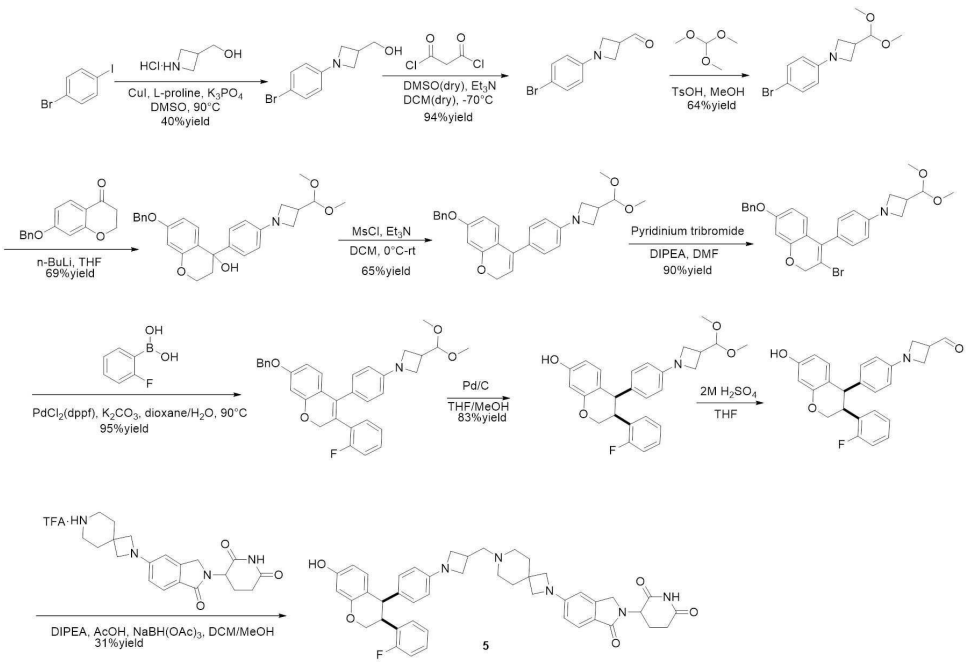
[0678] **실시예4. 3-(5-(4-(2-(4-((1*R*, 2*S*)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[0679] 

4

[0680] 실시예1와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 30.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.34 (m, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.67 - 6.57 (m, 2H), 6.52 - 6.42 (m, 1H), 6.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.37 (s, 7H), 2.89 (ddd, *J* = 18.2, 11.2, 5.4 Hz, 3H), 2.79 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.31 (dtd, *J* = 31.3, 18.9, 16.1, 9.1 Hz, 4H), 2.09 (dd, *J* = 16.7, 6.5 Hz, 3H), 1.95 (dd, *J* = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 1.75 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 1.71 - 1.65 (m, 4H), 1.19 - 1.12 (m, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{48}H_{53}N_5O_4$ ($[M+H]^+$)m/*z*: 764.4; found 764.4.

[0681] **실시예5. 3-(5-(7-((1-(4-(시스-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시피란-4-일)페닐)아제티딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**



[0682]

[0683] 제1 단계: (1-(4-브로모페닐)아제티딘-3-일)메탄올의 합성

[0684] 아제티딘-3-일메탄올 염산염(3.00g, 24.3mmol), p-브로모요오도벤젠(5.72g, 20.0mmol), 요오드화구리(571mg, 3.0mmol), L-proline (392mg, 3.0mmol), K_3PO_4(8.49g, 40mmol)을 DMSO(80mL)에 첨가하고, 체계를 질소 분위기로 치환하고, 90℃에서 밤새 반응시킨다. 실온으로 냉각시키고, 규조토로 여과하고, 물을 첨가하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 1.93g의 생성물을 얻었고, 수율은 40%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{10}H_{12}BrNO$ ($[M+H]^+$)m/z: 242.0; found 242.1.

[0685] 제2 단계: 1-(4-브로모페닐)아제티딘-3-포름알데히드의 합성

[0686] Ar보호하에서, 건조한 3구 플라스크에 옥살릴 클로라이드(388mg, 3.05mmol)와 건조한 DCM(5mL)을 첨가하고, -78℃에서 체계에 DMSO(477mg, 6.11mmol)의 DCM(2mL) 용액을 첨가하고, 저온에서 30mins 동안 반응시킨 후, -78℃에서 (1-(4-브로모페닐)아제티딘-3-일)메탄올(320mg, 1.33mmol)의 DCM(3mL) 용액을 적가하고, 온도를 유지하면서 30min 동안 반응시킨 후 트리에틸아민(698mg, 6.92mmol)을 적가하고, 적가를 완료하면, 실온으로 천천히 승온시켜 계속하여 2h 동안 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 물을 첨가하여 퀜칭하고, DCM으로 추출하고, 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 300mg의 생성물을 얻었고, 수율은94%이다. /MS(ESI+)calcd for $C_{10}H_{10}BrNO$ ($[M+19]^+$)m/z: 257.9; found 257.9.

[0687] 제3 단계: 1-(4-브로모페닐)-3-(디메톡시메틸)아제티딘의 합성

[0688] 1-(4-브로모페닐)아제티딘-3-포름알데히드(300mg, 1.25mmol)를 MeOH(10mL)에 용해시키고, 트리메틸 오르토포르메이트(399mg, 3.76mmol), p-톨루엔술폰산(22mg, 0.12mmol)을 첨가하고, 실온에서 밤새 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 물을 첨가하여 퀜칭하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 193mg의 생성물을 얻었고, 수율은 64%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{12}H_{16}BrNO_2$ ($[M+H]^+$)m/z: 286.0; found 285.9.

[0689] 제4 단계: 7-(벤질옥시)-4-(4-(3-(디메톡시메틸)아제티딘-1-일)페닐)피란-4-올의 합성

[0690] 질소 분위기하에서, 1-(4-브로모페닐)-3-(디메톡시메틸)아제티딘(1.25g, 4.38mmol)을 건조된 THF(15mL)에 용해시키고, 온도를 -70℃ 이하로 낮추고, n-부틸리튬(2.6mL, 2.5 M, 6.57mmol)을 천천히 첨가하고, 전체 적가 과정에서 반응 체계 온도를 -70℃ 이하로 유지한다. 첨가 완료 후, 온도를 유지하여 1시간 동안 반응시키고, 건조된 THF(10mL)에 용해시킨7-(벤질옥시)피란-4-온(1.01g, 3.98mmol)을 체계에 천천히 적가하고, 전체 적가 과정에서 반응 체계 온도를 -70℃ 이하로 유지한다. 온도를 유지하여 1시간 동안 반응시키고, 반응 체계를 점차적으로 -40℃ 정도로 승온시키고, TLC를 통해 원료인 7-(벤질옥시)피란-4-온이 완전히 반응할 때까지 모니터링한다. 포

화 염화암모늄을 첨가하여 반응을 퀜칭하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 1.4g의 생성물을 얻었고, 수율은 69%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{28}H_{31}NO_5$ ($[M+H]^+$)m/z: 462.2; found 462.1.

[0691] 제5 단계: 1-(4-(7-(벤질옥시)-2H-크로멘-4-일)페닐)-3-(디메톡시메틸)아제티딘의 합성

[0692] 7-(벤질옥시)-4-(4-(3-(디메톡시메틸)아제티딘-1-일)페닐)피란-4-올(1.4g, 3.04mmol)을 디클로로메탄(15mL)에 용해시키고, 트리에틸아민(921mg, 9.12mmol)을 첨가하고, 얼음 욕조에서 메탄술포닐 클로라이드(692mg, 6.07mmol)를 첨가하고, 첨가 완료 후 실온으로 승온시켜, 2시간 동안 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 물을 첨가하여 반응을 퀜칭하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 875mg의 생성물을 얻었고, 수율은 65%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{28}H_{29}NO_4$ ($[M+H]^+$)m/z: 444.2; found 444.1.

[0693] 제6 단계: 1-(4-(7-(벤질옥시)-3-브로모-2H-크로멘-4-일)페닐)-3-(디메톡시메틸)아제티딘의 합성

[0694] 1-(4-(7-(벤질옥시)-2H-크로멘-4-일)페닐)-3-(디메톡시메틸)아제티딘(760mg, 1.72mmol)을 DMF(10mL)에 용해시키고, DIPEA(666mg, 5.16mmol)을 첨가하고, 얼음 욕조에서 피리디늄 트리브로마이드(604mg, 1.89mmol)을 나누어 첨가하고, 첨가 완료 후, 실온으로 승온시켜 밤새 교반하고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 물을 첨가하여 반응을 퀜칭하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 분리하여 800mg의 생성물을 얻었고, 수율은 90%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{28}H_{28}BrNO_4$ ($[M+H]^+$)m/z: 522.1; found 522.1.

[0695] 제7 단계: 1-(4-(7-(벤질옥시)-3-(2-플루오로페닐)-2H-크로멘-4-일)페닐)-3-(디메톡시메틸)아제티딘의 합성

[0696] 반응플라스크에 1-(4-(7-(벤질옥시)-3-브로모-2H-크로멘-4-일)페닐)-3-(디메톡시메틸)아제티딘(300mg, 0.57mmol), o-플루오로페닐보론산(89mg, 0.63mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(42mg, 0.06mmol), 탄산칼륨(157mg, 1.14mmol), 디옥산/H_2O(12mL/3mL)을 첨가하고, 체계를 질소 분위기로 치환하고, 90℃에서 밤새 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 실온으로 냉각시킨 후, 규조토로 여과하고, 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 290mg의 생성물을 얻었고, 수율은 95%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{34}H_{32}FNO_4$ ($[M+H]^+$)m/z: 538.2; found 538.2.

[0697] 제8 단계: 시스-4-(4-(3-(디메톡시메틸)아제티딘-1-일)페닐)-3-(2-플루오로페닐)피란-7-올의 합성

[0698] 1-(4-(7-(벤질옥시)-3-(2-플루오로페닐)-2H-크로멘-4-일)페닐)-3-(디메톡시메틸)아제티딘(290mg, 0.54mmol)을 THF(10mL)에 용해시키고, 메탄올(20mL)을 첨가하고, 10%의 팔라듐탄소(30mg, 10%)를 첨가하고, 체계를 수소 분위기로 치환하고, 실온에서 밤새 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링한다. 규조토로 여과하여 팔라듐탄소를 제거하고, 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 200mg의 생성물을 얻었고, 수율은 83%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{27}H_{28}FNO_4$ ($[M+H]^+$)m/z: 450.2; found 450.1.

[0699] 제9 단계: 1-(4-(시스-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)아제티딘-3-포름알데히드의 합성

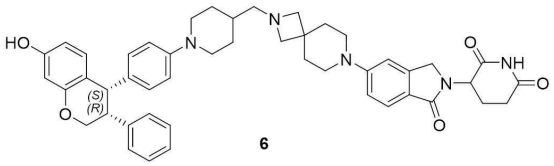
[0700] 시스-4-(4-(3-(디메톡시메틸)아제티딘-1-일)페닐)-3-(2-플루오로페닐)피란-7-올(165mg, 0.37mmol)을 THF(10mL)에 용해시키고, 황산(3mL, 2M)을 첨가하고, 70℃에서 30분 동안 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 실온으로 냉각시킨 후, 포화 중탄산나트륨으로 PH를 약 8로 조절하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 150mg의 조생성물을 얻었고, 다음 단계에 바로 사용한다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{25}H_{22}FNO_3$ ($[M+H]^+$)m/z: 404.2; found 404.1.

[0701] 제10 단계: 3-(5-(7-((1-(4-(시스-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시피란-4-일)페닐)아제티딘-3-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

[0702] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)이소인돌린-1,3-디온 트리플루오로아세테이트(47mg, 0.13mmol)를 디클로로메탄/메탄올(5mL, 10:1)에 용해시키고, DIPEA(40mg, 0.3mmol)을 첨가하고, 실온에서 5min 동안 교반한다. 1-(4-(시스-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)아제티딘-3-포름알데히드

(52mg, 0.13mmol)를 첨가하고, 빙초산(23mg, 0.39mmol)을 첨가하고, 35℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(82mg, 0.39mmol)를 첨가하고, 밤새 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응을 퀜칭한다. 디클로로메탄으로 추출하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 30mg의 생성물을 얻었고, 수율은 31%이다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.51 - 6.39 (m, 3H), 6.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.32 - 6.26 (m, 2H), 6.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.03 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 4.23 - 4.11 (m, 3H), 3.78 (td, J = 7.4, 4.8 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 10.9, 4.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.30 (s, 2H), 2.88 (ddt, J = 20.6, 14.8, 6.2 Hz, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.40 - 2.18 (m, 5H), 1.96 (dd, J = 12.9, 7.1 Hz, 1H), 1.72 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 1.23 (d, J = 3.7 Hz, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{45}H_{46}FN_5O_5$ ([M+H]$^+$)m/z: 756.3; found 756.2.

[0703] **실시예6. 3-(5-(2-((1-(4-((3*R*, 4*S*)-7-히드록실-3-페닐트립토판-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

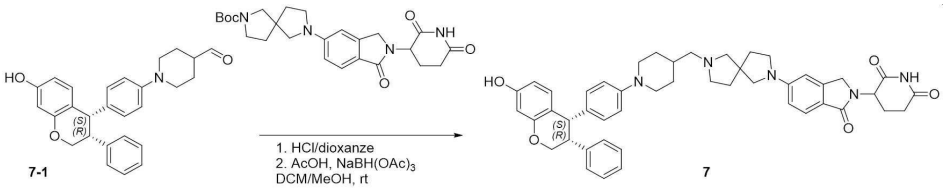


6

[0704]

[0705] 실시예5와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (p, J = 3.7 Hz, 3H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 6.63 (dd, J = 14.0, 8.4 Hz, 3H), 6.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.34 - 6.22 (m, 2H), 5.04 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.17 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 10.8 Hz, 6H), 3.29 (s, 4H), 3.16 - 3.01 (m, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.47 (s, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.76 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.23 (s, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{51}N_5O_5$ ([M+H]$^+$)m/z: 766.4; found 766.4.

[0706] **실시예7. 3-(5-(7-((1-(4-((3*R*, 4*S*)-7-히드록실-3-페닐트립토판-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

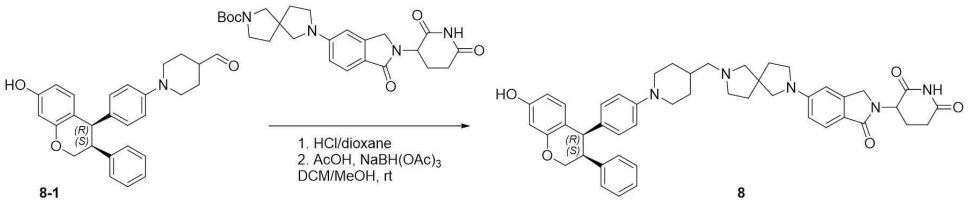


7-1 7

[0707]

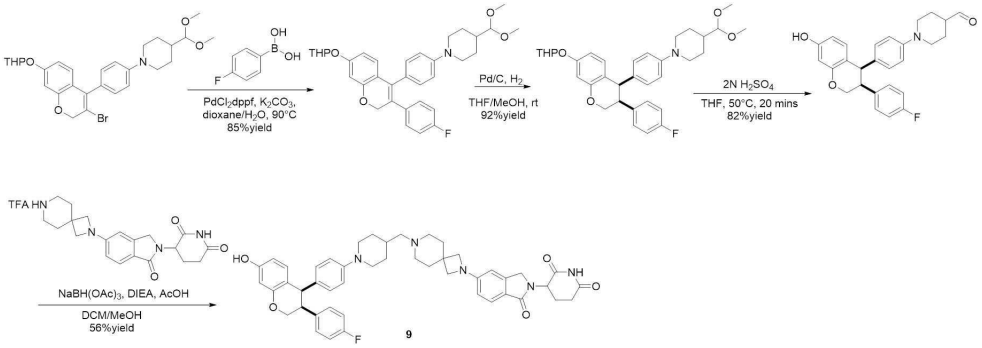
[0708] 원료7-1은 문헌방법(US10800770)을 사용하여 제조되었다. 실시예5와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 3H), 6.78 - 6.73 (m, 2H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 6.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.31 - 6.23 (m, 2H), 5.03 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 3H), 3.51 (dt, J = 11.5, 6.5 Hz, 5H), 3.22 (d, J = 9.4 Hz, 3H), 2.89 (td, J = 13.1, 12.0, 6.2 Hz, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 2H), 2.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.31 (dd, J = 17.9, 5.6 Hz, 3H), 1.96 (dq, J = 9.8, 5.5 Hz, 3H), 1.76 (q, J = 8.0, 7.5 Hz, 4H), 1.23 (d, J = 3.6 Hz, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{51}N_5O_5$ ([M+H]$^+$)m/z: 766.4; found 766.4.

[0709] **실시예8. 3-(5-(7-((1-(4-((3*S*, 4*R*)-7-히드록실-3-페닐트립토판-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[0710] 

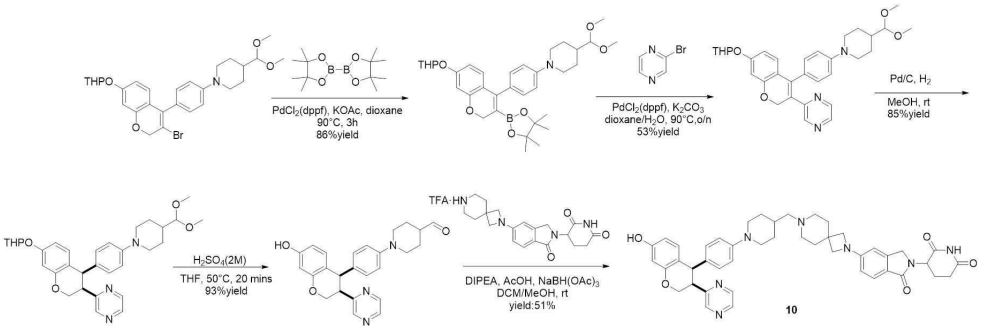
[0711] 원료8-1은 문헌방법을 사용하여 제조되었다. 실시예5와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 - 10.66 (m, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 3H), 6.77 - 6.72 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 9.3 Hz, 4H), 6.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.31 - 6.24 (m, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 3H), 3.51 (dt, *J* = 11.8, 6.6 Hz, 5H), 3.22 (d, *J* = 9.5 Hz, 3H), 2.98 - 2.78 (m, 2H), 2.59 (td, *J* = 16.3, 6.0 Hz, 4H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.34 (dd, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 3H), 1.75 (q, *J* = 6.6 Hz, 4H), 1.23 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{51}N_5O_5$ ([M+H]$^+$)m/*z*: 766.4; found 766.4.

[0712] **실시예9. 3-(5-(7-((1-(4-(시스-3-(4-플루오로페닐)-7-히드록실트립토판-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[0713] 

[0714] 실시예5와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (dd, *J* = 8.5, 5.6 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 6.53 - 6.45 (m, 2H), 6.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.34 - 6.21 (m, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 2H), 4.22 - 4.12 (m, 3H), 3.70 (d, *J* = 13.5 Hz, 4H), 3.64 - 3.52 (m, 4H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 3.05 - 2.84 (m, 4H), 2.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 3H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 1.98 (td, *J* = 15.0, 6.7 Hz, 5H), 1.78 (s, 3H), 1.25 - 1.24 (m, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{50}FN_5O_5$ ([M+H]$^+$)m/*z*: 784.4; found 784.4.

[0715] **실시예10. 3-(5-(7-((1-(4-(시스-7-히드록실-3-(피라진-2-일)피란-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[0716] 

[0717] 제1 단계: 4-(디메톡시메틸)-1-(4-(7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2H-톨루엔-4-일)페닐)피페리딘의 합성

[0718] 1-(4-(3-브로모-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2H-메틸렌-4-일)페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘(543mg, 1.00mmol), 비스(피나콜라토)디보론(381mg, 1.50mmol), $PdCl_2$(dppf)(73mg, 0.1mmol), 아세트산칼륨(294mg, 3.00mmol)을 1,4-디옥산(15mL)에 첨가하고, 체계를 질소 분위기로 치환하고, 90℃에서 3h 동안 반응시킨다. 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하여 퀜칭하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 508mg의 생성물을 얻었고, 수율은 86%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{34}H_{46}BNO_7$ ($[M+H]^+$)m/z: 592.3; found 592.4.

[0719] 제2 단계: 2-(4-(4-(4-(4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일)페닐)-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2H-아미노-3-일)피라진의 합성

[0720] 4-(디메톡시메틸)-1-(4-(7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2H-톨루엔-4-일)페닐)피페리딘(300mg, 0.51mmol), 2-브로모피라진(105mg, 0.66mmol), $PdCl_2$(dppf)(37mg, 0.05mmol), K_2CO_3 (211mg, 1.53mmol)을 1,4-디옥산/H_2O(15mL/4mL) 혼합 용매에 첨가하고, 체계를 질소 분위기로 치환하고, 90℃에서 밤새 반응시킨다. 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하여 퀜칭하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 147mg의 생성물을 얻었고, 수율은 53%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{32}H_{37}N_3O_5$ ($[M+H]^+$)m/z: 544.3; found 544.2이다.

[0721] 제3 단계: 2-(시스-4-(4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일)페닐)-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)피란-3-일)피라진의 합성

[0722] 2-(4-(4-(4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일)페닐)-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2H-아미노-3-일)피라진(147g, 0.27mmol)을 THF(10mL) 및 MeOH(10mL)의 혼합 용매에 용해시키고, Pd/C(20mg)을 첨가하고, H_2분위기로 3회 치환하고, 실온에서 밤새 교반하고, LCMS를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 규조토로 여과하여 팔라듐탄소를 제거하고, 농축한 후 컬럼크로마토그래피를 통해 분리하여 125mg의 생성물을 얻었고, 수율은 85%이다.

[0723] 제4 단계: 1-(4-(시스-7-히드록실-3-(피라진-2-일)피란-4-일)페닐)피페리딘-4-카발데히드의 합성

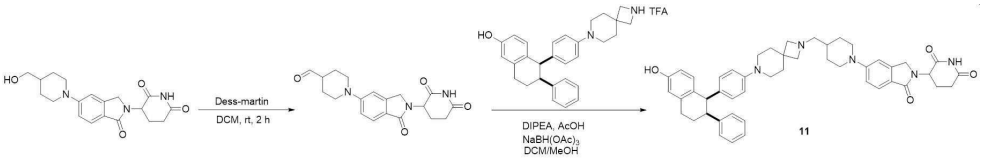
[0724] 2-(시스-4-(4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일)페닐)-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)피란-3-일)피라진(125mg, 0.23mmol)을 THF(15mL)에 용해시키고, 2M의 H_2SO_4(5mL)을 첨가하고, 50℃로 승온시켜 20 mins 동안 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 얼음 욕조에서 포화 중탄산나트륨으로 알칼리성으로 조절하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 건조 및 농축하여, 88mg의 생성물을 얻었고, 수율은 93%이다.

[0725] 제5 단계: 3-(5-(7-((1-(4-(시스-7-히드록실-3-(피라진-2-일)피란-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

[0726] 3-(1-옥소-5-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 트리플루오로아세테이트(38mg, 0.08mmol)를 디클로로메탄/메탄올(5mL, 10:1)에 용해시키고, DIPEA(37mg, 0.29mmol)을 첨가하고, 10mins 동안 교반한 후, 1-(4-(시스-7-히드록실-3-(피라진-2-일)피란-4-일)페닐)피페리딘-4-카발데히드(30mg, 0.07mmol)을 첨가하고, 빙초산(18mg, 0.3mmol)을 첨가하고, 35℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(46mg, 0.2mmol)를 첨가하고, 밤새 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응을 퀜칭한다. 디클로로메탄으로 추출하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 28mg의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었고, 수율은 51%이다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.53 - 6.43 (m, 2H), 6.39 - 6.26 (m, 4H), 5.03 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 3H), 4.33 - 4.14 (m, 2H), 3.80 (dt, J = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.55 - 3.47 (m, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.57 (dd, J = 17.5, 4.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.41 - 2.22 (m, 4H), 2.15 (d, J = 24.0 Hz, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.83 - 1.65 (m, 6H), 1.59 (s, 1H), 1.22 (s, 1H), 1.15 - 1.05 (m, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{45}H_{49}N_7O_5$ ($[M+H]^+$)m/z: 768.4; found 768.3.

[0727] **실시예11. 3-(5-(4-(7-(4-(시스-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피**

로[3.5]노난-2-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0728] 

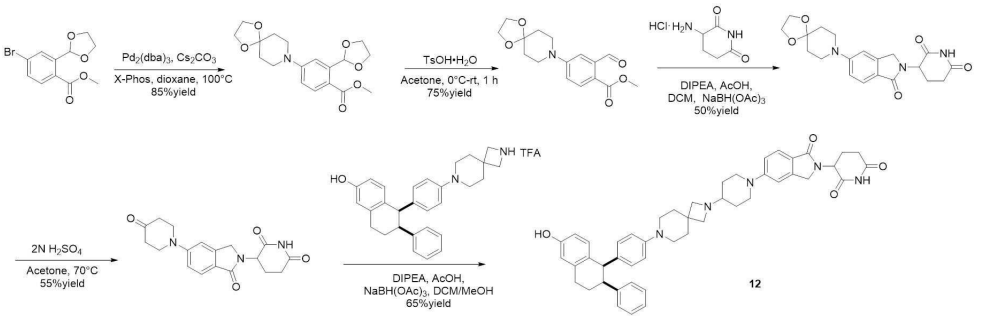
[0729] 제1 단계: 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카발데히드의 합성

[0730] 3-(5-(4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(150mg, 0.42mmol)을 DCM(40mL)에 용해시키고, 0℃에서 Dess-martin(356mg, 0.84mmol)를 첨가하고, 실온에서 2h 동안 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링한다. 반응 체계를 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하여 퀜칭하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 건조 및 농축하여, prep-TLC를 통해 정제하여60mg의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었다. 수율은 40%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{19}H_{21}N_3O_4$ ($[M+H]^+$)m/z: 356.2; found 356.1.

[0731] 제2 단계: 3-(5-(4-(7-(4-(시스-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

[0732] 시스-5-(4-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)페닐)-6-페닐-56,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-올 트리플루오로아세테이트(30mg, 0.07mmol)을 DCM/MeOH(5mL/1mL)에 용해시키고, DIPEA(27mg, 0.2mmol)을 첨가하고, 5mins 동안 교반한 후, 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌-5-일)피페리딘-4-카발데히드(25mg, 0.07mmol), AcOH(27mg, 0.2mmol)를 첨가하고, 실온에서 30mins 동안 반응시킨 후, $NaBH(OAc)_3$(45mg, 0.2mmol)를 첨가하고, 밤새 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 13mg의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었고, 수율은 25%이다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 - 6.78 (m, 2H), 6.73 - 6.58 (m, 3H), 6.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.47 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.92 (s, 8H), 2.77 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.33 (t, J = 1.9 Hz, 2H), 2.09 (dd, J = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 16.6, 9.9 Hz, 3H), 1.70 (s, 6H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 1.22 (s, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{48}H_{53}N_5O_4$ ($[M+H]^+$)m/z: 764.4; found 764.3.

[0733] **실시예12. 3-(5-(4-(4-(시스-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-2,6-디온**

[0734] 

[0735] 제1 단계: 메틸2-(1,3-디옥솔란-2-일)-4-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)벤조에이트의 합성

[0736] 반응 플라스크에 메틸4-브로모-2-(1,3-디옥솔란-2-일)벤조에이트(1.0g, 3.5mmol), 1,4-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸(553mg, 3.86mmol), $Pd_2(dba)_3$(320mg, 0.35mmol), X-Phos(333mg, 0.70mmol), 탄산세슘(2.29g, 7.02mmol) 및 디옥산(30mL)를 첨가하고, 체계를 질소 분위기로 치환하고, 100℃에서 밤새 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 실온으로 냉각시킨 후, 규조토로 여과하고, 여과액을 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 1.04g의 생성물을 얻었고, 수율은 85%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{18}H_{23}NO_6$

([M+H]$^+$)m/z: 350.2; found 350.1.

[0737] 제2 단계: 메틸2-포르밀4-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)벤조에이트의 합성

[0738] 메틸2-(1,3-디옥솔란-2-일)-4-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)벤조에이트(1g, 2.87mmol)를 아세톤(15mL)에 용해시키고, 얼음 욕조에서 p-톨루엔술폰산 일수화물(654mg, 3.44mmol)을 첨가하고, 실온에서 1.5 h 동안 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링한다. 물을 첨가하여 퀜칭하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 656mg의 생성물을 얻었고, 수율은 75%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{16}H_{19}NO_5$ ([M+H]$^+$)m/z: 306.1; found 306.0.

[0739] 제3 단계: 3-(1-옥소-5-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

[0740] 3-아미노피페리딘-2,6-디온(388mg, 2.36mmol)을 1구 플라스크에 첨가하고, DCM(20mL)을 첨가하고, DIPEA(507mg, 3.92mmol)을 적가하고, 10분 동안 교반한 후 메틸2-포르밀-4-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)벤조에이트(600mg, 1.96mmol) 및 AcOH(1.18g, 19.6mmol)을 첨가하고, 35℃에서 6 h 동안 반응시킨다. 실온으로 냉각시킨 후, $NaBH(OAc)_3$(2.49g, 11.76mmol)을 첨가하고, 밤새 반응시킨다. 반응이 완료되면 물을 첨가하여 퀜칭하고, DCM으로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 377mg의 생성물을 얻었고, 수율은 50%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{20}H_{23}N_3O_5$ ([M+H]$^+$)m/z: 386.2; found 386.1.

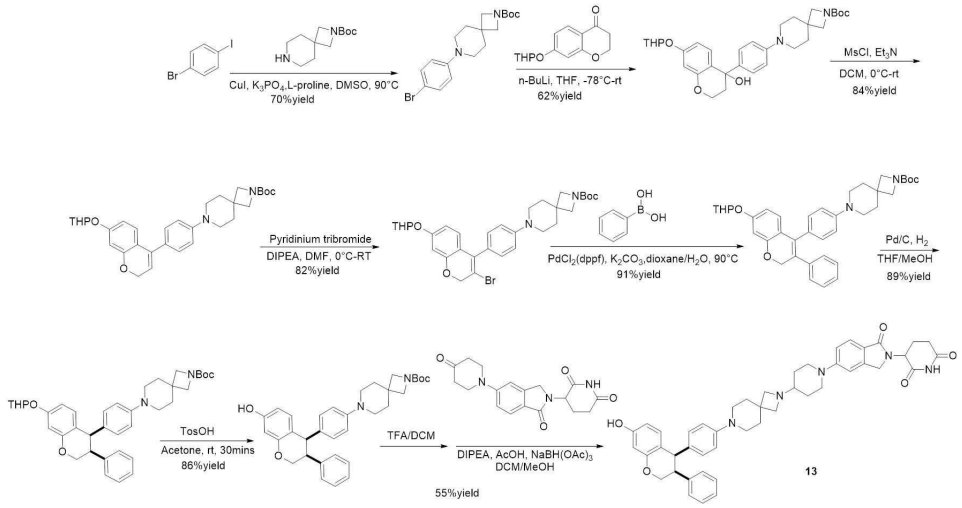
[0741] 제4 단계: 3-(1-옥소-5-(4-옥소피페리딘-1-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

[0742] 3-(1-옥소-5-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(150mg, 0.39mmol)을 THF(10mL)에 용해시키고, 2M의 H_2SO_4(3mL)을 첨가하고, 50℃로 승온시켜 20 mins 동안 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 얼음 욕조에서 포화 중탄산나트륨으로 알칼리성으로 조절하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 건조 및 농축하고 prep-TLC를 통해 분리 정제하여 73mg의 생성물을 얻었고, 수율은 55%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{18}H_{19}N_3O_4$ ([M+H]$^+$)m/z: 342.1; found 342.0.

[0743] 제5 단계: 3-(5-(4-(4-(시스-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-2,6-디온의 합성

[0744] 시스-5-(4-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)페닐)-6-페닐-56,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-올 트리플루오로아세테이트(30mg, 0.07mmol)을 디클로로메탄/메탄올(2mL, 10:1)에 용해시키고, DIPEA(27mg, 0.2mmol)을 첨가하고, 5mins 동안 교반한 후, 3-(1-옥소-5-(4-옥소피페리딘-1-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(24mg, 0.07mmol), AcOH(27mg, 0.2mmol)을 첨가하고, 실온에서 30mins 동안 반응시킨 후, $NaBH(OAc)_3$(45mg, 0.2mmol)을 첨가하고, 밤새 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 건조 및 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 34mg의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었고, 수율은 65%이다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 3H), 7.03 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.89 - 6.78 (m, 2H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 6.57 - 6.42 (m, 3H), 6.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.04 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.10 (m, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.26 (s, 1H), 2.92 (s, 10H), 2.75 - 2.55 (m, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 2H), 2.19 - 1.86 (m, 5H), 1.69 (s, 6H), 1.22 (s, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{51}N_5O_4$ ([M+H]$^+$)m/z: 750.4; found 750.3.

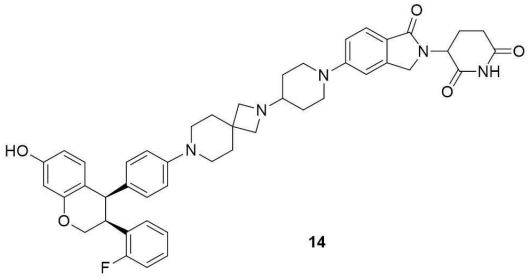
[0745] **실시예13. 3-(5-(4-(7-(4-(시스-7-히드록실-3-페닐트립토판-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-2,6-디온**



[0746]

[0747] 실시예5와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (p, *J* = 3.6 Hz, 3H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (dd, *J* = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.32 - 6.24 (m, 2H), 5.04 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 4.23 - 4.12 (m, 3H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.53 - 3.48 (m, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 10H), 2.58 (ddd, *J* = 17.1, 4.2, 2.3 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 13.2, 8.6 Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 1.98 - 1.93 (m, 1H), 1.70 (q, *J* = 5.9, 5.1 Hz, 6H), 1.22 (s, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{46}H_{49}N_5O_5$ ([M+H]$^+$)m/*z*: 752.4; found 752.3.

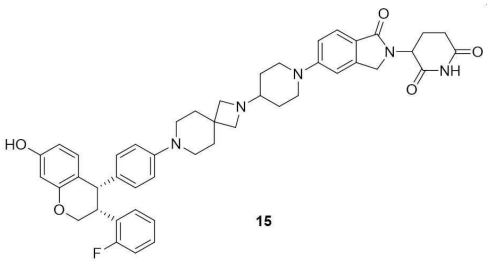
[0748] **실시예14. 3-(5-(4-(7-(4-((3*S*, 4*R*)-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-2,6-디온**



[0749]

[0750] 실시예5와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (tdd, *J* = 7.4, 5.4, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (ddd, *J* = 9.9, 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.88 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.46 - 6.34 (m, 3H), 6.34 - 6.24 (m, 2H), 5.04 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 2H), 4.24 - 4.13 (m, 3H), 3.71 (td, *J* = 8.7, 8.2, 5.0 Hz, 4H), 3.00 - 2.86 (m, 10H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.37 (td, *J* = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 2.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.69 (q, *J* = 7.3, 4.9 Hz, 6H), 1.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{46}H_{48}FN_5O_5$ ([M+H]$^+$)m/*z*: 770.4; found 770.2.

[0751] **실시예15. 3-(5-(4-(7-(4-((3*R*, 4*S*)-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시피란-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-2,6-디온**

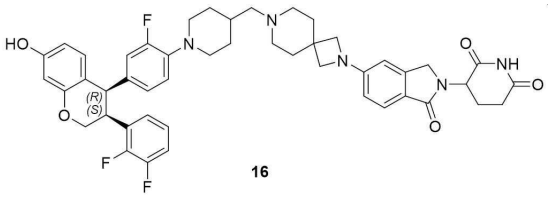


15

[0752]

[0753] 실시예5와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.41 (td, J = 8.5, 8.0, 6.1 Hz, 3H), 6.32 - 6.27 (m, 2H), 5.04 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 4.23 - 4.16 (m, 3H), 3.90 - 3.57 (m, 4H), 2.98 - 2.89 (m, 10H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.37 (td, J = 13.0, 4.3 Hz, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 1.99 - 1.93 (m, 1H), 1.69 (dd, J = 7.3, 3.9 Hz, 6H), 1.21 (d, J = 7.5 Hz, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{46}H_{48}FN_5O_5$ ($[M+H]^+$)m/z: 770.4; found 770.2.

[0754] **실시예16. 3-(5-(7-((1-(4-((3*S*, 4*R*)-3-(2,3-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

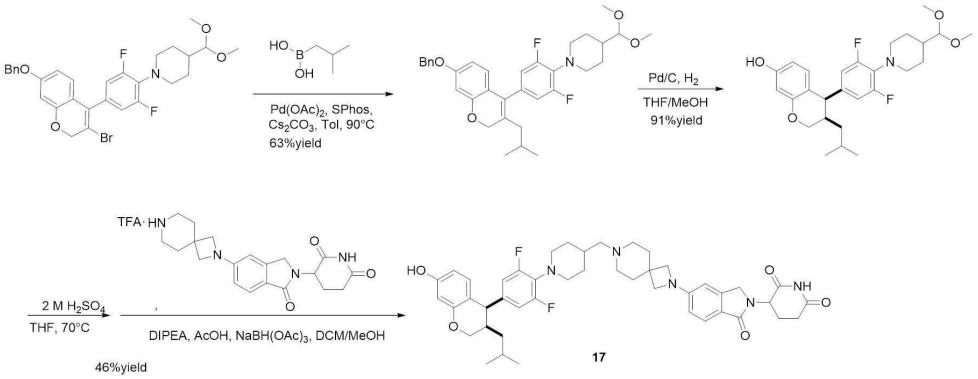


16

[0755]

[0756] 실시예5와 유사한 방법을 사용하여 라세미 시스-3-(2,3-디플루오로페닐)-4-(4-(4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)크로만-7-올을 제조한 후, 키랄SFC를 통해 분리하여, 제2 조성을 수집하여 252mg의 생성물 (3S,4R)-3-(2,3-디플루오로페닐)-4-(4-(4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)크로만-7-올을 얻었고, 수율은 47%이다. 키랄 컬럼: CHIRALPAK AY (30*250mm 10μm)(Daicel), 유동상: A=CO_2, Co-Solvent B= EtOH (25%). 실시예5와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (dtd, J = 9.7, 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.95 (dtt, J = 9.7, 5.4, 2.1 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.53 - 6.44 (m, 2H), 6.40 - 6.22 (m, 5H), 5.03 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.30 (ddt, J = 26.5, 12.7, 7.1 Hz, 4H), 4.16 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.78 (ddd, J = 11.0, 5.5, 3.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.21 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 3H), 2.43 - 2.17 (m, 5H), 2.12 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 6H), 1.59 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.22 - 1.14 (m, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{48}F_3N_5O_5$ ($[M+H]^+$)m/z: 820.4; found 820.2.

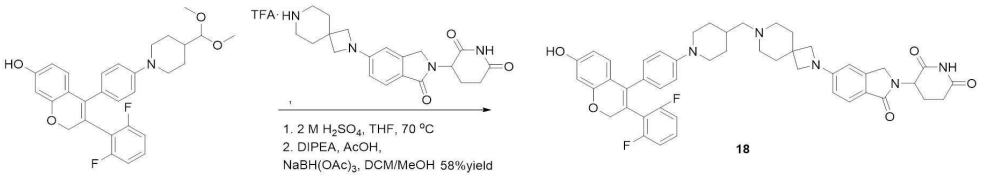
[0757] **실시예17. 3-(5-(7-((1-(2,6-디플루오로-4-(시스-7-히드록실-3-이소부틸크롬-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**



[0758]

[0759] 화합물 실시예5와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.70 - 6.58 (m, 3H), 6.52 - 6.43 (m, 2H), 6.24 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.03 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.13 (m, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 3.74 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.12 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.02 - 2.86 (m, 3H), 2.57 (dd, J = 17.8, 4.3 Hz, 1H), 2.42 - 2.26 (m, 4H), 2.14 (tt, J = 11.9, 7.8 Hz, 4H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.77 - 1.59 (m, 8H), 1.22 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 1.17 (dd, J = 9.1, 5.2 Hz, 2H), 0.83 (dd, J = 6.5, 3.9 Hz, 6H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{45}H_{53}F_2N_5O_5$ ([M+H]$^+$)m/z: 782.4; found 782.2.

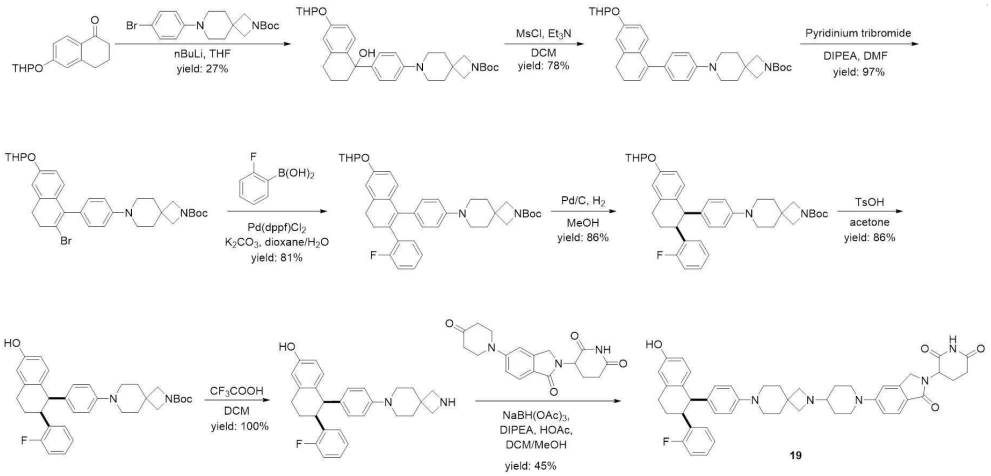
[0760] **실시예18. 3-(5-(7-((1-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록실-2H-크로멘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**



[0761]

[0762] 실시예5와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (tt, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 6.97 (q, J = 8.0, 6.7 Hz, 2H), 6.88 - 6.72 (m, 4H), 6.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.53 - 6.43 (m, 2H), 6.38 - 6.29 (m, 2H), 5.03 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.33 - 4.14 (m, 2H), 3.65 (d, J = 11.1 Hz, 7H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 3H), 2.40 - 2.23 (m, 4H), 2.15 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.97 - 1.92 (m, 1H), 1.85 - 1.54 (m, 7H), 1.21 (d, J = 4.4 Hz, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{47}F_2N_5O_5$ ([M+H]$^+$)m/z: 800.3; found 799.9.

[0763] **실시예19. 3-(5-(4-(7-(4-(시스-2-(2-플루오로페닐)-6-히드록실-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**



[0764]

[0765] 제1 단계: tert-부틸7-(4-(1-히드록실-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트의 합성

[0766] 질소 분위기하에서, tert-부틸7-(4-브로모페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(2g, 5.4mmol)을 건조된 THF(40mL)에 용해시키고, 온도를 -70℃ 이하로 낮추고, n-부틸리튬(4.8mL, 2.5M, 12.3mmol)를 천천히 첨가하고, 전체 적가 과정에서 반응 체계 온도를 -70℃ 이하로 유지한다. 첨가 완료 후, 온도를 유지하여 1시간 동안 반응시키고, 건조된 THF(40mL)에 용해된 6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,4-디히드로나프탈렌-1(*2H*)-온(1.2g, 4.9mmol)을 체계에 천천히 적가하고, 전체 적가 과정에서 반응 체계 온도를 -70℃ 이하로 유지한다. 온도를 유지하여 1시간 동안 반응시키고, 반응 체계를 점차 -40℃ 정도로 승온시키고, TLC를 통해 원료6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,4-디히드로나프탈렌-1(*2H*)-온이 완전히 반응할 때까지 모니터링한다. 포화 염화암모늄을 첨가하여 반응을 퀜칭하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 713mg의 생성물을 얻었다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{33}H_{44}N_2O_5$([M+H]$^+$)m/z: 549.3; found 549.2. 수율은 27%이다.

[0767] 제2 단계: tert-부틸7-(4-(6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,4-디히드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트의 합성

[0768] tert-부틸7-(4-(1-히드록실-6-((테트라하이드로*2H*-피란-2-일)옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(713mg, 1.3mmol)를 디클로로메탄(15mL)에 용해시키고, 트리에틸아민(394mg, 3.9mmol)을 첨가하고, 얼음 욕조에서 메탄술포닐 클로라이드(0.2mL, 2.6mmol)를 첨가하고, 첨가 완료 후 실온으로 승온시켜, 2시간 동안 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 물을 첨가하여 반응을 퀜칭하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 건조 및 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 539mg의 생성물을 얻었다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{33}H_{42}N_2O_4$([M+H]$^+$)m/z: 531.3; found 531.2. 수율은 78%이다.

[0769] 제3 단계: tert-부틸7-(4-(2-브로모-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트의 합성

[0770] tert-부틸7-(4-(6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,4-디히드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(539mg, 1.0mmol)를 DMF(10mL)에 용해시키고, DIPEA(0.33mL, 2mmol)을 첨가하고, 얼음 욕조에서 피리디늄 트리브로마이드(384mg, 1.2mmol)을 나누어 첨가하고, 첨가 완료 후, 실온으로 승온시켜 밤새 교반하고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 물을 첨가하여 반응을 퀜칭하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 건조 및 농축하여, 석유 에테르/에틸아세테이트(3:1)로 컬럼크로마토그래피를 통해 598mg의 생성물을 얻었다. 수율은 97%이다.

[0771] 제4 단계: tert-부틸7-(4-(2-(2-플루오로페닐)-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트의 합성

[0772] 반응 플라스크에 tert-부틸7-(4-(2-브로모-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(598mg, 0.98mmol), 2-플루오로페닐보론산(165mg, 1.26mmol), Pd(dppf)Cl_2(72mg, 0.098mmol), 탄산칼륨(270mg, 1.96mmol) 및 용매 디옥산/물(20mL/5mL)를 첨가하고, 체계를 질소 분위기로 치환하고, 90℃에서 밤새 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 실온으로 냉각시킨 후, 규조토로 여과하고, 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 498mg의 생성물을 얻었다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{39}H_{45}FN_2O_4$([M+H]$^+$)m/z: 625.3; found 625.3. 수율은 81%이다.

[0773] 제5 단계: tert-부틸7-(4-(시스-2-(2-플루오로페닐)-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트의 합성

[0774] tert-부틸7-(4-(2-(2-플루오로페닐)-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(498mg, 0.8mmol)를 THF(15mL)에 용해시키고, 메탄올(15mL), 10%의 팔라듐탄소(50mg, 10%wt)를 첨가하고, 체계를 수소 분위기로 치환하고, 실온에서 밤새 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링한다. 규조토로 여과하여 팔라듐탄소를 제거하고, 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 429mg의 생성물을 얻었다. 수율은 86%이다.

[0775] 제6 단계: tert-부틸7-(4-(시스-2-(2-플루오로페닐)-6-히드록실-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-

2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트의 합성

[0776] tert-부틸7-(4-(시스-2-(2-플루오로페닐)-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트를 아세톤(20mL)에 용해시키고, p-톨루엔술폰산 일수화물(156mg, 0.82mmol)을 첨가하고, 첨가 완료 후, 실온에서 0.5h ~ 1.5h 동안 교반하고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 물을 첨가하여 반응을 퀜칭하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 건조 및 농축하여 석유 에테르/에틸아세테이트(5:1)로 컬럼크로마토그래피를 통해 320mg의 생성물을 얻었다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{34}H_{39}FN_2O_3$([M+H]$^+$)m/z: 543.3; found 543.2. 수율은 86%이다.

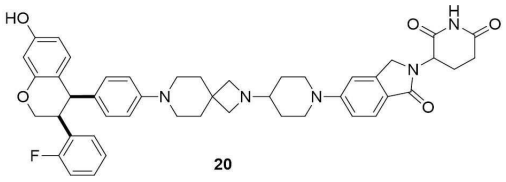
[0777] 제7 단계: 시스-5-(4-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)페닐)-6-(2-플루오로페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-올의 합성

[0778] tert-부틸7-(4-(시스-2-(2-플루오로페닐)-6-히드록실-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(55mg, 0.1mmol)를 디클로로메탄(4mL)에 용해시키고, 얼음 욕조에서 트리플루오로아세트산(1mL)을 첨가하고, 실온에서 1h 정도 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링한다. 얼음 욕조에서, 포화 중탄산나트륨으로 반응 체계의 PH를 약 8로 조절하고, 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 추출하고, 농축하여 조생성물인 50mg의 생성물을 얻었다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{29}H_{31}FN_2O$([M+H]$^+$)m/z: 443.2; found 443.1. 수율은 100%이다.

[0779] 제8 단계: 3-(5-(4-(7-(4-(시스-2-(2-플루오로페닐)-6-히드록실-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

[0780] 조생성물인 시스-5-(4-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)페닐)-6-(2-플루오로페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-올(50mg, 0.1mmol) 및 3-(1-옥소-5-(4-옥소피페리딘-1-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(45mg, 0.1mmol)을 디클로로메탄/메탄올(5mL, 4:1)에 용해시키고, 빙초산(20mg, 0.3mmol)을 첨가하고, 35℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(70mg, 0.3mmol)를 첨가하고, 밤새 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응을 퀜칭한다. 디클로로메탄으로 추출하고, 건조 및 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 39mg의 생성물을 얻었고, 두 단계 전체 수율은 45%이다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (td, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.48 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.41 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.04 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 3.72 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.55 - 3.51 (m, 1H), 2.93 (d, J = 6.6 Hz, 12H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 2.23 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.11 (tt, J = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.68 (s, 7H), 1.23 (s, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{50}FN_5O_4$([M+H]$^+$)m/z: 768.4; found 768.3.

[0781] **실시예20. 3-(5-(4-(7-(4-(시스-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[0782] 

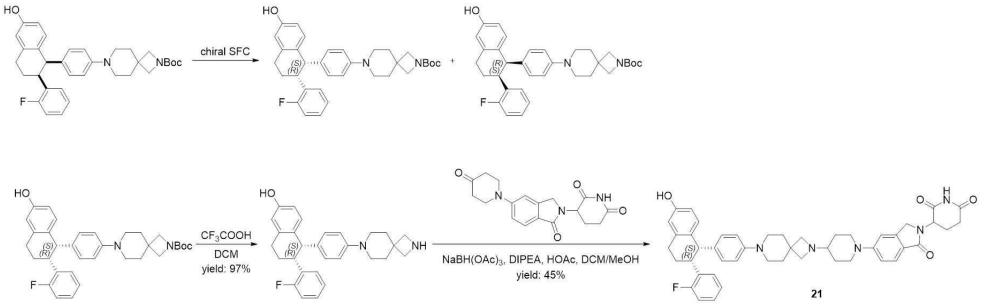
20

[0783] 실시예19와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 6.89 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.40 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 6.32 - 6.27 (m, 2H), 5.04 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 4.20 (q, J = 12.0, 10.5 Hz, 3H), 3.72 (s, 4H), 2.95 (d, J = 6.7 Hz, 10H), 2.60 (s, 1H), 2.34 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.24 - 1.22 (m, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for

$C_{46}H_{48}FN_5O_5$([M+H]$^+$)m/z: 770.3; found 770.2.

[0784] **실시예21.**

3-(5-(4-(7-(4-((1*S*,2*R*)-2-(2-플루오로페닐)-6-히드록실-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0785] 

[0786] 제1 단계: tert-부틸7-(4-((1*S*,2*R*)-2-(2-플루오로페닐)-6-히드록실-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트의 합성

[0787] 키랄SFC를 통해 라세미 tert-부틸7-(4-(시스-2-(2-플루오로페닐)-6-히드록실-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(276mg, 0.51mmol)를 분리하여 2개의 조성을 얻었다. 여기서, 제1 조성은 tert-부틸7-(4-((1*S*,2*R*)-2-(2-플루오로페닐)-6-히드록실-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(129mg, 0.24mmol)이고, 수율은 47%이며, 제2 조성은 tert-부틸7-(4-((1*R*,2*S*)-2-(2-플루오로페닐)-6-히드록실-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(137mg, 0.25mmol)이고, 수율은 50%이다. 컬럼: CHIRALPAK AD (30*250mm 5μm)(Daicel), 유동상: A=CO_2, 공용매B=MeOH/ACN=1/1=40%, 해당 경로는 제1 조성인 tert-부틸7-(4-((1*S*,2*R*)-2-(2-플루오로페닐)-6-히드록실-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트를 선택하여 하기 반응을 진행한다.

[0788] 제2 단계: (5*S*,6*R*)-5-(4-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)페닐)-6-(2-플루오로페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-올의 합성

[0789] tert-부틸7-(4-((1*S*,2*R*)-2-(2-플루오로페닐)-6-히드록실-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(129mg, 0.29mmol)를 DCM(6mL)에 용해시키고, 얼음 욕조에서 트리플루오로아세트산(1.5mL)을 첨가하고, 실온에서 1h 정도 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링한다. 얼음 욕조에서, 포화 중탄산나트륨으로 반응 체계의 PH를 약 8로 조절하고, 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 추출하고, 농축하여 조생성물인 105mg의 생성물을 얻었다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{29}H_{31}FN_2O$([M+H]$^+$)m/z: 443.2; found 443.1. 수율은 97%이다.

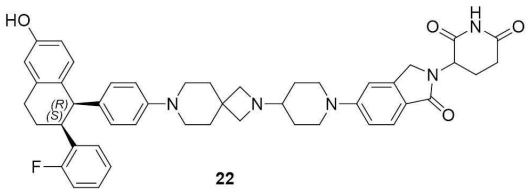
[0790] 제3 단계: 3-(5-(4-(7-(4-((1*S*,2*R*)-2-(2-플루오로페닐)-6-히드록실-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

[0791] 조생성물인 (5*S*,6*R*)-5-(4-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)페닐)-6-(2-플루오로페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-올(31mg, 0.07mmol) 및 3-(1-옥소-5-(4-옥소피페리딘-1-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(29mg, 0.08mmol)을 디클로로메탄/메탄올(5mL, 4:1)에 용해시키고, 빙초산(20mg, 0.3mmol)을 첨가하고, 35℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(70mg, 0.3mmol)을 첨가하여, 밤새 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응을 퀜칭한다. 디클로로메탄으로 추출하고, 건조 및 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 26mg의 생성물을 얻었고, 수율은 45%이다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.09 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (td, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.48 (dd, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.44 - 6.38 (m, 1H), 6.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.04 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H),

4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.73 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.53 (dd, *J* = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 10.8 Hz, 12H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 1H), 1.97 (ddd, *J* = 20.9, 15.4, 8.5 Hz, 2H), 1.71 - 1.66 (m, 7H), 1.23 (s, 2H).LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{50}FN_5O_4$([M+H]$^+$)m/*z*: 768.3; found 768.3.

[0792] **실시예22.**

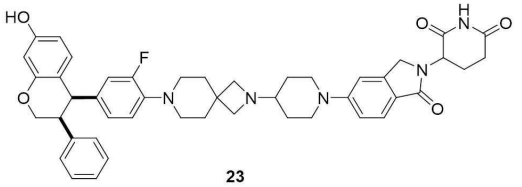
3-(5-(4-(7-(4-((1*R*,2*S*)-2-(2-플루오로페닐)-6-히드록실-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[0793] **22**

[0794] 제2 조성인 tert-부틸7-(4-((1*R*,2*S*)-2-(2-플루오로페닐)-6-히드록실-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트를 사용하여 반응을 진행하고, 실시예21와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.10 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.48 (dd, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.41 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.04 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 2H), 3.72 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.52 (dt, *J* = 13.1, 3.7 Hz, 1H), 2.93 (t, *J* = 9.7 Hz, 12H), 2.70 - 2.54 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.68 (s, 7H), 1.23 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{50}FN_5O_4$([M+H]$^+$)m/*z*: 768.3; found 768.3.

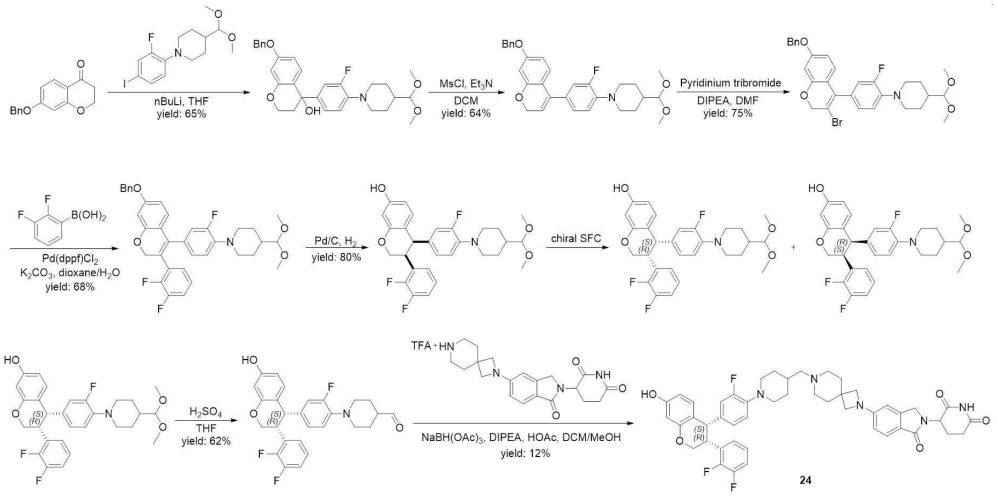
[0795] **실시예23. 3-(5-(4-(7-(4-(시스-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**



[0796] **23**

[0797] 실시예19와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.78 (dd, *J* = 6.6, 3.1 Hz, 2H), 6.69 (dd, *J* = 13.0, 8.6 Hz, 2H), 6.34 - 6.26 (m, 3H), 6.14 (dd, *J* = 14.2, 2.0 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 3H), 3.72 (dd, *J* = 10.9, 6.8 Hz, 2H), 3.55 (dt, *J* = 11.4, 4.6 Hz, 2H), 2.93 (d, *J* = 15.5 Hz, 6H), 2.79 (s, 4H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.74 (t, *J* = 5.6 Hz, 6H), 1.23 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{46}H_{48}FN_5O_5$([M+H]$^+$)m/*z*: 770.3; found 770.2.

[0798] **실시예24. 3-(5-(7-((1-(4-((*3R,4S*)-3-(2,3-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**



[0799]

[0800] 제1 단계: 7-(벤질옥시)-4-(4-(4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)크로만-4-올의 합성

[0801] 질소 분위기하에서, 4-(디메톡시메틸)-1-(2-플루오로-4-요오드페닐)피페리딘(15g, 39.6mmol)을 건조된 THF(90mL)에 용해시키고, 온도를 -70℃ 이하로 낮추고, n-부틸리튬(18.7mL, 2.5m, 46.77mmol)을 천천히 첨가하고, 전체 적가 과정에서 반응 체계 온도를 -70℃ 이하로 유지한다. 첨가 완료 후, 온도를 유지하여 1시간 동안 반응시키고, 건조된 THF(50mL)에 용해된 7-(벤질옥시)크로만-4-온(9.14g, 35.98mmol)을 체계에 천천히 적가하고, 전체 적가 과정에서 반응 체계 온도를 -70℃ 이하로 유지한다. 온도를 유지하여 1시간 동안 반응시키고, 반응 체계를 점차 -40℃ 정도로 승온시키고, TLC를 통해 원료인 7-(벤질옥시)크로만-4-온이 완전히 반응할 때까지 모니터링한다. 포화 염화암모늄을 첨가하여 반응을 퀜칭하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 13g의 생성물을 얻었다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{30}H_{34}FNO_5$([M+H]$^+$)m/z: 508.2; found 508.2. 수율은 65%이다.

[0802] 제2 단계: 1-(4-(7-(벤질옥시)-2*H*-크로멘-4-일)-2-플루오로페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘의 합성

[0803] 7-(벤질옥시)-4-(4-(4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)크로만-4-올(13g, 25.56mmol)을 디클로로메탄(100mL)에 용해시키고, 트리에틸아민(7.77g, 76.9mmol)을 첨가하고, 얼음 욕조에서 메탄술포닐 클로라이드(5.85g, 51.3mmol)를 첨가하고, 첨가 완료 후 실온으로 승온시켜, 2시간 동안 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 물을 첨가하여 반응을 퀜칭하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 건조 및 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 8g의 생성물을 얻었다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{30}H_{32}FNO_4$([M+H]$^+$)m/z: 490.2; found 490.2. 수율은 64%이다.

[0804] 제3 단계: 1-(4-(7-(벤질옥시)-3-브로모-2*H*-크로멘-4-일)-2-플루오로페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘의 합성

[0805] 1-(4-(7-(벤질옥시)-2*H*-크로멘-4-일)-2-플루오로페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘(8g, 16.35mmol)을 DMF(40mL)에 용해시키고, DIPEA(6.33g, 49.08mmol)을 첨가하고, 얼음 욕조에서 피리디늄 트리브로마이드(5.76g, 17.99mmol)를 나누어 첨가하고, 첨가 완료 후, 실온으로 승온시켜 밤새 교반하고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 물을 첨가하여 반응을 퀜칭하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 건조 및 농축하여, 석유 에테르/에틸아세테이트(6:1)로 슬러리화하여 7g의 생성물을 얻었다. 수율은 75%이다.

[0806] 제4 단계: 1-(4-(7-(벤질옥시)-3-(2,3-디플루오로페닐)-2*H*-크로멘-4-일)-2-플루오로페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘의 합성

[0807] 반응 플라스크에 1-(4-(7-(벤질옥시)-3-브로모-2*H*-크로멘-4-일)-2-플루오로페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘(1.0g, 1.76mmol), 2,3-디플루오로페닐보론산(335mg, 2.12mmol), Pd(dppf)Cl_2(130mg, 0.18mmol), 탄산칼륨(488mg, 3.54mmol) 및 디옥산(30mL)을 첨가하고, 체계를 질소 분위기로 치환하고, 80℃에서 밤새 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 실온으로 냉각시킨 후, 규조토로 여과하고, 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 715mg의 생성물을 얻었다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{36}H_{34}F_3NO_4$([M+H]$^+$)m/z: 602.2; found 602.2. 수율은 68%이다.

[0808] 제5 단계: 시스3-(2,3-디플루오로페닐)-4-(4-(4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)크로만-7-올의 합성

[0809] 1-(4-(7-(벤질옥시)-3-(2,3-디플루오로페닐)-*2H*-크로멘-4-일)-2-플루오로페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘(700mg, 1.2mmol)을 THF(2mL)에 용해시키고, 메탄올(20mL)을 첨가하고, 10%의 팔라듐탄소(70mg, 10%)를 첨가하고, 체계를 수소 분위기로 치환하고, 실온에서 밤새 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링한다. 규조토로 여과하여 팔라듐탄소를 제거하고, 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 480mg의 생성물을 얻었다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{29}H_{30}F_3NO_4$([M+H]$^+$)m/z: 514.2; found 514.1. 수율은 80%이다.

[0810] 제6 단계: (*3R,4S*)-3-(2,3-디플루오로페닐)-4-(4-(4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)크로만-7-올의 합성

[0811] 키랄SFC를 통해 라세미 시스3-(2,3-디플루오로페닐)-4-(4-(4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)크로만-7-올(491mg, 0.96mmol)를 분리하여 2개의 조성을 얻었다. 여기서, 제1 조성은 (*3R,4S*)-3-(2,3-디플루오로페닐)-4-(4-(4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)크로만-7-올(239mg, 0.47mmol)이고, 수율은 49%이며, 제2 조성은 (*3S,4R*)-3-(2,3-디플루오로페닐)-4-(4-(4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)크로만-7-올(252mg, 0.49mmol)이고, 수율은 51%이다. 컬럼: CHIRALPAK AY (30*250mm 10μm)(Daicel), 유동상: A=CO_2, 공용매B=EtOH= 25%이고, 해당 경로는 제1 조성인 (*3R,4S*)-3-(2,3-디플루오로페닐)-4-(4-(4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)크로만-7-올을 선택하여 하기 반응을 진행한다.

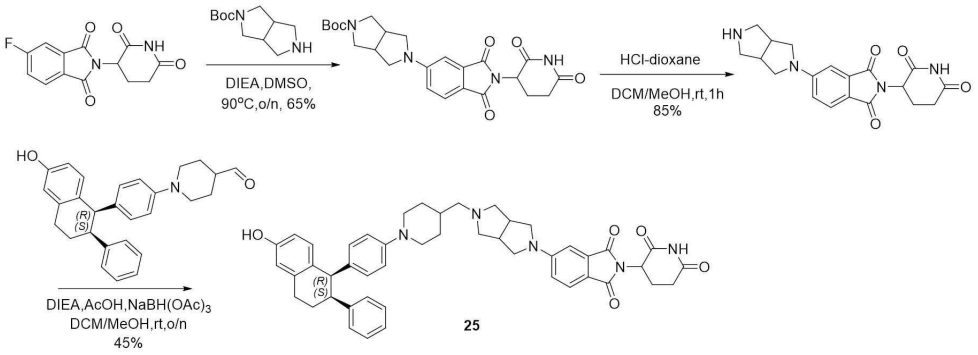
[0812] 제7 단계: 1-(4-((*3R,4S*)-3-(2,3-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-4-카발데히드의 합성

[0813] (*3R,4S*)-3-(2,3-디플루오로페닐)-4-(4-(4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)크로만-7-올(100mg, 0.19mmol)을 THF(9mL)에 용해시키고, 황산(3mL, 2M)을 첨가하고, 70℃에서 30분 동안 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 실온으로 냉각시킨 후, 포화 중탄산나트륨으로 PH를 약 8로 조절하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 98mg의 조생성물을 얻다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{27}H_{24}F_3NO_3$([M+H]$^+$)m/z: 468.1; found 468.1. 다음 단계에 바로 사용한다.

[0814] 제8 단계: 3-(5-(7-((1-(4-((*3R,4S*)-3-(2,3-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

[0815] 3-(1-옥소-5-(피페라진-1-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 염산염(89mg, 0.24mmol)을 디클로로메탄/메탄올(12mL, 5:1)에 용해시키고, DIPEA(84mg, 0.65mmol)을 첨가하고, 실온에서 5min 동안 교반한다. 1-(4-((*3R,4S*)-3-(2,3-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-4-카발데히드(98mg, 0.22mmol)을 첨가하고, 빙초산(40mg, 0.66mmol)을 첨가하고, 35℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(140mg, 0.66mmol)을 첨가하고, 밤새 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응을 퀜칭한다. 디클로로메탄으로 추출하고, 건조 및 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 20mg의 생성물을 얻었다. 수율은 12%이다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.38 (td, *J* = 8.7, 8.2, 4.0 Hz, 2H), 6.35 - 6.29 (m, 2H), 6.26 (dd, *J* = 14.1, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 3H), 4.16 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.21 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.90 (ddd, *J* = 17.9, 13.4, 5.4 Hz, 1H), 2.69 - 2.52 (m, 3H), 2.46 - 2.19 (m, 5H), 2.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.74 (t, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.59 (s, 1H), 1.23 (s, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{48}F_3N_5O_5$ ([M+H]$^+$)m/*z*: 820.3; found 820.3.

[0816] **실시예25: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(5-((1-(4-((1*R*,2*S*)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)헥사하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)이소인돌린-1,3-디온**



[0817]

[0818] 제1 단계: 5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)헥사하이드로피롤[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-카르복실레이트의 합성

[0819] 화합물2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온(552mg, 2.00mmol) 및 tert-부틸헥사하이드로피롤[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-카르복실레이트(530mg, 2.50mmol)를 8mL의 DMSO에 첨가한 다음, DIPEA(516mg, 4.00mmol)를 첨가하고, 90℃에서 밤새 교반한다. 실온으로 냉각시키고, 반응액에 소량의 물을 첨가하고, EA로 3회 추출하고, 유기상을 합치고, 포화 NaCl 용액으로 유기상을 3회 세척하고, 무수황산나트륨을 첨가하여 건조시키고, 회전 건조시켜, 컬럼크로마토그래피를 통해 정제하여 목표 화합물(608mg, 1.30mmol)을 얻었고, 수율은 65%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{24}H_{28}N_4O_6$ (M + H^+)m/z, 469.2; found, 469.2.

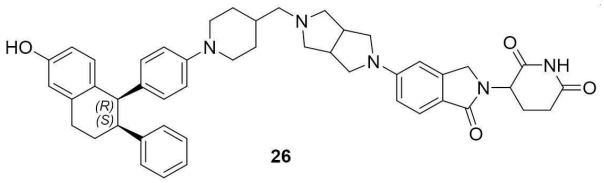
[0820] 제2 단계: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(헥사하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)이소인돌린-1,3-디온의 합성

[0821] 화합물tert-부틸5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)헥사하이드로피롤[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-카르복실레이트(50mg, 0.10mmol)을 4mL의 DCM 및 1mL의 MeOH에 첨가한 다음, 2mL의 4 M염화수소-디옥산 용액을 첨가하고, 실온에서 1h 동안 교반한다. 농축하여 목표 화합물(32mg, 0.08mmol)을 얻었고, 수율은 85%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{19}H_{20}N_4O_4$(M + H^+)m/z, 369.1; found, 369.1.

[0822] 제3 단계: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(5-((1-(4-((1*R*,2*S*)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)헥사하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)이소인돌린-1,3-디온의 합성

[0823] 화합물2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(헥사하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)이소인돌린-1,3-디온(30mg, 0.08mmol), 1-(4-((1*R*,2*S*)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페리딘-4-카발데히드(32mg, 0.08mmol)를 6mL의 DCM 및 2mL의 MeOH에 첨가하고, DIEA(13mg, 0.10mmol), AcOH(13mg, 0.20mmol)을 순차적으로 첨가하고, 실온에서 1h 동안 교반하고, $NaBH(OAc)_3$(65mg, 0.30mmol)을 첨가하고, 실온에서 밤새 반응시킨다. 물을 첨가하고, DCM으로 2회 추출하고, 유기상을 합치고, 포화 NaCl 용액으로 유기상을 세척하고, 무수황산나트륨을 첨가하여 건조시키고, 회전 건조시켜, 컬럼크로마토그래피를 통해 정제하여 목표 화합물(27mg, 0.03mmol)을 얻었고, 수율은 45%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{49}N_5O_5$(M + H^+)m/z, 764.3; found, 764.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.88 - 6.77 (m, 3H), 6.67 - 6.55 (m, 2H), 6.48 (dd, *J* = 12.2, 7.3 Hz, 3H), 6.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.06 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.47 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.25 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 2.99 - 2.80 (m, 5H), 2.56 (t, *J* = 8.9 Hz, 3H), 2.46 (d, *J* = 11.4 Hz, 4H), 2.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.13 -1.95 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.48 (s, 2H).

[0824] **실시예26: 3-(5-(5-((1-(4-((1*R*,2*S*)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1*H*)-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

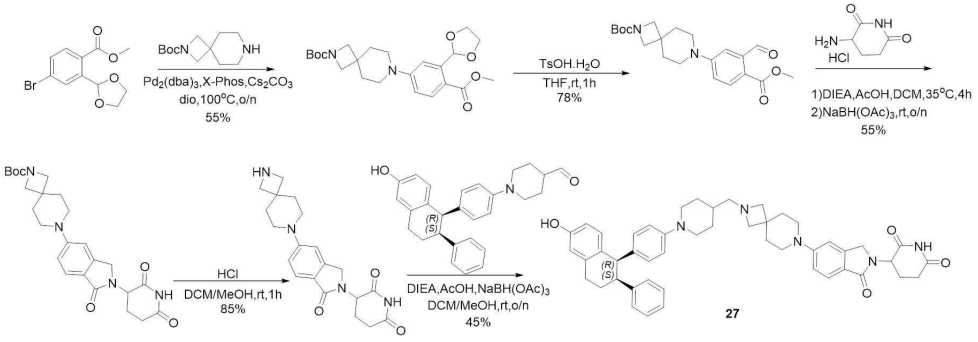


26

[0825]

[0826] 실시예25와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{51}N_5O_4$ (M + H^+)m/z, 750.4; found, 750.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 12.7, 8.7 Hz, 1H), 7.12 (q, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 3H), 6.86 - 6.77 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.65 - 6.56 (m, 2H), 6.54 - 6.42 (m, 3H), 6.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 2H), 3.62 - 3.42 (m, 5H), 3.12 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 2.92 (m , 5H), 2.63 - 2.52 (m, 3H), 2.46 - 2.30 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.70 (m, 3H), 1.50 (s, 2H).

[0827] **실시예27: 3-(5-(2-((1-(4-((1*R*,2*S*)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**



27

[0828]

[0829] 제1 단계: tert-부틸7-(3-(1,3-디옥솔란-2-일)-4-(메톡시카르보닐)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트의 합성

[0830] 화합물tert-부틸2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(700mg, 3.10mmol), 메틸4-브로모-2-(1,3-디옥솔란-2-일)벤조에이트(850mg, 3.00mmol), $Pd_2(dba)_3$(274mg, 0.30mmol), X-Phos(285mg, 0.60mmol), Cs_2CO_3(1950mg, 6.00mmol)을 15mL의 1,4-디옥산에 용해시키고, N_2보호하에서, 100℃에서 밤새 교반한다. 반응액에 물을 첨가하고, EA로 2회 추출하고, 유기상을 합치고, 포화 NaCl 용액으로 유기상을 세척하고, 무수황산나트륨을 첨가하여 건조시키고, 회전 건조시켜, 컬럼크로마토그래피를 통해 정제 및 건조하여 목표 화합물(712mg, 1.65mmol)을 얻었고, 수율은 55%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{23}H_{32}N_2O_6$ (M + H^+)m/z,433.2; found, 433.2.

[0831] 제2 단계: tert-부틸7-(3-포르밀4-(메톡시카르보닐)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트의 합성

[0832] 화합물tert-부틸7-(3-(1,3-디옥솔란-2-일)-4-(메톡시카르보닐)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(712mg, 1.65mmol), TsOH.H_2O(380mg, 2.00mmol)을 10mL의 THF에 용해시키고, 실온에서 1h 동안 교반한다. 반응액에 물을 첨가하고, EA로 2회 추출하고, 유기상을 합치고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 및NaCl 용액으로 유기상을 차례로 세척하고, 무수황산나트륨을 첨가하여 건조시키고, 회전 건조시켜, 컬럼크로마토그래피를 통해 정제 및 건조하여 목표 화합물(499mg, 1.28mmol)을 얻었고, 수율은 78%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{21}H_{28}N_2O_5$(M + H^+)m/z,389.2; found,389.2

[0833] 제3 단계: tert-부틸7-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트의 합성

[0834] 화합물tert-부틸7-(3-포르밀4-(메톡시카르보닐)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(499mg, 1.28mmol), 3-아미노피페리딘-2,6-디온(249mg, 1.53mmol)을 20mL의 DCM에 용해시키고, DIEA(496mg, 3.84mmol), AcOH(768mg, 12.80mmol)을 첨가하고, 35℃에서 4h 동안 교반한다. 실온으로 냉각시키고, 반응액에

$NaBH(OAc)_3$(815mg, 3.84mmol)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반한다. NH_4Cl 용액을 첨가하고, EA로 3회 추출하고, 유기상을 합치고, NaCl 용액으로 유기상을 세척하고, 무수황산나트륨을 첨가하여 건조시키고, 회전 건조시켜, 컬럼크로마토그래피를 통해 정제 및 건조하여 목표 화합물(329mg, 0.70mmol)을 얻었고, 수율은 55 %이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{25}H_{32}N_4O_5$ $(M + H^+)m/z$,469.2; found, 469.2.

[0835] 제4 단계: 3-(1-옥소-5-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

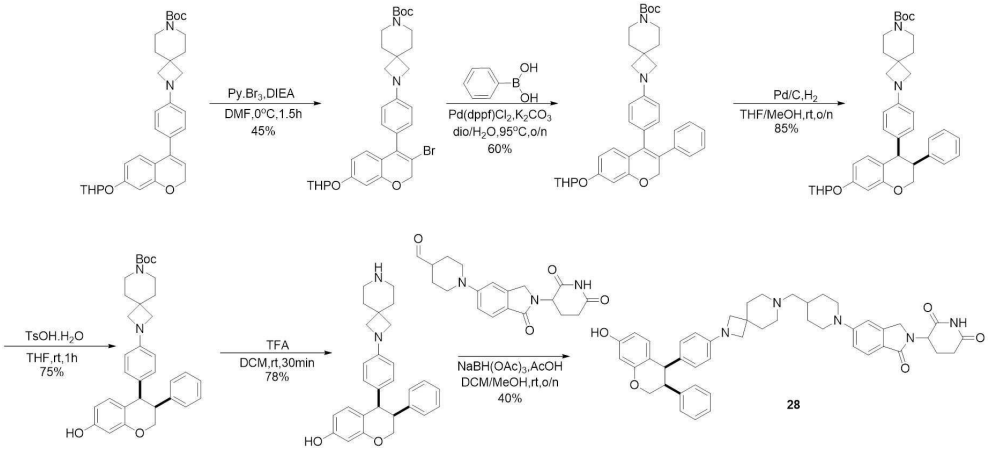
[0836] 실시예11와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{20}H_{24}N_4O_3$ $(M + H^+)m/z$, 369.2; found, 369.2

[0837] 제5 단계: 3-(5-(2-((1-(4-((1*R*,2*S*)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

[0838] 실시예11와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{48}H_{53}N_5O_4$ $(M + H^+)m/z$, 764.4; found, 764.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 - 6.98 (m, 5H), 6.88 - 6.76 (m, 2H), 6.65 - 6.57 (m, 2H), 6.56 - 6.44 (m, 3H), 6.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.22 - 4.05 (m, 2H), 3.69 - 3.48 (m, 7H), 3.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.90 (ddd, *J* = 18.8, 15.1, 5.9 Hz, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.47 - 2.29 (m, 2H), 2.17 - 1.92 (m, 3H), 1.83 (t, *J* = 5.3 Hz, 3H), 1.72 (d, *J* = 11.7 Hz, 3H), 1.56 (s, 1H).

[0839] **실시예28:**

3-(5-(4-((2-(4-)((*3,4*-시스)-7-히드록실-3-페닐크로만-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0840] 

[0841] 제1 단계: tert-부틸2-(4-(3-브로모-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥소)-2*H*-크로멘-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 합성

[0842] 화합물tert-부틸2-(4-(7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2*H*-크로멘-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(266mg, 0.50mmol), DIEA(200mg, 1.50mmol)을 4mL의 DMF에 용해시키고, 얼음 욕조에서 피리디늄 트리브로마이드(239mg, 0.75mmol)을 첨가하고, 얼음 욕조에서 1.5h 동안 교반한다. 물을 첨가하고, EA로 3회 추출하고, 유기상을 합치고, NaCl 용액으로 유기상을 3회 세척하고, 무수황산나트륨을 첨가하여 건조시키고, 회전 건조시켜, 컬럼크로마토그래피를 통해 정제 및 건조하여 목표 화합물(137mg, 0.22mmol)을 얻었고, 수율은 45 %이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{32}H_{39}BrN_2O_5$ $(M + H^+)m/z$,611.2; found, 611.2.

[0843] 제2 단계: tert-부틸2-(4-(3-페닐-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥소)-2*H*-크로멘-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 합성

[0844] 화합물tert-부틸2-(4-(3-브로모-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥소)-2*H*-크로멘-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(136mg, 0.22mmol), 페닐보론산(41mg, 0.33mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(15mg,0.02mmol),

K_2CO_3(82mg,0.60mmol)을 8mL의 1,4-dioxane 및 3mL의 H_2O에 용해시키고, 95℃에서 밤새 교반한다. 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하고, EA로 3회 추출하고, 유기상을 합치고, NaCl 용액으로 유기상을 세척하고, 무수황산나트륨을 첨가하여 건조시키고, 회전 건조시켜, 컬럼크로마토그래피를 통해 정제 및 건조하여 목표 화합물(80mg, 0.13mmol)을 얻었고, 수율은 60%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{38}H_{44}N_2O_5$ (M + H^+)m/z,609.3; found, 609.3.

[0845] 제3 단계: tert-부틸2-(4-((3*S*,4*R*)-3-페닐-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)크로만-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 합성

[0846] 화합물tert-부틸2-(4-(3-페닐-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥소)-2*H*-크로멘-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(80mg, 0.13mmol)를 10mL의 THF및 10mL의 MeOH에 용해시키고, Ar보호하에서 20mg의 Pd/C을 첨가하고, 수소 환경에서 실온에서 밤새 반응시킨다. 규조토로 여과하고, 회전 건조시켜 목표 화합물(67mg, 0.11mmol)을 얻었고, 수율은 85 %이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{38}H_{46}N_2O_5$ (M + H^+)m/z,611.3; found, 611.3.

[0847] 제4 단계: tert-부틸2-(4-((3*S*,4*R*)-7-히드록실-3-페닐크로만-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 합성

[0848] 화합물tert-부틸2-(4-((3*S*,4*R*)-3-페닐-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)크로만-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(67mg, 0.11mmol)를 5mL의 THF에 용해시키고, TsOH.H_2O(30mg, 0.16mmol)를 첨가하고, 실온에서 1 h 동안 반응시킨다. EA로 반응액을 희석시키고, 각각 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고 NaCl 용액으로 1회 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 회전 건조시켜 목표 화합물(43mg, 0.08mmol)을 얻었고, 수율은 75%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{33}H_{38}N_2O_4$ (M + H^+)m/z,527.3; found, 527.3.

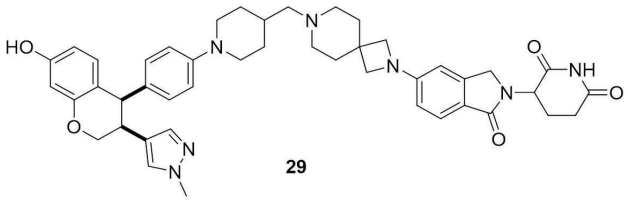
[0849] 제5 단계: (3*S*,4*R*)-4-(4-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)페닐)-3-페닐크로만-7-올의 합성

[0850] 화합물tert-부틸2-(4-((3*S*,4*R*)-7-히드록실-3-페닐크로만-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(43mg, 0.08mmol)을 8mL의 DCM에 용해시키고, 얼음 욕조에서 2mL의 TFA을 첨가하고, 얼음 욕조를 제거하고, 실온에서 30 min 동안 반응시킨다. 농축하고, DCM으로 잔류물을 용해시키고, $NaHCO_3$ 용액으로 알카리성으로 조절하고, DCM으로 3회 추출하고, 유기상을 합치고, NaCl 용액으로 1회 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 회전 건조시켜 목표 화합물(26mg, 0.06mmol)을 얻었고, 수율은 78%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{28}H_{30}N_2O_2$ (M + H^+)m/z,427.2; found, 427.2.

[0851] 제6 단계: 3-(5-(4-((2-(4-)((3,4-시스)-7-히드록실-3-페닐크로만-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

[0852] 실시예25와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{51}N_5O_5$ (M + H^+)m/z, 766.4; found, 766.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 6H), 7.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.92 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 19.9, 8.3 Hz, 2H), 6.24 - 6.15 (m, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.22 - 3.95 (m, 5H), 3.83 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.11 (s, 5H), 2.96 - 2.69 (m, 5H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.35 (qd, *J* = 13.1, 4.5 Hz, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.71 (d, *J* = 12.6 Hz, 4H), 1.55 (d, *J* = 5.7 Hz, 5H), 1.22 (s, 2H).

[0853] **실시예29: 3-(5-(7-((1-(4-((3,4-시스)-7-히드록실-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)크로만-4-페닐)피페리딘-4-메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일피페리딘-2,6-디온**

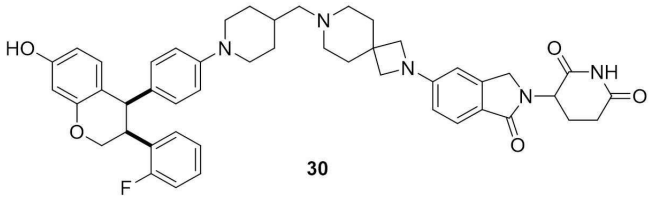


29

[0854]

[0855] 실시예10과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{45}H_{51}N_7O_5$ (M + H^+)m/z, 770.4; found, 770.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.71 - 7.31 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.75 - 6.66 (m, 3H), 6.59 (dd, *J* = 17.6, 8.3 Hz, 3H), 6.52 - 6.44 (m, 2H), 6.29 - 6.20 (m, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.00 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.64 - 3.53 (m, 6H), 3.38 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.97 - 2.77 (m, 1H), 2.57 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H), 2.41 - 2.20 (m, 5H), 2.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 6H), 1.62 (s, 2H), 1.45 (s,1H).

[0856] **실시예30: 3-(5-(7-((1-(4-((3,4-시스)-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일피페리딘-2,6-디온**

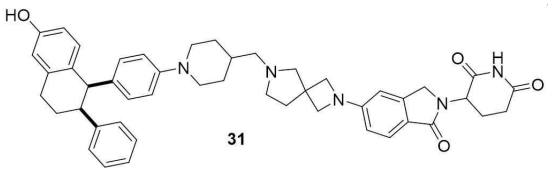


30

[0857]

[0858] 실시예10과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{50}FN_5O_5$ (M + H^+)m/z, 784.4; found, 784.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 10.7, 8.1 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.53 - 6.36 (m, 5H), 6.34 - 6.24 (m, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.07 (m, 5H), 3.70 (dt, *J* = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 2.89 (td, *J* = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.41 - 2.16 (m, 5H), 2.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.73 (t, *J* = 5.3 Hz, 6H), 1.59 (s, 1H).

[0859] **실시예31: 3-(5-(6-((1-(4-((1,2-시스)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-온**



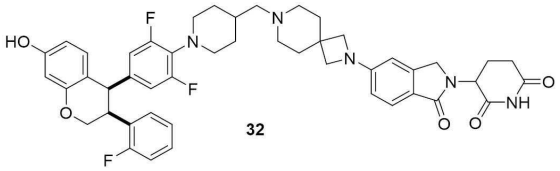
31

[0860]

[0861] 실시예10과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{51}N_5O_4$ (M + H^+)m/z, 750.4; found, 750.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 3H), 6.87 - 6.77 (m, 2H), 6.66 - 6.58 (m, 2H), 6.57- 6.45 (m, 5H), 6.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.04 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 2H), 3.89 (d, *J* = 22.9 Hz, 4H), 3.60 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 3H), 3.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.03 - 2.78 (m, 5H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.35 (dd, *J* = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.80 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.70 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H).

[0862] **실시예32:**
3-(5-(7-((1-(2,6-디플루오로-4-((3,4-시스)-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시벤조디하이드로피란-4-일)페닐)피

페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

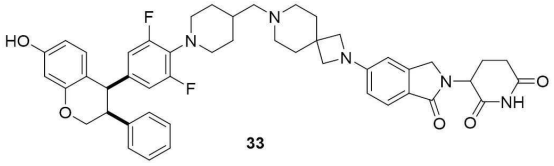


32

[0863]

[0864] 실시예10과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{48}F_3N_5O_5$ (M + H^+)m/z,820.3; found, 820.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 1H), 6.97 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.53 - 6.43 (m, 2H), 6.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.13 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.76 (dd, *J* = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.02 (d, *J* = 11.1 Hz, 3H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 2.44 - 2.23 (m, 4H), 2.12 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.59 (s, 1H), 1.22 (s, 2H).

[0865] **실시예33: 3-(5-(7-((1-(2,6-디플루오로-4-((3,*4-시스*)-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

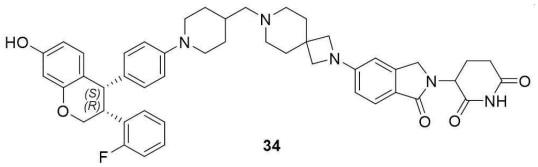


33

[0866]

[0867] 실시예10과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{48}F_3N_5O_5$ (M + H^+)m/z 820.3; found 820.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (p, *J* = 3.7 Hz, 3H), 6.84 (dd, *J* = 6.7, 2.9 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.56 - 6.42 (m, 2H), 6.35 - 6.25 (m, 2H), 6.08 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 3H), 4.16 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.67 - 3.52 (m, 5H), 3.02 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.91 (dt, *J* = 17.3, 9.1 Hz, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.41 - 2.23 (m, 4H), 2.13 (s, 2H), 1.98 (dd, *J* = 14.6, 6.7 Hz, 1H), 1.81 - 1.64 (m, 6H), 1.60 (s, 1H), 1.23 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H).

[0868] **실시예34: 3-(5-(7-((1-(4-((3*R*,4*S*)-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온**

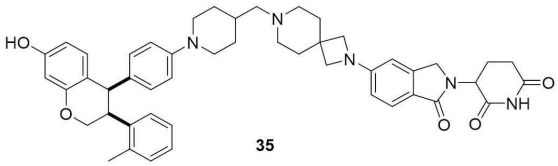


34

[0869]

[0870] 1-(4-((3*R*,4*S*)-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-카발데히드를 원료로 사용하여 실시예10과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{50}FN_5O_5$ (M + H^+)m/z,784.3; found,784.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.67 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.52 - 6.36 (m, 5H), 6.33 - 6.25 (m, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.41 - 4.11 (m, 5H), 3.71 (dt, *J* = 11.2, 4.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.53 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.96 - 2.79 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.42 - 2.19 (m, 5H), 2.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.79 - 1.54 (m, 7H), 1.23 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H).

[0871] **실시예35: 3-(5-(7-((1-(4-(시스-7-히드록실-3-(o-메틸페닐)크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

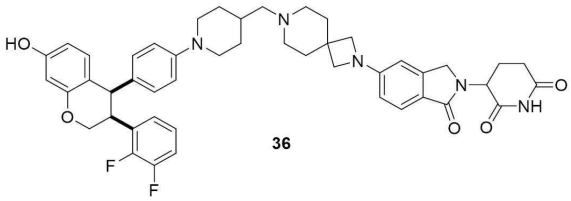


35

[0872]

[0873] 실시예10과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{48}H_{53}N_5O_5$ (M + H^+)m/z,780.4; found,780.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.52 - 6.43 (m, 2H), 6.37 - 6.21 (m, 4H), 5.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.41 - 4.16 (m, 4H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.56 (d, J = 44.5 Hz, 6H), 2.96 - 2.79 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 - 2.20 (m, 4H), 2.10 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.96 (ddd, J = 18.8, 14.1, 7.8 Hz, 3H), 1.73 (s, 6H), 1.59 (s, 1H), 1.22 (s, 2H).

[0874] **실시예36: 3-(5-(7-((1-(4-(시스-3-(2,3-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온**

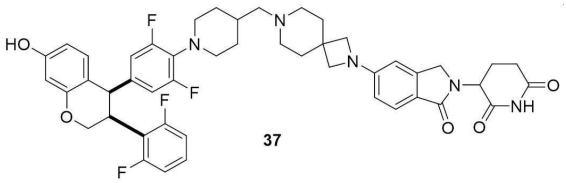


36

[0875]

[0876] 실시예10과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}HF_2N_5O_5$ (M + H^+)m/z,802.3; found,802.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 11.2, 7.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.70 - 6.61 (m, 3H), 6.53 - 6.39 (m, 4H), 6.35 - 6.27 (m, 3H), 5.03 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 - 4.08 (m, 6H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.69 - 2.53 (m, 2H), 2.41 - 2.19 (m, 5H), 2.12 (s, 2H), 1.97 (ddt, J = 18.0, 12.4, 7.2 Hz, 3H), 1.72 (d, J = 15.9 Hz, 7H), 1.17 (s, 2H).

[0877] **실시예37: 3-(5-(7-((1-(4-(시스-3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)-2,6-디플루오로페닐(피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-온**

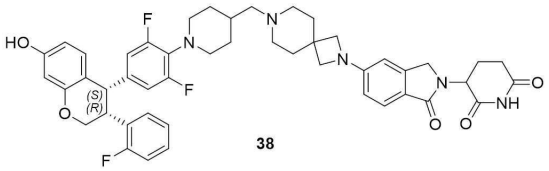


37

[0878]

[0879] 실시예10과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{47}F_4N_5O_5$ (M + H^+)m/z,838.3; found,838.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (tt, J = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.52 - 6.44 (m, 2H), 6.34 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.18 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 5.03 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 2H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.83 (ddd, J = 11.9, 5.3, 3.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.04 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 13.4 Hz, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.41 - 2.23 (m, 4H), 2.12 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 6H), 1.60 (s, 1H), 1.22 (d, J = 3.4 Hz, 2H).

[0880] **실시예38: 3-(5-(7-((1-(2,6-디플루오로-4-((3R,4S)-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온**

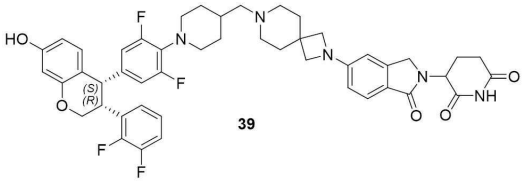


38

[0881]

[0882] 실시예34와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{48}F_3N_5O_5$ (M + H^+)m/z 820.3; found 820.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 9.8, 8.4, 1.3 Hz, 1H), 6.97 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.53 - 6.42 (m, 2H), 6.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.13 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.22 (m, 4H), 4.17 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.76 (dt, *J* = 10.2, 4.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.03 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.90 (q, *J* = 12.1, 9.8 Hz, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.42 - 2.18 (m, 4H), 2.13 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.70 (d, *J* = 19.0 Hz, 7H), 1.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H).

[0883] **실시예39: 3-(5-(7-((1-(4-((3R,4S)-3-(2,3-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)-2,6-디플루오로페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-온**

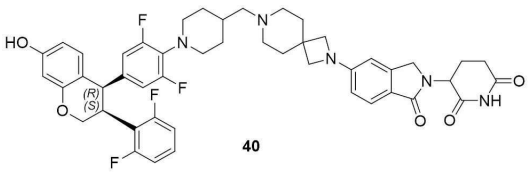


39

[0884]

[0885] 실시예34와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{47}F_4N_5O_5$ (M + H^+)m/z 838.3; found 838.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (dt, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 1H), 6.75 - 6.62 (m, 1H), 6.57 - 6.41 (m, 3H), 6.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.20 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 2H), 4.25 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.09 - 2.81 (m, 6H), 2.59 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.44 - 2.20 (m, 4H), 2.10 (d, *J* = 27.1 Hz, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.83 - 1.48 (m, 7H), 1.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H).

[0886] **실시예40: 3-(5-(7-((1-(4-((3*S*,4*R*)-3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)-2,6-디플루오로페닐(피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-온**

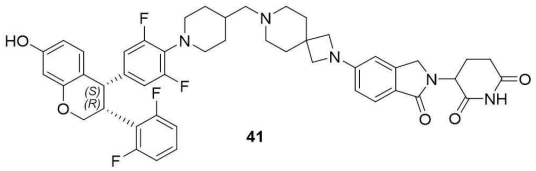


40

[0887]

[0888] 실시예16와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{47}F_4N_5O_5$ (M + H^+)m/z 838.3; found 838.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.75 - 6.67 (m, 1H), 6.52 - 6.44 (m, 2H), 6.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.18 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.34 - 4.11 (m, 4H), 3.83 (dq, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 26.4 Hz, 6H), 3.14 - 2.84 (m, 8H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.34 (dd, *J* = 13.2, 4.6 Hz, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.78 (d, *J* = 43.9 Hz, 7H), 1.22 - 1.10 (m, 2H).

[0889] **실시예41: 3-(5-(7-((1-(4-((3*R*,4*S*)-3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)-2,6-디플루오로페닐(피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-온**

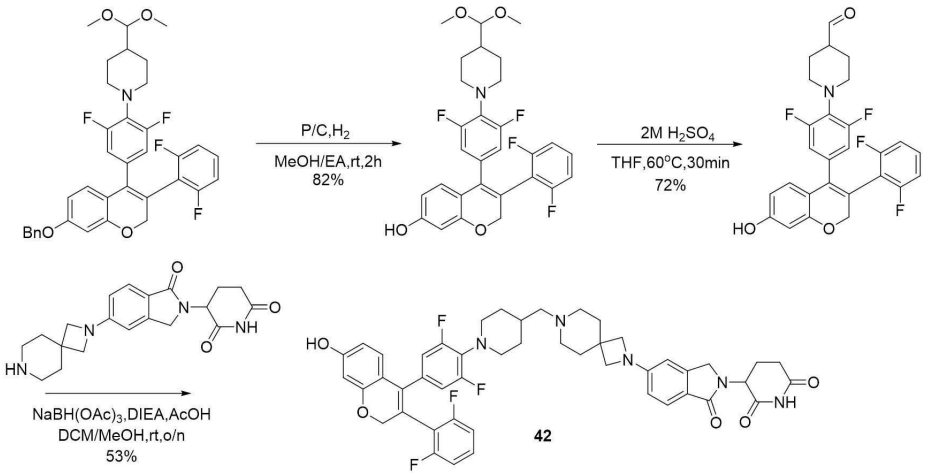


41

[0890]

[0891] 실시예34와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{47}F_4N_5O_5$ (M + H^+)m/z 838.3; found 838.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (tt, *J* = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.52 - 6.44 (m, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.18 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 2H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.83 (ddd, *J* = 11.9, 5.3, 3.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.04 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.91 (d, *J* = 13.4 Hz, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.41 - 2.23 (m, 4H), 2.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.97 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 6H), 1.60 (s, 1H), 1.22 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H).

[0892] **실시예42: 3-(5-(7-((1-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록실-2*H*-크로멘-4-일)-2,6-디플루오로페닐(피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**



[0893]

[0894] 제1 단계: 3-(2,6-디플루오로페닐)-4-(4-(4-디메톡시메틸)피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)-2*H*-크로멘-7-올의 합성

[0895] 화합물1-(4-(7-(벤질옥시)-3-(2,6-디플루오로페닐)-2*H*-크로멘-4-일)-2,6-디플루오로페닐]-4-(디메톡시메틸)피페리딘(200mg, 0.32mmol)을 10mL의 EA 및 10mL의 MeOH에 용해시키고, Pd/C(50mg, 10%)을 첨가하고, 수소 분위기에서 2h 동안 반응시킨다. 규조토로 여과하고, DCM/MeOH=10:1로 여과 케이크를 헹구고, 여과액을 농축하여, 목표 화합물(138mg, 0.26mmol)을 얻었고, 수율은 82%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{29}H_{27}F_4NO_4$(M + H^+)m/z,530.2; found, 530.2.

[0896] 제2 단계: 1-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록실-2*H*-크로멘-4-일)-2,6-디플루오로페닐]피페리딘-4-카발데히드의 합성

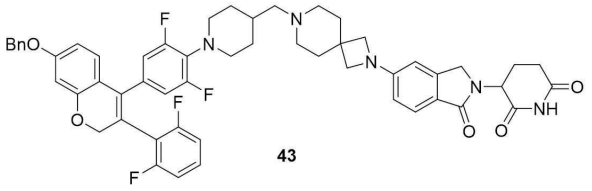
[0897] 실시예23과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{27}H_{21}F_4NO_3$ (M + H^+)m/z,484.1; found,484.1.

[0898] 제3 단계: 3-(5-(7-((1-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록실-2*H*-크로멘-4-일)-2,6-디플루오로페닐(피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

[0899] 실시예23과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{45}F_4N_5O_5$ (M + H^+)m/z 836.3; found 836.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H),

7.39 - 7.29 (m, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.69 - 6.58 (m, 3H), 6.54 - 6.44 (m, 2H), 6.40 - 6.34 (m, 2H), 5.04 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.31 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.85 - 3.52 (m, 6H), 3.13 (q, *J* = 9.8, 7.2 Hz, 4H), 3.05 - 2.84 (m, 5H), 2.60 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 2.43 - 2.27 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 4H), 1.78 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.24 - 1.19 (m, 2H).

[0900] **실시예43: 3-(5-(7-((1-(4-(7-(벤질옥시)-3-(2,6-디플루오로페닐)-2H-크로만-4-일)-2,6-디플루오로페닐(피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-온**

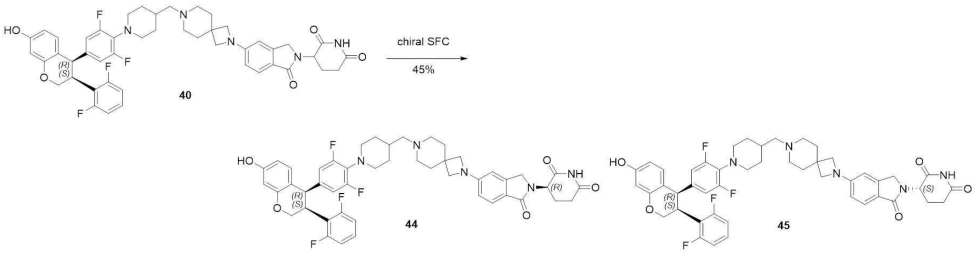
[0901] 

43

[0902] 실시예42와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{54}H_{51}F_4N_5O_5$ (M + H^+)m/z 926.3; found 926.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 7H), 7.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.63 (ddd, *J* = 19.7, 7.3, 3.0 Hz, 4H), 6.54 - 6.44 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.04 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.82 - 3.55 (m, 7H), 3.13 (q, *J* = 7.9, 7.4 Hz, 5H), 3.04 - 2.84 (m, 5H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.35 (tt, *J* = 14.0, 6.9 Hz, 2H), 1.97 (td, *J* = 14.3, 11.7, 6.7 Hz, 4H), 1.75 (d, *J* = 12.4 Hz, 3H), 1.22 (s, 2H).

[0903] **실시예44: (*R*)-3-(5-(7-((1-(4-((3*S*,4*R*)-3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만4-일)-2,6-디플루오로페닐(피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-온**

[0904] **실시예45: (*S*)-3-(5-(7-((1-(4-((3*S*,4*R*)-3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만4-일)-2,6-디플루오로페닐(피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-온**

[0905] 

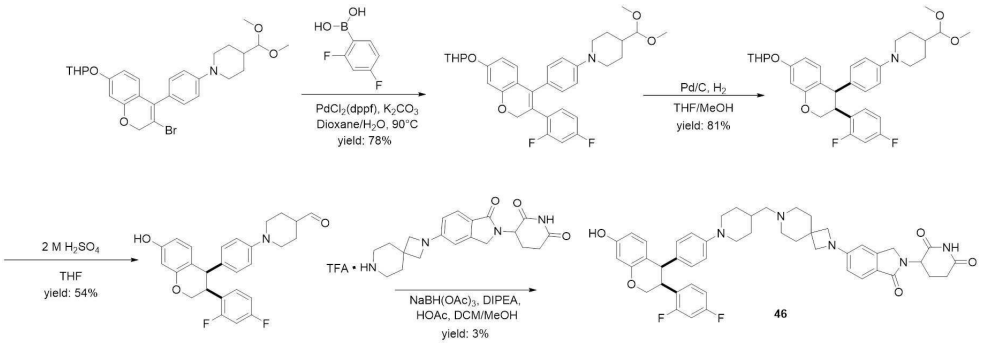
[0906] 키랄SFC를 통해 실시예의 화합물40을 분리하여 목표 생성물을 얻었다. 키랄 컬럼: CHIRALPAK AS(30*250mm 5μm)(Daicel), 유동상: A=CO_2, Co-Solvent B= IPA/ACN=1/1(0.1% 7M NH_3 In MeOH).

[0907] 제1 조성은 바로 실시예44이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{47}F_4N_5O_5$ (M + H^+)m/z 838.3; found 838.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.53 - 6.42 (m, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.18 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 2H), 4.22 - 4.10 (m, 2H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.09 - 2.82 (m, 5H), 2.54 (s, 1H), 2.41 - 2.20 (m, 4H), 2.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.93 (dd, *J* = 12.0, 6.3 Hz, 1H), 1.71 (d, *J* = 20.5 Hz, 7H), 1.23 (s, 2H).

[0908] 제2 조성은 바로 실시예45이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{47}F_4N_5O_5$ (M + H^+)m/z 838.3; found 838.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.53 - 6.42 (m, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.18 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 2H), 4.22 - 4.10 (m, 2H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.09 - 2.82 (m, 5H), 2.54 (s, 1H), 2.41 - 2.20 (m, 4H), 2.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.93 (dd, *J* = 12.0, 6.3 Hz, 1H), 1.71 (d, *J* = 20.5 Hz, 7H), 1.23 (s, 2H).

[0909] **실시예46: 3-(5-(7-((1-(4-(시스-3-(2,4-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-**

2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[0910]

[0911] 제1 단계: 1-(4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2*H*-크로멘-4-일)페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘의 합성

[0912] 반응 플라스크에 1-(4-(3-브로모-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2*H*-크로멘-4-일)페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘(120mg, 0.22mmol), 2,4-디플루오로페닐보론산(70mg, 0.44mmol), Pd(dppf)Cl_2(16mg, 0.02mmol), 탄산칼륨(76mg, 0.66mmol) 및 디옥산(8mL)을 첨가하고, 체계를 질소 분위기로 치환하고, 95℃에서 밤새 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 실온으로 냉각시킨 후, 규조토로 여과하고, 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 100mg의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었다. 수율은 78%이다. LC/MS(ESI$^+$)calcd for $C_{34}H_{37}F_2NO_5$ (M+H^+)m/z, 578.2; found, 578.2.

[0913] 제2 단계: 1-(4-(시스-3-(2,4-디플루오로페닐)-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)크로만-4-일)페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘의 합성

[0914] 1-(4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2*H*-크로멘-4-일)페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘(100mg, 0.17mmol)을 THF(25mL)에 용해시키고, 메탄올(25mL)을 첨가하고, 10%의 팔라듐탄소(20mg, 20%)을 첨가하고, 체계를 수소 분위기로 치환하고, 실온에서 밤새 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링한다. 규조토로 여과하여 팔라듐탄소를 제거하고, 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 80mg의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었다. 수율은 81%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{34}H_{39}F_2NO_5$ (M + H^+)m/z, 580.2; found, 580.2.

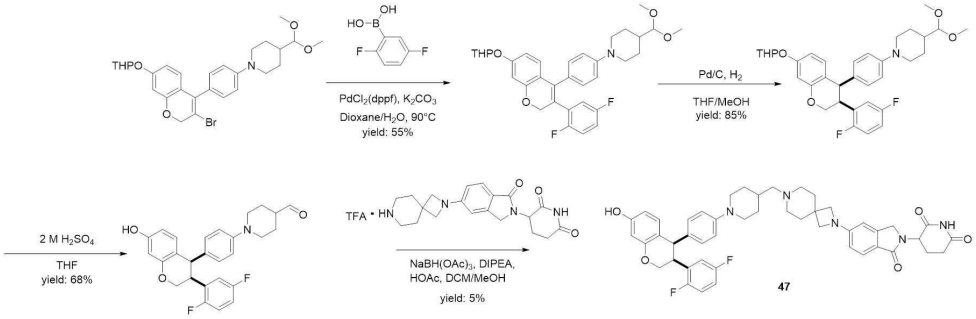
[0915] 제3 단계: 1-(4-(시스-3-(2,4-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-카발데히드의 합성

[0916] 1-(4-(시스-3-(2,4-디플루오로페닐)-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)크로만-4-일)페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘(80mg, 0.14mmol)을 THF(4mL)에 용해시키고, 황산(1mL, 2 M)을 첨가하고, MS에서 원료가 완전히 반응하였음을 보여줄 때가지 60℃에서 30분 동안 반응시키고, 실온으로 냉각시킨 후, 포화 중탄산나트륨으로 PH를 약 8로 조절하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 42mg의 조생성물을 얻었고, 다음 단계에 바로 사용한다. 수율은 54%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{27}H_{25}F_2NO_3$ (M + H^+)m/z, 450.5; found, 450.5.

[0917] 제4 단계: 3-(5-(7-((1-(4-(시스-3-(2,4-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만 -4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

[0918] 3-(1-옥소-5-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 트리플루오로아세테이트(50mg, 0.1mmol)를 디클로로메탄/메탄올(2mL, 10:1)에 용해시키고, DIPEA(40mg, 0.3mmol)을 첨가하고, 실온에서 5min 동안 교반한다. 1-(4-(시스-3-(2,4-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-카발데히드(40mg, 0.09mmol)을 첨가하고, 빙초산(22mg, 0.3mmol)을 첨가하고, 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, 소듐트리아세톡시보로하이드라이드(42mg, 0.2mmol)를 첨가하고, 밤새 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응을 퀜칭한다. 디클로로메탄으로 추출하고, 건조 및 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 2mg의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었다. 수율은 3%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{49}F_2N_5O_5$ (M + H^+)m/z, 802.3; found, 802.3.

[0919] **실시예47: 3-(5-(7-((1-(4-(시스-3-(2,5-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**



[0920]

[0921] 제1 단계: 1-(4-(3-(2,5-디플루오로페닐)-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2*H*-크로멘-4-일)-2-플루오로페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘의 합성

[0922] 실시예10과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{34}H_{37}F_2NO_5$ ($M + H^+$)m/z, 578.2; found, 578.2.

[0923] 제2 단계: 1-(4-(3-(2,5-디플루오로페닐)-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)크로만-4-일)페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘의 합성

[0924] 실시예10과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{34}H_{39}F_2NO_5$ ($M + H^+$)m/z, 580.2; found, 580.2.

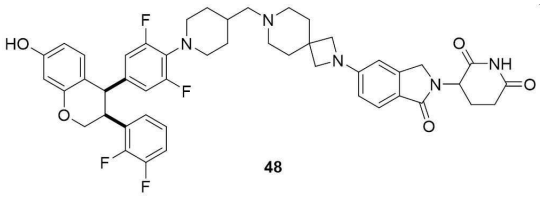
[0925] 제3 단계: 1-(4-(3-(2,5-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-카발데히드의 합성

[0926] 실시예10과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{27}H_{25}F_2NO_3$ ($M + H^+$)m/z, 450.5; found, 450.5.

[0927] 제4 단계: 3-(5-(7-((1-(4-(시스-3-(2,5-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

[0928] 실시예10과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{49}F_2N_5O_5$ ($M + H^+$)m/z, 802.3; found, 802.3.

[0929] **실시예48: 3-(5-(7-((1-(2,6-디플루오로-4-(시스-3-(2,3-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

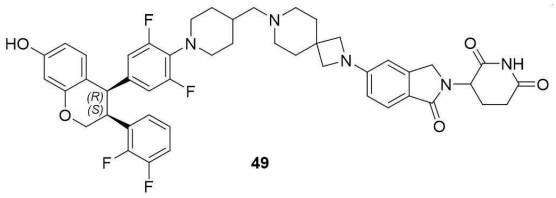


[0930]

[0931] 실시예10과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{47}F_4N_5O_5$ ($M + H^+$)m/z, 838.3; found, 838.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.35-7.24 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 6.53-6.42 (m, 3H), 6.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.20 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42-4.20 (m, 4H), 4.16 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.80 (ddd, *J* = 9.7, 5.6, 3.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.03 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.89 (td, *J* = 13.4, 5.5 Hz, 3H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 3H), 2.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.97 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.77-1.65 (m, 6H), 1.60 (s, 1H), 1.22 (s, 2H).

[0932] **실시예49: 3-(5-(7-((1-(4-((3*S*,4*R*)-3-(2,3-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)-2,6-디플루오로페닐)피페**

리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-온

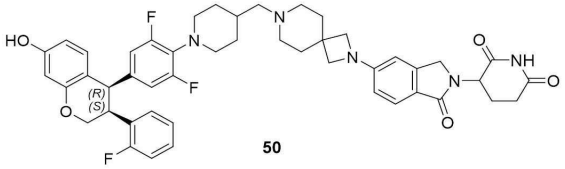


49

[0933]

[0934] 실시예16과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{47}F_4N_5O_5$ ($M + H^+$)m/z, 838.3; found, 838.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35-7.24 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 6.53-6.42 (m, 3H), 6.33 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.20 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 5.03 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42-4.20 (m, 4H), 4.16 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J = 9.7, 5.6, 3.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.03 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.89 (td, J = 13.4, 5.5 Hz, 3H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 3H), 2.13 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.77-1.65 (m, 6H), 1.60 (s, 1H), 1.22 (s, 2H).

[0935] **실시예50: 3-(5-(7-((1-(4-((3*S*,4*R*)-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)-2,6-디플루오로페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-온**

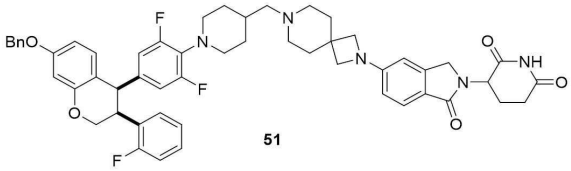


50

[0936]

[0937] 실시예16과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{48}F_3N_5O_5$ ($M + H^+$)m/z, 820.3.; found, 820.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.17 (ddd, J = 9.8, 8.4, 1.3 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.53 - 6.42 (m, 2H), 6.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.13 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 5.03 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.22 (m, 4H), 4.17 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.76 (dt, J = 10.2, 4.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.03 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.90 (q, J = 12.1, 9.8 Hz, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.42 - 2.18 (m, 4H), 2.13 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.70 (d, J = 19.0 Hz, 7H), 1.18 (d, J = 7.1 Hz, 2H).

[0938] **실시예51: 3-(5-(7-((1-(4-(시스-7-(벤질옥시)-3-(2-플루오로페닐)크로만-4-일)-2,6-디플루오로페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-온**

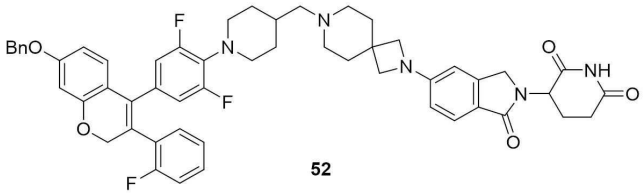


51

[0939]

[0940] 실시예10과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{54}H_{54}F_3N_5O_5$ ($M + H^+$)m/z, 910.4; found, 910.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 4H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.27 (dtd, J = 7.3, 5.9, 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.14-7.02 (m, 1H), 6.71-6.65 (m, 1H), 6.65-6.59 (m, 2H), 6.59-6.54 (m, 1H), 6.52-6.43 (m, 2H), 5.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.03 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.46-4.21 (m, 4H), 4.16 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.78 (dt, J = 10.6, 4.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.02 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.34 (dd, J = 18.2, 9.5 Hz, 3H), 2.12 (s, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.72 (d, J = 13.5 Hz, 6H), 1.60 (s, 1H)1.33 (s, 2H).

[0941] **실시예52: 3-(5-(7-((1-(4-(시스-7-(벤질옥시)-3-(2-플루오로페닐)크로만-4-일)-2,6-디플루오로페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-온**

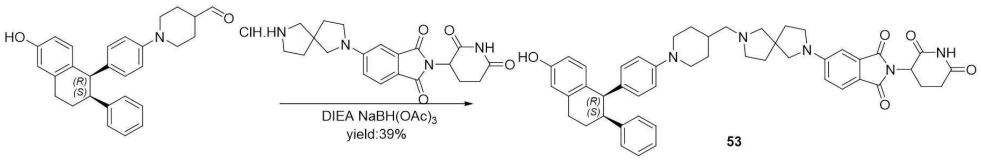


52

[0942]

[0943] 실시예42와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{54}H_{52}F_3N_5O_5$ (M + H^+)m/z, 908.3; found, 908.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 4H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.28 (dddd, *J* = 12.5, 7.9, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 7.20-7.11 (m, 1H), 7.08 (td, *J* = 7.3, 5.0 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 6.63 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.53-6.43 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.14 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 3.03-2.83 (m, 3H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 3H), 2.16 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 17.4 Hz, 6H), 1.64 (s, 1H), 1.22 (s, 2H).

[0944] **실시예53. 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(7-((1-(4-((1*R*,2*S*)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)이소인돌린-1,3-디온**

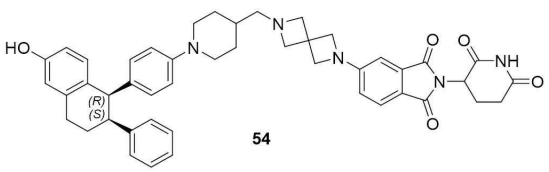


53

[0945]

[0946] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)이소인돌린-1,3-디온 염산염(36mg, 0.075mmol)을 5mL의 디클로로메탄/메탄올=5:1의 혼합 용액에 용해시키고, *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(13mg, 0.1mmol)을 첨가하고, 실온에서 10분 동안 교반하고, 1-(4-((1*R*,2*S*)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페리딘-4-카발데히드(20mg, 0.05mmol), 빙초산(6mg, 0.1mmol)을 첨가하고, 실온에서 10분 동안 교반하고, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(21mg, 0.1mmol)을 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하고, 물로 세척하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 건조시키고, 감압 농축하고, 박층 크로마토그래피로 분리 및 정제하여, 15mg의 생성물2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(7-((1-(4-((1*R*,2*S*)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)이소인돌린-1,3-디온을 얻었고, 수율은 39%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{48}H_{51}N_5O_5$([M+H]$^+$)m/e 778.4,found 778.4; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (qd, *J* = 7.4, 6.1, 2.9 Hz, 3H), 6.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 12.5, 8.3, 2.1 Hz, 3H), 6.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.47 (dd, *J* = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.05 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.01 - 2.84 (m, 4H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.88 (m, 4H), 1.79 - 1.67 (m, 5H), 1.49 (s, 1H), 1.23 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H).

[0947] **실시예54. 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(6-((1-(4-((1*R*,2*S*)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)이소인돌린-1,3-디온**



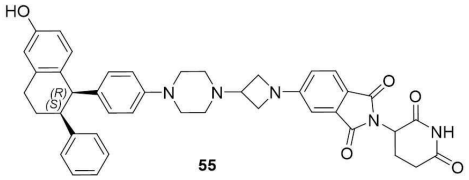
54

[0948]

[0949] 실시예1과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{48}H_{51}N_5O_5$([M+H]$^+$)m/e

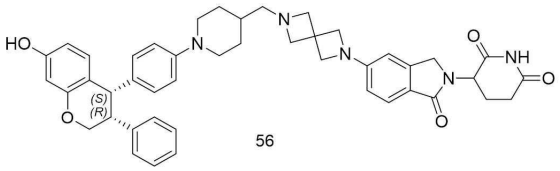
750.4,found750.4,^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 3H), 6.86 - 6.79 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.55 - 6.49 (m, 3H), 6.47 (ddd, J = 7.4, 4.8, 2.3 Hz, 2H), 6.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.02 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 3.28 (s, 4H), 3.01 - 2.83 (m, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.34 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.67 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 9.5 Hz, 1H).

[0950] **실시예55. 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-(4-((1*R*,2*S*)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페라진-1-일)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온**

[0951] 

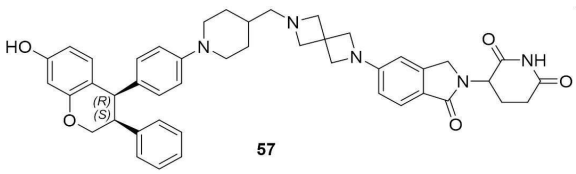
[0952] 실시예1과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{42}H_{41}N_5O_5$([M+H]$^+$)m/e 696.3,found 696.3; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 6.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.68 - 6.61 (m, 2H), 6.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.47 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.05 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 3H), 3.87 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 3.01 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.98 - 2.81 (m, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.54 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.70 (s, 1H).

[0953] **실시예56. 3-(5-(6-((1-(4-((3*R*,4*S*)-7-히드록실-3-페닐-크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-온**

[0954] 

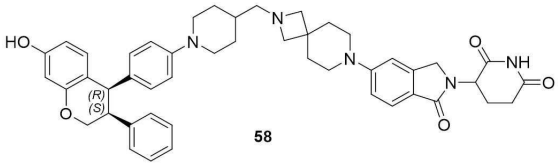
[0955] 실시예24와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{45}H_{47}N_5O_5$([M+H]$^+$)m/e 738.4,found 738.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (p, J = 3.7 Hz, 3H), 6.75 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 11.0, 6.1 Hz, 3H), 3.98 (s, 4H), 3.54 - 3.49 (m, 6H), 3.03 (s, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 2H), 2.57 (d, J = 23.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.40 - 2.28 (m, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.68 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.39 (s, 1H), 1.22 (m, J = 3.2 Hz, 2H).

[0956] **실시예57. 3-(5-(6-((1-(4-((3*S*,4*R*)-7-히드록실-3-페닐-크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-온**

[0957] 

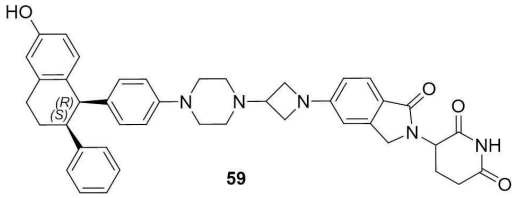
[0958] 실시예16과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{45}H_{47}N_5O_5$([M+H]$^+$)m/e 738.4,found738.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (p, J = 3.5 Hz, 3H), 6.75 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 11.1, 6.1 Hz, 3H), 3.96 (s, 4H), 3.57 - 3.46 (m, 3H), 3.28 (s, 4H), 2.89 (ddd, J = 17.5, 13.7, 5.7 Hz, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.46 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.69 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.34 (s, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 2H).

[0959] **실시예58. 3-(5-(2-((1-(4-((3*S*,4*R*)-7-히드록실-3-페닐-크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[0960] 

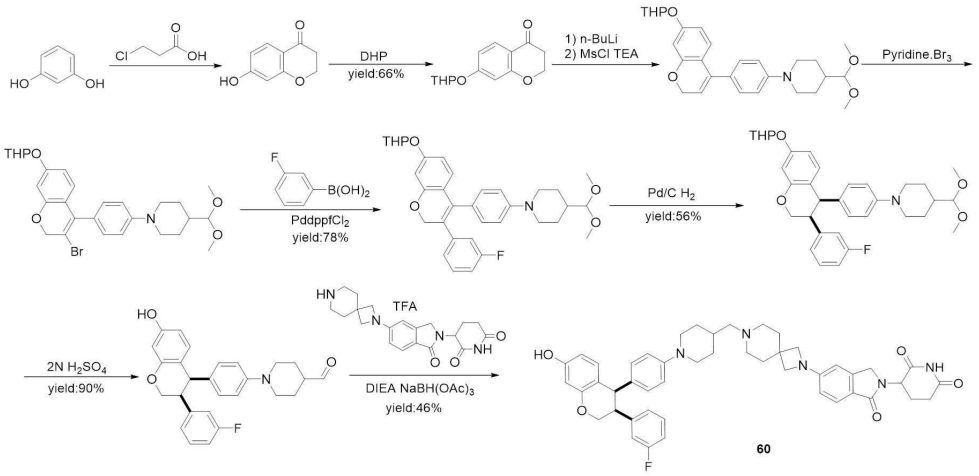
[0961] 실시예16과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{51}N_5O_5$([M+H]$^+$)m/e 766.4,found 766.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.75 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 2H), 4.23 - 4.12 (m, 3H), 3.52 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 4H), 2.94 (s, 4H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.45 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.28 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 6H), 1.33 (s, 1H), 1.23 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 1.20 - 1.08 (m, 2H).

[0962] **실시예59. 3-(5-(3-(4-(4-((1*R*,2*S*)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페라진-1-일)아제티딘-1-일)-1-옥소이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[0963] 

[0964] 실시예19와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{42}H_{43}N_5O_4$([M+H]$^+$)m/e 682.3,found 682.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 3H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.58 - 6.51 (m, 3H), 6.48 (ddd, J = 8.3, 4.5, 2.3 Hz, 2H), 6.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.03 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.00 (s, 4H), 2.98 - 2.82 (m, 3H), 2.58 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 9.6 Hz, 4H), 2.34 (dd, J = 13.7, 4.3 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 12.4, 6.3 Hz, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.70 (d, J = 12.1 Hz, 1H).

[0965] **실시예60. 3-(5-(7-((1-(4-((3,4-시스)-3-(3-플루오로페닐)-7-히드록실-크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온**



[0966]

[0967] 제1 단계: 7-히드록시크로만-4-온의 합성

[0968] 레조르시놀(80g, 0.73mmol), 3-클로로프로피온산(86.7g, 0.80mmol)을 둥근바닥 플라스크에 첨가하고, 68mL의 트리플루오로메탄술폰산을 첨가하고, 80℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 200mL의 얼음물을 부어 넣고, 300mL의 디클로로메탄을 첨가하여 추출하고, 수층은 다시 디클로로메탄으로 3회 추출하고, 유기상을 합치고, 감압농축하여 건조시켰다. 얼음물 욕조로 냉각시키면서, 25%의 NaOH 수용액800mL을 천천히 첨가하고, 첨가 완료 후, 온도를 유지하면서 1시간 동안 반응시키고, 6N염산 용액으로 pH를 약4로 조절하고, 600mL의 에틸아세테이트를 첨가하여 추출하고, 수성상을 에틸아세테이트로 2회 추출하고, 유기상을 합치고, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 감압 농축하여 건조시켜, 90g의 생성물7-히드록시크로만-4-온을 얻었고, 다음 단계 반응에 바로 사용한다.

[0969] 제2 단계: 7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)크로만-4-온의 합성

[0970] 이전 단계에서 얻은 조생성물7-히드록시크로만-4-온(90g, 0.55 mol)을 700mL의 디클로로메탄에 용해시키고, DHP(134g, 1.59 mol), PPTS(20g, 0.08 mol)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하고, 고체 탄산칼륨(13.8g, 0.1 mol)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하고, 여과하며, 여과액을 감압 농축하여 건조시키고, 컬럼크로마토그래피를 통해 분리 및 정제하여, 90g의 생성물7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)크로만-4-온을 얻었고, 수율은 66%이다.

[0971] 제3 단계: 4-(디메톡시메틸)-1-(4-(7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2H-크로멘-4-일)페닐)피페리딘의 합성

[0972] 1-(4-브로모페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘(8.0g, 25.5mmol)을 80mL의 무수테트라하이드로푸란에 용해시키고, 아르곤 가스보호하에서, 드라이아이스-아세톤 욕조에서 -78℃로 온도를 낮추고, 1.6N의 n-부틸리튬 용액21mL를 천천히 적가하고, 적가 완료 후, 1.5시간 동안 온도를 유지한다. 7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)크로만-4-온(6.34g, 25.5mmol)을 무수테트라하이드로푸란에 용해시키고, 반응 체계에 적가한다. 적가 완료 후, 온도를 2시간 동안 유지하고, 약 0℃로 천천히 승온시키고, 물을 첨가하여 반응을 퀜칭한다. 200mL의 에틸아세테이트를 첨가하여 추출하고, 수층은 다시 150mL로 1회 역추출하고, 유기상을 합치고, 포화 식염수로 1회 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 감압 농축하여 건조시키고, 컬럼크로마토그래피를 통해 분리 및 정제하여, 6.48g의 생성물을 얻었다. 100mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 트리에틸아민(4.0g, 39.7mmol)을 첨가하고, 얼음물 욕조로 냉각시키면서, 메탄술포닐 클로라이드(1.82g, 15.9mmol)를 첨가하고, 얼음물 욕조를 제거하고, 실온에서 1h 동안 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 물로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 감압 농축하여 건조시키고, 컬럼크로마토그래피를 통해 분리 및 정제하여, 4.87g의 생성물4-(디메톡시메틸)-1-(4-(7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2H-크로멘-4-일)페닐)피페리딘을 얻었고, 수율은 41%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{28}H_{35}NO_5$([M+H]$^+$)m/e 466.2,found 466.2.

[0973] 제4 단계: 1-(4-(3-브로모-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2H-크로멘-4-일)페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘의 합성

[0974] 4-(디메톡시메틸)-1-(4-(7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2H-톨루엔-4-일)페닐)피페리딘(2.33g, 5.0mmol)을 15mL의 DMF에 용해시키고, *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(1.29g, 10.0mmol)을 첨가하고, 얼음물 욕조에

서, 트리브로모피리딘(1.76g, 5.5mmol)을 첨가하고, 20분 동안 온도를 유지하면서 반응시키고, 35mL의 물을 첨가하고, 50mL의 에틸아세테이트로 추출하고, 수층은 다시 40mL의 에틸아세테이트로 1회 역추출하고, 유기상을 합친다. 유기층은 포화 식염수로 1회 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 감압 농축하여 건조시키고, 컬럼크로마토그래피를 통해 분리 및 정제하여, 2.36g의 생성물1-(4-(3-브로모-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2H-크로멘-4-일)페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘을 얻었고, 수율은 87%이다.

[0975] 제5 단계: 4-(디메톡시메틸)-1-(4-(3-(3-플루오로페닐)-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2H-크로멘-4-일)페닐)피페리딘의 합성

[0976] 1-(4-(3-브로모-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2H-크로멘-4-일)페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘(200mg, 0.37mmol), m-플루오로페닐보론산(77mg, 0.55mmol)을 50mL의 둥근플라스크에 첨가하고, 6mL의 1,4-디옥산을 첨가하여 용해시키고, 2mL의 물, 탄산칼륨(128mg, 1.0mmol), $PddppfCl_2$(29mg, 0.04mmol)을 첨가하고, 아르곤 가스 보호하에서, 95℃에서 밤새 반응시킨다. 35mL의 물을 첨가하고, 50mL의 에틸아세테이트로 추출하고, 수층은 다시 40mL의 에틸아세테이트로 1회 역추출하고, 유기층을 합친다. 유기층은 포화 식염수로 1회 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 감압 농축하여 건조시키고, 박층 컬럼크로마토그래피로 분리 및 정제하여, 160mg의 생성물4-(디메톡시메틸)-1-(4-(3-(3-플루오로페닐)-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2H-크로멘-4-일)페닐)피페리딘을 얻었고, 수율은 76%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{34}H_{38}FNO_5$([M+H]$^+$)m/e 560.3,found 560.3.

[0977] 제6 단계: 4-(디메톡시메틸)-1-(4-(3-(3-플루오로페닐)-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)크로만-4-일)페닐)피페리딘의 합성

[0978] 4-(디메톡시메틸)-1-(4-(3-(3-플루오로페닐)-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2H-크로멘-4-일)페닐)피페리딘(160mg, 0.28mmol)을 20mL의 테트라하이드로푸란/메탄올=1:1의 혼합 용매에 용해시키고, 20mg의 팔라듐탄소를 첨가하고, 수소로 3회 치환하고, 밤새 반응시키고, 여과하고, 여과액을 농축하여 건조시키고, 박층 컬럼크로마토그래피로 분리 및 정제하여 90mg의 생성물4-(디메톡시메틸)-1-(4-(3-(3-플루오로페닐)-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)크로만-4-일)페닐)피페리딘을 얻었다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{34}H_{40}FNO_5$([M+H]$^+$)m/e 562.3,found 562.3.

[0979] 제7 단계: 1-(4-(3-(3-플루오로페닐)-7-히드록실-크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-카발데히드의 합성

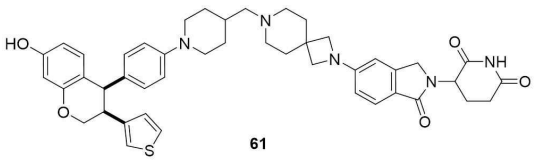
[0980] 4-(디메톡시메틸)-1-(4-(3-(3-플루오로페닐)-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)크로만-4-일)페닐)피페리딘(90mg, 0.16mmol)을 5mL의 테트라하이드로푸란에 용해시키고, 2mL의 2N H_2SO_4을 첨가하고, 60℃에서 1시간 동안 반응시키고, 얼음물 욕조로 냉각시키면서, 포화 중탄산나트륨 수용액으로 pH를 중성으로 조절하고, 15mL의 에틸아세테이트를 첨가하여 추출하고, 수층은 다시 10mL의 에틸아세테이트로 1회 추출하고, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 감압 농축하여 건조시켜, 60mg의 생성물1-(4-(3-(3-플루오로페닐)-7-히드록실-크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-카발데히드를 얻었고, 수율은 90%이다.

[0981] 제8 단계: 3-(5-(7-((1-(4-((3,4-시스)-3-(3-플루오로페닐)-7-히드록실-크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

[0982] 3-(1-옥소-5-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온 트리플루오로아세테이트(42mg, 0.087mmol)를 10mL의 디클로로메탄/메탄올5:1의 혼합 용액에 용해시키고, *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(34mg, 0.26mmol)을 첨가하고, 실온에서 10분 동안 교반하고, 1-(4-(3-(3-플루오로페닐)-7-히드록실-크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-카발데히드(30mg, 0.069mmol)를 첨가하고, 빙초산(20mg, 0.34mmol)을 첨가하고, 실온에서 10분 동안 교반한 후, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(55mg, 0.26mmol)을 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반한다. 물로 세척하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 감압 농축하여 건조시키고, 박층 컬럼크로마토그래피로 분리 및 정제하여 25mg의 생성물3-(5-(7-((1-(4-(3-(3-플루오로페닐)-7-히드록실-크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온을 얻었고, 수율은 46%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{50}FN_5O_5$ ([M+H]$^+$)m/e 784.3,found 784.4; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.9, 6.3 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.70 - 6.59 (m, 4H), 6.57 - 6.44 (m, 3H), 6.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.33 - 6.25 (m, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 13.7, 10.8 Hz, 2H), 4.19 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.62 (s, 4H),

3.55 (d, *J* = 11.4 Hz, 3H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.57 (d, *J* = 18.2 Hz, 2H), 2.38 - 2.21 (m, 4H), 2.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.60 (s, 1H), 1.23 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 1.16 - 1.07 (m, 2H).

[0983] **실시예61. 3-(5-(7-((1-(4-(7-히드록실-(3,4-시스)-3-(티오펜-3-일)-크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온**

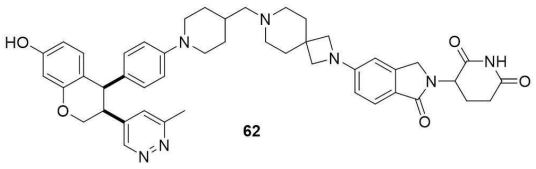


61

[0984]

[0985] 실시예60과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{45}H_{49}N_5O_5S$([M+H]$^+$)m/e 772.3,found 772.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 4.9, 2.9 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 8.5, 4.7 Hz, 3H), 6.47 (dd, *J* = 19.1, 9.1 Hz, 4H), 6.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 4.23 - 4.12 (m, 3H), 3.62 (s, 4H), 3.57 (dd, *J* = 15.0, 9.0 Hz, 3H), 2.97 - 2.83 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.38 - 2.25 (m, 4H), 2.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.94 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.60 (s, 1H), 1.23 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 1.14 (m, *J* = 11.8 Hz, 2H).

[0986] **실시예62. 3-(5-(7-(1-(4-(7-히드록실-3-(6-메틸피리다진-4-일)-크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

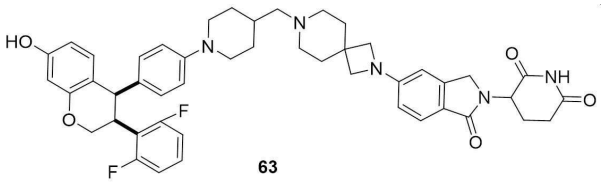


62

[0987]

[0988] 실시예60과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{46}H_{51}N_7O_5$([M+H]$^+$)m/e 782.4,found 782.4; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 8.5, 4.5 Hz, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.21 (m, 4H), 4.16 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.59 - 3.52 (m, 3H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 17.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (dd, *J* = 13.3, 4.4 Hz, 4H), 2.12 (s, 2H), 1.94 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.63 (s, 1H), 1.23 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 1.17 - 1.09 (m, 2H).

[0989] **실시예63. 3-(5-(7-((1-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록실-크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**



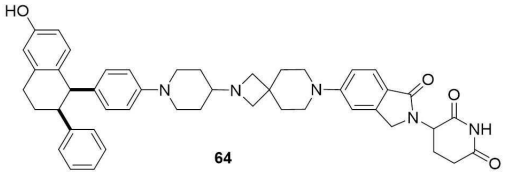
63

[0990]

[0991] 실시예60과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{49}F_2N_5O_5$([M+H]$^+$)m/e 802.4,found 802.4; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 9.4 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 6.57 - 6.38 (m, 4H), 6.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.31 (d, *J* = 16.6 Hz, 2H),

4.17 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 29.7 Hz, 3H), 3.67 - 3.52 (m, 4H), 3.45 (s, 1H), 3.31 (dd, *J* = 7.4, 4.3 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 7.4, 4.3 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 31.7, 18.6 Hz, 4H), 2.58 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 2.34 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.17 - 1.86 (m, 6H), 1.77 (s, 2H), 1.28 (m, 2H).

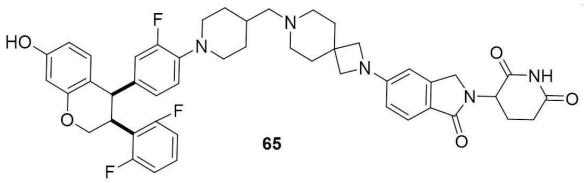
[0992] **실시예64. 3-(5-(2-(1-(4-((1,2-시스)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페리딘-4-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[0993] 

64

[0994] 실시예19와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{51}N_5O_4$([M+H]$^+$)m/e 750.4,found 750.4; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (dq, *J* = 6.7, 5.7, 5.0 Hz, 3H), 7.04 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 6.86 - 6.80 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.47 (dd, *J* = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.04 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.28 (s, 6H), 2.93 (dq, *J* = 26.6, 14.0 Hz, 6H), 2.58 (d, *J* = 13.8 Hz, 3H), 2.42 - 2.29 (m, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.74 (s, 8H).

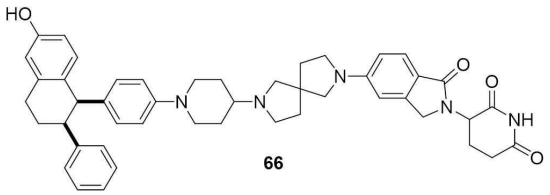
[0995] **실시예65. 3-(5-(7-((1-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록실-크로만-4-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[0996] 

65

[0997] 실시예60과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{48}F_3N_5O_5$([M+H]$^+$)m/e 820.2,found 820.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.46 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (p, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 9.4 Hz, 2H), 6.78 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.35 - 6.30 (m, 2H), 6.25 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 4.18 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 3.81 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 27.4 Hz, 4H), 3.65 - 3.53 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.92 (d, *J* = 18.3 Hz, 2H), 2.58 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.99 - 1.83 (m, 4H), 1.30 (m, 2H).

[0998] **실시예66. 3-(5-(7-(1-(4-(6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)피페리딘-4-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

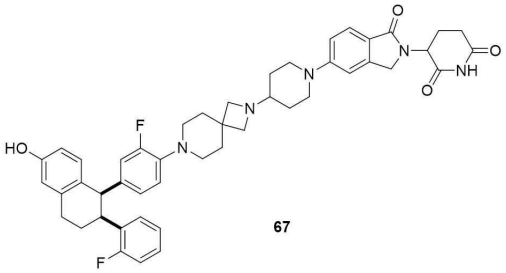
[0999] 

66

[1000] 실시예19와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{51}N_5O_4$([M+H]$^+$)m/e 750.4,found 750.4; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 12.0, 7.1 Hz, 3H), 6.86 - 6.80 (m, 2H), 6.68 - 6.52 (m, 6H), 6.48 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz,

1H), 6.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 5H), 3.33 - 3.25 (m, 4H), 3.16 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.03 - 2.83 (m, 4H), 2.58 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 2.35 (dd, *J* = 13.0, 4.3 Hz, 1H), 2.15 - 1.89 (m, 8H), 1.71 (s, 2H).

[1001] **실시예67. 3-(5-(4-(7-(2-플루오로-4-((1,2-시스)-2-(2-플루오로페닐)-6-히드록실-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-2,6-디온**

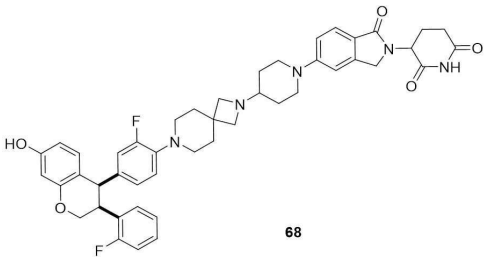


67

[1002]

[1003] 실시예19와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{49}F_2N_5O_4$([M+H]$^+$)m/e 786.4,found 786.4; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 6.71 - 6.59 (m, 3H), 6.53 - 6.41 (m, 2H), 6.11 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 14.2, 2.0 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 3.72 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.01 - 2.84 (m, 8H), 2.75 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.37 (td, *J* = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 2.27 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 2.09 (dd, *J* = 12.7, 6.3 Hz, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 7H), 1.23 (m, 2H).

[1004] **실시예68. 3-(5-(4-(7-(2-플루오로-4-((3,4-시스)-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록실-크로만-4-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-2,6-디온**

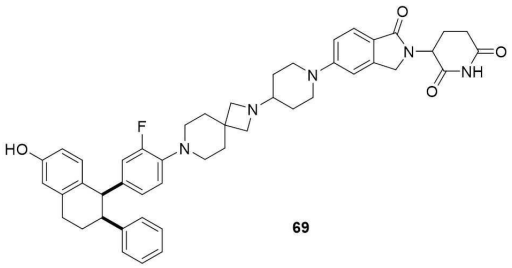


68

[1005]

[1006] 실시예19와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{46}H_{47}F_2N_5O_5$([M+H]$^+$)m/e 788.3,found 788.3 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.74 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.40 - 6.27 (m, 3H), 6.20 (dd, *J* = 14.0, 2.0 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.27 (ddd, *J* = 34.2, 23.5, 13.3 Hz, 5H), 3.99 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.74 (dd, *J* = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 3.58 (p, *J* = 6.7 Hz, 4H), 3.10 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.83 (dd, *J* = 25.8, 8.9 Hz, 5H), 2.58 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 12.4 Hz, 4H), 1.83 (s, 1H), 1.56 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H).

[1007] **실시예69. 3-(5-(4-(7-(2-플루오로-4-((1,2-시스)-6-히드록실-2-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-2,6-디온**

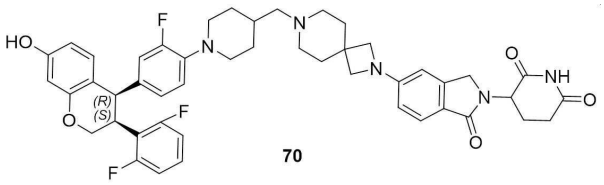


69

[1008]

[1009] 실시예19와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{50}FN_5O_4$([M+H]$^+$)m/e 768.4,found 768.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (qd, J = 7.5, 6.4, 3.7 Hz, 3H), 7.07 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 6.70 - 6.59 (m, 3H), 6.50 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 14.3, 1.9 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 3.03 - 2.66 (m, 10H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.37 (tt, J = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 2.04 (dt, J = 13.0, 6.2 Hz, 1H), 1.95 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 27.8 Hz, 6H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.42 (s, 2H).

[1010] **실시예70. 3-(5-(7-((1-(4-((3S,4R)-3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

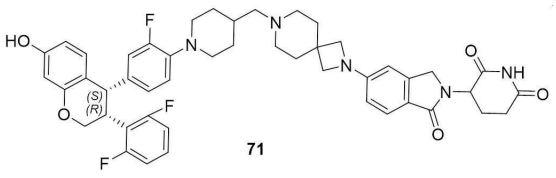


70

[1011]

[1012] 실시예60과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{48}F_3N_5O_5$([M+H]$^+$)m/e 820.2,found 820.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (tt, J = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 6.75 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 - 6.66 (m, 1H), 6.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.38 - 6.30 (m, 3H), 6.24 (dd, J = 14.1, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 2H), 3.81 (ddd, J = 11.7, 5.2, 3.1 Hz, 1H), 3.64 (s, 4H), 3.58 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 3.10 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.56 (dd, J = 22.3, 7.2 Hz, 3H), 2.50 (p, J = 1.8 Hz, 2H), 2.34 (qd, J = 13.0, 4.5 Hz, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.76 (d, J = 11.4 Hz, 6H), 1.24 - 1.22 (m, 2H).

[1013] **실시예71. 3-(5-(7-((1-(4-((3R,4S)-3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**



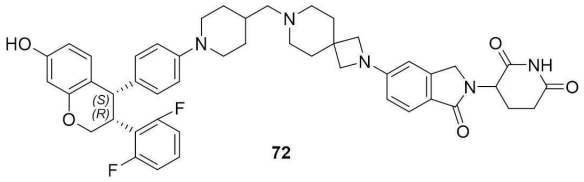
71

[1014]

[1015] 실시예60과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{48}F_3N_5O_5$([M+H]$^+$)m/e 820.2,found 820.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 6.97 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 6.76 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.47 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.32 (dt, J = 4.7, 2.2 Hz, 2H), 6.27 - 6.20 (m, 1H), 5.03 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.29 (d, J =

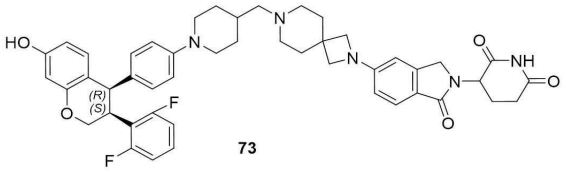
16.6 Hz, 2H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 3.81 (dt, *J* = 11.6, 4.6 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 9.4 Hz, 4H), 3.32 (s, 1H), 3.22 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.57 (d, *J* = 22.1 Hz, 2H), 2.43 - 2.19 (m, 5H), 2.15 (d, *J* = 20.2 Hz, 2H), 1.95 (dd, *J* = 16.3, 9.4 Hz, 1H), 1.75 (t, *J* = 3.3 Hz, 6H), 1.60 (s, 1H), 1.23 (m, *J* = 3.9 Hz, 2H).

[1016] **실시예72. 3-(5-(7-((1-(4-((3*R*,4*S*)-3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[1017] 

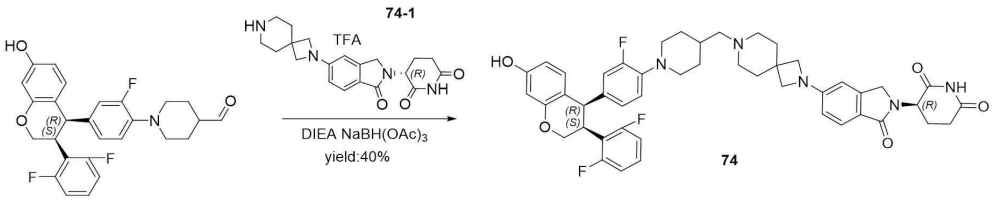
[1018] 실시예60과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{49}F_2N_5O_5$([M+H]$^+$)m/e 802.3,found 802.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (tt, *J* = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H), 6.69 - 6.60 (m, 3H), 6.51 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.31 - 6.28 (m, 1H), 5.03 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.78 (ddd, *J* = 11.8, 5.2, 3.1 Hz, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.55 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 17.9, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.41 - 2.21 (m, 4H), 2.12 (s, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.73 (d, *J* = 15.5 Hz, 6H), 1.62 (s, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 2H).

[1019] **실시예73. 3-(5-(7-((1-(4-((3*S*,4*R*)-3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[1020] 

[1021] 실시예60과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{49}F_2N_5O_5$([M+H]$^+$)m/e 802.3,found 802.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.65 (dd, *J* = 16.7, 8.4 Hz, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.03 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.22 - 4.07 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.88 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.32 (s, 4H), 2.11 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.61 (s, 1H), 1.46 (s, 1H), 1.13 (m, *J* = 9.6 Hz, 2H).

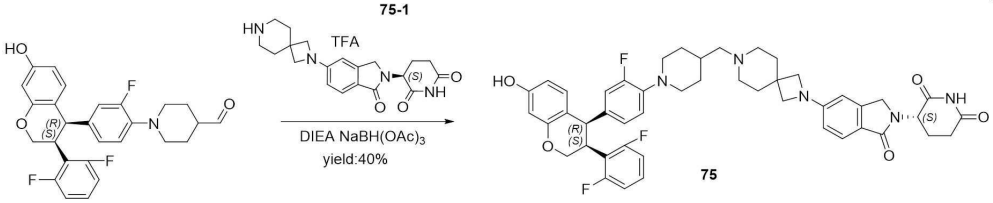
[1022] **실시예74. (*R*)-3-(5-(7-((1-(4-((3*S*,4*R*)-3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[1023] 

[1024] 중간체74-1를 원료로 사용하고, 실시예78과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{48}F_3N_5O_5$([M+H]$^+$)m/e 820.2,found 820.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H),

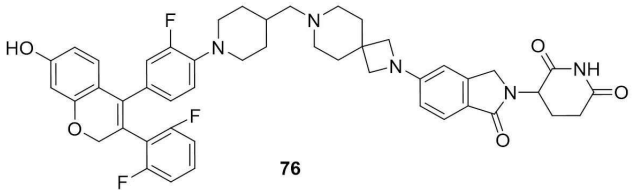
9.60 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (tt, *J* = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 2H), 6.79 - 6.72 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.34 - 6.30 (m, 2H), 6.23 (dd, *J* = 14.0, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.81 (ddd, *J* = 11.7, 5.3, 3.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.22 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 2.89 (ddd, *J* = 17.2, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.41 - 2.23 (m, 4H), 2.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 6H), 1.59 (s, 1H), 1.26 - 1.18 (m, 2H).

[1025] **실시예75. (*S*)-3-(5-(7-((1-(4-((3*S*,4*R*)-3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[1026] 

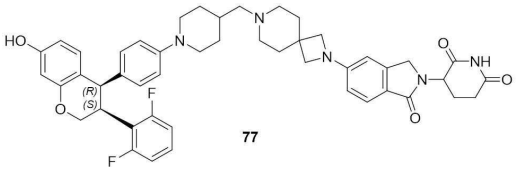
[1027] 중간체75-1를 원료로 사용하고, 실시예78과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{48}F_3N_5O_5$([M+H]$^+$)m/e 820.2,found 820.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (tt, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 6.97 (q, *J* = 9.2, 7.5 Hz, 2H), 6.76 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.38 - 6.34 (m, 1H), 6.34 - 6.30 (m, 2H), 6.23 (dd, *J* = 14.2, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.81 (dd, *J* = 10.7, 4.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.23 (s, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.41 - 2.24 (m, 4H), 2.12 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.78 - 1.69 (m, 5H), 1.59 (s, 1H), 1.18 (m, 2H).

[1028] **실시예76. 3-(5-(7-((1-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록실-2H-크로멘-4-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[1029] 

[1030] 실시예42와 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{46}F_3N_5O_5$ ([M+H]$^+$)m/e 817.3,found 817.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (tt, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.89 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 2H), 6.60 (dt, *J* = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.39 - 6.32 (m, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.29 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.30 (s, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 3H), 2.34 (td, *J* = 13.3, 8.6 Hz, 4H), 2.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.62 (s, 1H), 1.27 - 1.15 (m, 3H).

[1031] **실시예77. 3-(5-(7-((1-(4-((3*S*,4*R*)-3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

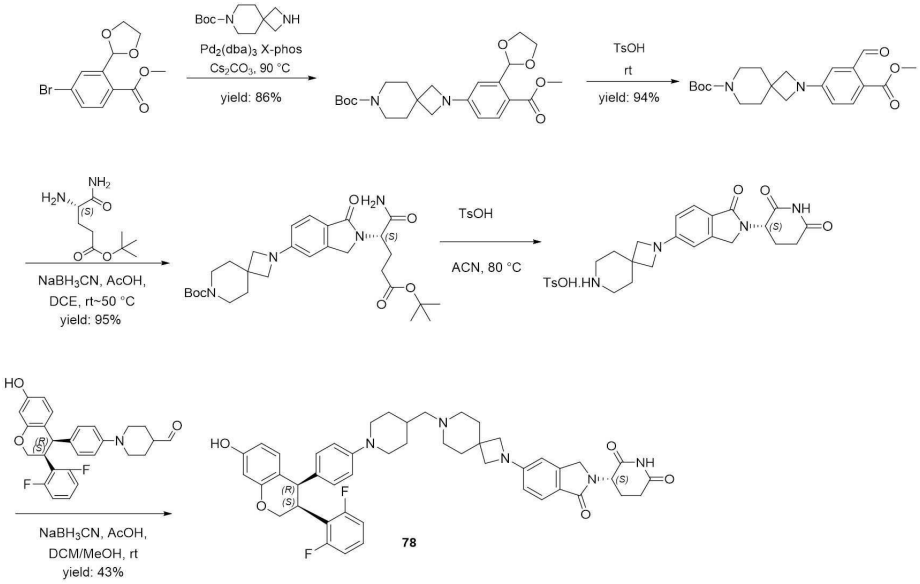


77

[1032]

[1033] 실시예60과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC/MS : calcd for $C_{47}H_{49}F_2N_5O_5$ ($[M+H]^+$)m/z 802.37,found 802; ^1H NMR (400 MHz,DMSO-d_6)δ 10.95 (s,1H),9.37 (s,1H),7.48 (d,*J* = 8.2 Hz,1H),7.31 (tt,*J* = 8.4,6.4 Hz,1H),6.94 (t,*J* = 9.3 Hz,2H),6.70 - 6.59 (m,3H),6.50 (d,*J* = 2.0 Hz,1H),6.47 (dd,*J* = 8.3,2.0 Hz,1H),6.42 (d,*J* = 8.3 Hz,2H),6.32 (s,1H),6.31 - 6.29 (m, 1H),5.03 (dd,*J* = 13.3,5.1 Hz,1H),4.59 - 4.47 (m,1H),4.30 (d,*J* = 9.6 Hz,1H), 4.27 (s,1H),4.16 (d,*J* = 16.9 Hz,1H),4.09 (d,*J* = 5.1 Hz,1H),3.78 (ddd,*J* = 11.7, 5.2,3.1 Hz,1H),3.63 (s,4H),3.55 (d,*J* = 12.0 Hz,3H),3.11 (s,1H),2.95 - 2.84 (m,1H),2.61 - 2.52 (m,2H),2.34 (qd,*J* = 13.9,13.5,4.8 Hz,4H),2.09 (d,*J* = 17.1 Hz,2H),1.98 - 1.91 (m,1H),1.74 (s,6H),1.62 (s,1H),1.15 (h,*J* = 6.8 Hz,2H).

[1034] **실시예78. (*S*)-3-(6-(7-((1-(4-((3*S*,4*R*)-3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**



[1035]

[1036] 제1 단계: tert-부틸2-(3-(1,3-디옥솔란-2-일)-4-(메톡시카르보닐)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 합성

[1037] 메틸4-브로모-2-(1,3-디옥솔란-2-일)벤조에이트(10g, 17mmol), tert-부틸2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(4.35g, 19.2mmol)를 디옥산(100mL)에 용해시키고, 탄산세슘(11.3g, 35mmol), X-phos(0.83g, 1.75mmol), Pd_2(dba)3(0.8g, 0.847mmol)을 첨가하고, 질소 가스로 치환한 후 질소 가스 보호하에서, 90℃로 밤새 반응시키고, TLC를 통해 완전히 반응함을 모니터링한 후, 규조토로 여과한 후 물로 세척하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 식염수로 세척하고, 석유 에테르/에틸아세테이트 체계로 정제하고, LCMS를 통해 목표 생성물로 확인하여, 13g의 생성물을 얻었고, 수율은 86%이다. Chemical Formula: $C_{23}H_{32}N_2O_6$. LC/MS : calcd for 432.23 ($[M+H]^+$)m/z 433.23,found 423

[1038] 제2 단계: tert-부틸2-(3-포르밀-4-(메톡시카르보닐)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 합성

[1039] tert-부틸2-(3-(1,3-디옥솔란-2-일)-4-(메톡시카르보닐)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(13g, 30mmol)를 아세톤(130mL)에 용해시키고, TSOH.H_2O(7.44g, 39mmol)을 첨가하고, 실온에서 반응시키고, TLC를 통해 반응 완료를 모니터링한 후, 포화 중탄산나트륨 수용액으로 알칼리성으로 조절하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 식염수로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한 후 농축하여, 11.5g의 생성물을 얻었다. 수율은

94%이다.

[1040] 제3 단계: tert-부틸(S)-2-(2-(1-아미노-5-(tert-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노넨-7-카르복실레이트의 합성

[1041] tert-부틸2-(3-포르밀-4-(메톡시카르보닐)페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(3.55g, 9.14mmol), tert-부틸(*S*)-4,5-디아미노-5-옥소펜타노에이트(1.85g, 9.14mmol)를 디클로로에탄(50ml)에 용해시키고, 아세트산(548mg, 9.14mmol)을 첨가하여 실온에서 50min 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로하이드라이드(1.14g, 18.3mmol)를 첨가하고, 실온에서 50min 동안 교반한 후, 50℃로 승온시켜 밤새 반응시킨다. LCMS를 통해 원료의 반응 완료 및 목표 생성물을 모니터링하고, 물을 첨가하여 반응을 퀜칭하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 포화 식염수로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한 후 농축하고, 디클로로메탄/메탄올 체계로 정제하여, 4.5g의 생성물을 얻었다. 수율은 95%이다. Chemical Formula: $C_{29}H_{42}N_4O_6$. LC/MS : calcd for 542.31 ($[M+H]^+$)m/z 543.32,found 543

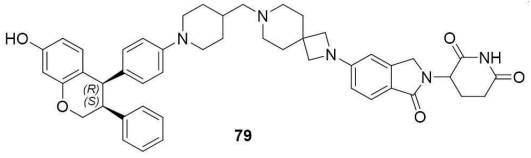
[1042] 제4 단계: (*S*)-3-(1-옥소-5-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온-4-메틸벤젠술포네이트의 합성

[1043] tert-부틸(*S*)-2-(2-(1-아미노-5-(tert-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-1-옥소이소인돌-5-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노넨-7-카르복실레이트(5.00g, 9.22mmol)를 아세토니트릴(50mL)에 용해시키고, TSOH.H2O(4.39g, 23mmol)을 첨가하고, 80℃에서 밤새 반응시키고, LCMS를 통해 목표 생성물을 모니터링하고, 직접 반응 체계를 농축하고, 에틸아세테이트로 70℃에서 밤새 슬러리화하고 여과액을 여과하여 3.5g의 생성물을 얻었다. Chemical Formula: $C_{27}H_{32}N_4O_6S$. LC/MS : calcd for 368.18 ($[M+H]^+$)m/z 369.18,found 369

[1044] 제5 단계: (*S*)-3-(6-(7-((1-(4-((3*S*,4*R*)-3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

[1045] (S)-3-(1-옥소-5-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온-4-메틸벤젠술포네이트(100mg, 0.29mmol)를 디클로로메탄/메탄올(10mL, 10:1)에 용해시키고, NaOAc(63mg,0.67mmol)을 첨가하여 실온에서 5 min 동안 교반하고, 1-(4-((3S,4R)-3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록실트립토판-4-일)페닐)피페리딘-4-카발데히드(100mg, 0.22mmol)를 첨가하고 빙초산(40mg, 0.67mmol)을 첨가하고, 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(42mg, 0.67mmol)를 첨가하고, 밤새 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응을 퀜칭한다. 디클로로메탄으로 추출하고, 건조 및 농축하여, 디클로로메탄/메탄올 체계로 prep-TLC를 통해 정제하여 65mg의 목표 화합물을 얻었다. 수율은 43%이다. Chemical Formula: $C_{47}H_{49}F_2N_5O_5$. LC/MS : calcd for $C_{47}H_{49}F_2N_5O_5$ ($[M+H]^+$)m/z 802.38,found 802; ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 10.95 (s,1H),9.35 (s,1H),7.47 (d,*J* = 8.4 Hz,1H),7.31 (s,1H),6.94 (s,2H),6.65 (dd,*J* = 16.3,8.3 Hz,3H),6.58 - 6.38 (m,4H),6.31 (s,2H),5.03 (d,*J* = 13.3 Hz,1H),4.53 (s,1H),4.29 (s,1H),4.27 (s,1H),4.16 (d,*J* = 16.8 Hz,1H),4.09 (s,1H),3.78 (s,1H),3.62 (s,4H),3.55 (s,2H),2.89 (s,1H),2.62 (d,*J* = 35.4 Hz,3H),2.32 (s,4H),2.10 (s,2H),1.96 (s,2H),1.74 (s,5H),1.61 (s,2H),1.13 (d,*J* = 12.7 Hz,2H).

[1046] **실시예79. 3-(5-(7-((1-(4-((3*S*,4*R*)-7-히드록실-3-페닐크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**



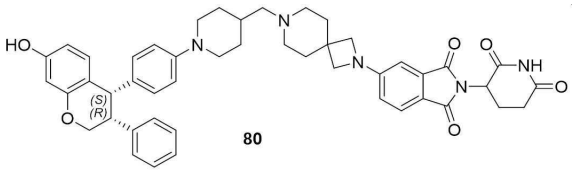
79

[1047]

[1048] 실시예60과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (p, *J* = 3.2, 2.7 Hz, 3H), 6.81 - 6.71 (m, 3H), 6.67 (dd, *J* = 8.2, 5.1 Hz, 2H), 6.51 - 6.49 (m, 2H), 6.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.15 - 4.13 (m, 2H),3.74 (s, 4H), 3.63 - 3.45 (m, 5H), 2.98 - 2.74 (m, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.48

- 2.46 (m, 1H), 2.30 - 2.28 (m, 4H), 2.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.78 - 1.73 (m, 7H), 1.28 - 1.23 (m, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{51}N_5O_5$([M+H]$^+$)m/*z*: 766.4; found 766.4.

[1049] **실시예80. 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(7-((1-(4-((3*R*, 4*S*)-7-히드록실-3-페닐크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)이소인돌린-1,3-디온**

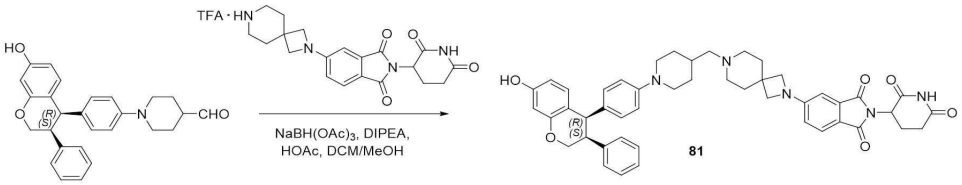


80

[1050]

[1051] 실시예60과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (p, *J* = 3.2, 2.7 Hz, 3H), 6.81 - 6.71 (m, 3H), 6.65 (dd, *J* = 8.2, 5.1 Hz, 2H), 6.62 - 6.56 (m, 2H), 6.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.73 (s, 4H), 3.63 - 3.45 (m, 4H), 2.98 - 2.74 (m, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 3H), 2.48 - 2.46 (m, 1H), 2.30 - 2.28 (m, 3H), 2.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.00 (dq, *J* = 11.0, 5.6, 4.5 Hz, 1H), 1.78 - 1.73 (m, 6H), 1.28 - 1.23 (m, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{49}N_5O_6$([M+H]$^+$)m/*z*: 780.4; found 780.4.

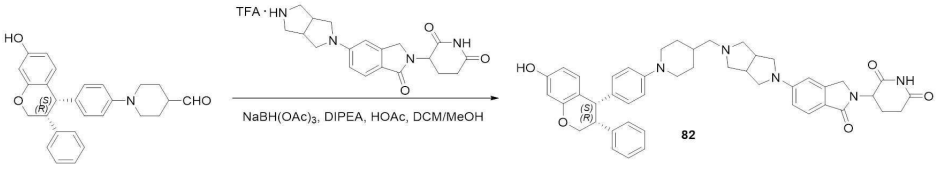
[1052] **실시예81. 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(7-((1-(4-((3*S*, 4*R*)-7-히드록실-3-페닐크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)이소인돌린-1,3-디온**



[1053]

[1054] 실시예1과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 1H), 7.14 (p, *J* = 3.4, 3.0 Hz, 3H), 6.80 - 6.71 (m, 3H), 6.67 - 6.62 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 4H), 3.60 - 3.49 (m, 4H), 2.96 - 2.78 (m, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.42 - 2.20 (m, 3H), 2.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.80 - 1.64 (m, 6H), 1.27 - 1.22 (m, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{49}N_5O_6$([M+H]$^+$)m/*z*: 780.4; found 780.4.

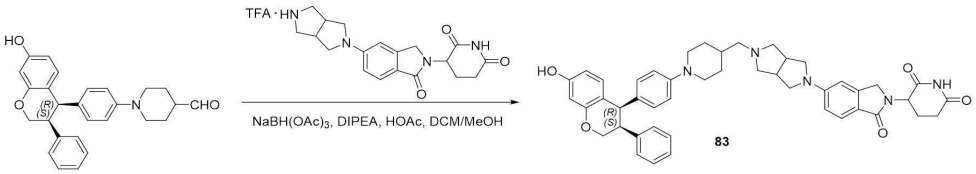
[1055] **실시예82. 3-(5-(5-((1-(4-((3*R*, 4*S*)-7-히드록실-3-페닐크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)헥사하이드로피롤[3,4-c]피롤-2(1*H*)-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**



[1056] 실시예60과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 7.13 (p, *J* = 3.4, 3.0 Hz, 3H), 6.74 (dd, *J* = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 2H), 4.17 (dd, *J* = 17.0, 5.8 Hz, 3H), 3.62 - 3.45 (m, 4H), 3.16 - 3.04 (m, 3H), 2.93 - 2.89 (m, 3H), 2.80 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.43 (m, 2H), 2.39 - 2.32

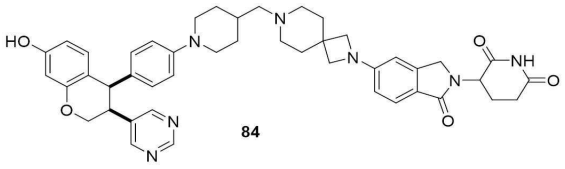
(m, 1H), 2.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.07 -1.89 (m, 3H), 1.71 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.23 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{46}H_{49}N_5O_5$([M+H]$^+$)m/*z*: 752.4; found 752.4.

[1057] **실시예83. 3-(5-(5-((1-(4-((3*S*, 4*R*)-7-히드록실-3-페닐크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)헥사하이드로피롤[3,4-c]피롤-2(1*H*)-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[1058] 

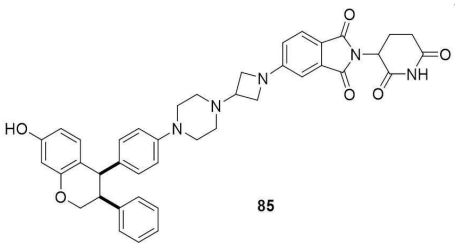
[1059] 실시예78과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 7.13 (p, *J* = 3.4, 3.0 Hz, 3H), 6.74 (dd, *J* = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.27 - 6.24 (m, 1H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 4.17 (dd, *J* = 17.0, 5.8 Hz, 3H), 3.62 - 3.45 (m, 4H), 3.13 - 3.09 (m, 3H), 2.93 - 2.89 (m, 3H), 2.80 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.45 - 2.43 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.10 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.71 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.23 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{46}H_{49}N_5O_5$([M+H]$^+$)m/*z*: 752.4; found 752.4.

[1060] **실시예84. 3-(5-(7-((1-(4-(시스-7-히드록실-3-(피리미딘-5-일)크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[1061] 

[1062] 실시예60과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 8.4, 4.0 Hz, 3H), 6.47 (dd, *J* = 15.3, 8.7 Hz, 4H), 6.35 - 6.26 (m, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.34 - 4.12 (m, 4H), 3.62 - 3.57 (m, 7H),2.91 - 2.87 (m, 2H), 2.75 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 3H), 2.44 - 2.21 (m, 6H), 2.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.96 - 1.92 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.27 - 1.23 (m, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{45}H_{49}N_7O_5$([M+H]$^+$)m/*z*: 768.4; found 768.4.

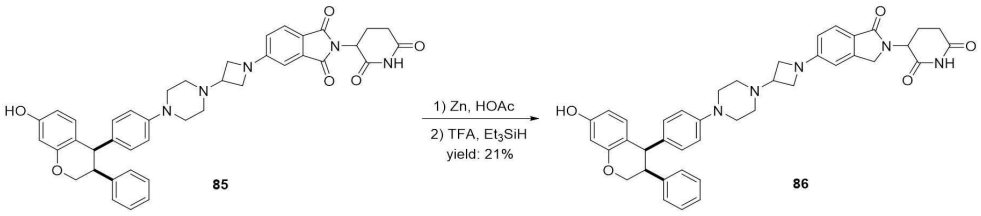
[1063] **실시예85. 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-(4-(시스-7-히드록실-3-페닐크로만-4-일)페닐)피페라진-1-일)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온**

[1064] 

[1065] 실시예19와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (dp, *J* = 5.7, 2.1 Hz, 3H), 6.85 - 6.71 (m, 3H), 6.64 (dd, *J* = 11.0, 8.5 Hz, 4H), 6.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.35 - 6.20 (m, 2H), 5.06 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 3.88 (dd, *J* = 8.9, 4.9 Hz, 2H), 3.51 (dt, *J* =

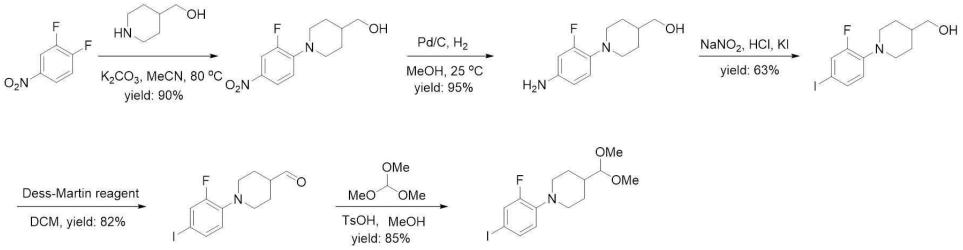
11.7, 4.3 Hz, 1H), 3.17 - 2.95 (m, 4H), 2.87 (ddd, *J* = 17.4, 13.9, 5.5 Hz, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.46 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.29 - 1.20 (m, 1H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{41}H_{39}N_5O_6$([M+H]$^+$)m/*z*: 698.3; found 698.3.

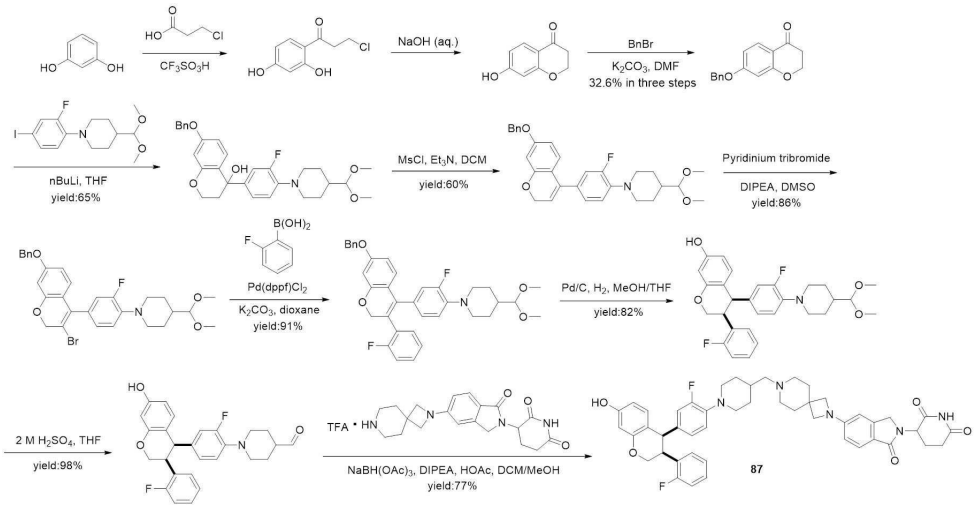
[1066] **실시예86. 3-(5-(3-(4-(4-(시스-7-히드록실-3-페닐크로만-4-일)페닐)피페라진-1-일)아제티딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[1067] 

[1068] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-(4-(시스-7-히드록실-3-페닐크로만-4-일)페닐)피페라진-1-일)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온(70mg, 0.05mmol)을 5mL의 빙초산에 용해시키고, 아연 분말(64mg, 1mmol)을 첨가하고, 60℃에서 2시간 동안 반응시키고, TLC를 통해 원료의 완전 소비를 모니터링한다. 반응을 실온으로 냉각시키고, 규조토로 여과하고, 농축하여 빙초산을 제거한다. 포화 중탄산나트륨을 첨가하여 반응이 약알칼리성을 나타내게 하고, 5mL의 에틸아세테이트를 여러 번 첨가하여 추출하고, 유기상을 합치고, 포화 식염수로 세척하고, 유기상을 건조시키고, 농축하여 얻은 것을 1mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 0.2mL의 트리플루오로아세트산을 첨가하고, 트리에틸실란(12mg, 0.1mmol)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하고, LC-MS를 통해 히드록실화합물의 완전 소비를 모니터링하고, 반응을 정지시킨다. 직접 농축하여 디클로로메탄 및 대부분의 트리플루오로아세트산을 제거하고, 포화 중탄산나트륨을 첨가하여 체계가 약알칼리성을 나타내게 하고, 5mL의 에틸아세테이트를 여러 번 첨가하여 추출하고, 유기상을 건조시켜 합치고, 농축하고, 컬럼크로마토그래피로 분리 및 정제하여 7mg의 목표 화합물을 얻었고, 수율은 21%이다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.64 (dd, *J* = 11.7, 8.3 Hz, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.34 - 6.21 (m, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 2H), 4.19 (q, *J* = 9.3, 8.5 Hz, 3H), 4.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.74 - 3.71 (m, 2H), 3.04 - 3.03 (m, 4H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 2H), 2.46 - 2.45 (m, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 1H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{41}H_{41}N_5O_5$([M+H]$^+$)m/*z*: 684.3; found 684.3.

[1069] **실시예87. 3-(5-(7-((1-(2-플루오로-4-(시스-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시벤조피란-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[1070] 



[1071]

[1072] 제1 단계: (1-(2-플루오로-4-니트로페닐)피페리딘-4-일)메탄올의 합성

[1073] 3,4-디플루오로니트로벤젠(16g, 100mmol) 및 피페리딘메탄올(12.1g, 105mmol)을 아세토니트릴(200mL)에 용해시키고, 탄산칼륨(27.6g, 200mmol)를 첨가하고, 80℃에서 밤새 가열하고, TLC를 통해 원료인 3,4-디플루오로니트로벤젠가 완전히 반응할 때까지 모니터링한다. 반응 체계를 실온으로 냉각시키고, 물에 부어 넣어, 고체를 석출시키고, 여과 및 건조하여, 21.3g의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었다. 수율은 90%이다.

[1074] 제2 단계: (1-(4-아미노-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)메탄올의 합성

[1075] (1-(2-플루오로-4-니트로페닐)피페리딘-4-일)메탄올(21.3g, 95mmol)을 메탄올(260mL)에 용해시키고, 10%의 팔라듐탄소(1.1g, 5%)을 첨가하고, 체계를 수소 분위기로 치환하고, 실온에서 밤새 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링한다. 규조토로 여과하여 팔라듐탄소를 제거하고, 농축하여 20.2g의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었고, 다음 단계에 바로 사용한다. 수율은 95%이다.

[1076] 제3 단계: (1-(2-플루오로-4-요오드페닐)피페리딘-4-일)메탄올의 합성

[1077] (1-(4-아미노-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)메탄올(20.2g, 90mmol)을 아세토니트릴(100mL)에 용해시키고, 반응을 0℃로 냉각시킨 후, 진한 염산(12M, 22.5mL)을 첨가하고, 이후 0℃에서 아질산나트륨(7.5g, 108mmol)을 물(10mL)에 녹인 용액을 천천히 적가한다. 첨가 완료 후, 저온을 유지하면서 30분 동안 교반한다. 이후 여전히 0℃에서 요오드화갈륨(15g, 90mmol)을 물(25mL)에 녹인 용액을 첨가한다. 반응을 15℃로 승온시키고, 원료가 완전히 반응할 때까지 밤새 교반한다. 포화 중아황산나트륨 용액으로 반응을 퀜칭하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 19g의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었다. 수율은 63%이다.

[1078] 제4 단계: 1-(2-플루오로-4-요오드페닐)피페리딘-4-카발데히드의 합성

[1079] (1-(2-플루오로-4-요오드페닐)피페리딘-4-일)메탄올(19g, 56.7mmol)을 디클로로메탄(300mL)에 용해시키고, 중탄산나트륨(9.5g, 113.5mmol)을 첨가하고, 0℃로 냉각시킨 후, 데스마틴 산화제(48g, 113.5mmol)를 천천히 나누어 첨가한다. 첨가 완료 후 1시간 동안 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링한다. 규조토로 여과하고, 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 15.5g의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었다. 수율은 82%이다.

[1080] 제5 단계: 4-(디메톡시메틸)-1-(2-플루오로-4-요오드페닐)피페리딘의 합성

[1081] 1-(2-플루오로-4-요오드페닐)피페리딘-4-카발데히드(15.5g, 46.6mmol)를 메탄올(100mL)에 용해시키고, 트리메틸오르토포르메이트(7.4g, 70mmol)를 첨가하고, p-톨루엔술폰산(1.2g, 7mmol)을 첨가하고, 65℃에서 밤새 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링한다. 실온으로 냉각시키고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 PH를 9로 조절한 후, 농축하여 체계중의 유기용매를 제거하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 농축 및 건조하고, 컬럼크로마토그래피를 통해 15g의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었다. 수율은 85%이다.

[1082] 제6 단계: 3-클로로-1-(2,4-디히드록실페닐)프로판-1-온의 합성

[1083] 레조르시놀(11g, 100mmol) 및 1-클로로프로피온산(11.9g, 110mmol)을 트리플루오로메탄술폰산(52.5g, 350mmol)에 용해시키고, 80℃에서 2시간 반응시키고, TLC를 통해 원료인 레조르시놀이 완전히 반응할때까지 모니터링한다. 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 추출하고, 농축하여 23g의 조생성물을 얻었고, 다음 단계에 바로 사용한다.

[1084] 제7 단계: 7-히드록시크로만-4-온의 합성

[1085] 이전 단계에서 얻은 조생성물을 얼음 욕조에 넣고, 0℃로 냉각시키고, 수산화나트륨(28g, 700mmol)의 수용액(80mL)을 첨가하고, 반응 온도를 0℃로 유지하고, 30분 동안 교반하고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링한다. 6N의 염산으로 체계의 PH를 약 5로 조절하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 건조 및 농축하여 10.8g의 조생성물을 얻었고, 다음 단계에 바로 사용한다.

[1086] 제8 단계: 7-(벤질옥시)크로만-4-온의 합성

[1087] 이전 단계에서 얻은 조생성물을 DMF(60mL)에 용해시키고, 탄산칼륨(27.6g, 200mmol)을 첨가하고, 벤질브로마이드(17.1g, 100mmol)를 첨가하고, 40℃에서 밤새 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 물을 첨가하여 반응을 퀜칭하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 8.2g의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었다. 앞의 세 단계의 전체 수율은 32.6%이다.

[1088] 제9 단계: 7-(벤질옥시)-4-(4-(4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)크로만-4-올의 합성

[1089] 질소 분위기하에서, 4-(디메톡시메틸)-1-(2-플루오로-4-요오드페닐)피페리딘(12.5g, 33mmol)을 건조된 THF(180mL)에 용해시키고, 온도를 -70℃ 이하로 낮추고, n-부틸리튬(14.4mL, 2.5 M, 36mmol)을 천천히 첨가하고, 전체 적가 과정에서 반응 체계 온도를 -70℃ 이하로 유지한다. 첨가 완료 후, 온도를 유지하여 1시간 동안 반응시키고, 건조된 THF(40mL)에 용해된 7-(벤질옥시)크로만-4-온(7.6g, 30mmol)을 체계에 천천히 적가하고, 전체 적가 과정에서 반응 체계 온도를 -70℃ 이하로 유지한다. 온도를 유지하여 1시간 동안 반응시키고, 반응 체계를 점차 -40℃ 정도로 승온시키고, TLC를 통해 원료인 7-(벤질옥시)크로만-4-온이 완전히 반응할 때까지 모니터링한다. 포화 염화암모늄을 첨가하여 반응을 퀜칭하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 9.9g의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었다. 수율은 65%이다.

[1090] 제10 단계: 1-(4-(7-(벤질옥시)-2*H*-크로멘-4-일)-2-플루오로페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘의 합성

[1091] 7-(벤질옥시)-4-(4-(4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)크로만-4-올(9.9g, 19.5mmol)을 디클로로메탄(100mL)에 용해시키고, 트리에틸아민(8g, 80mmol)을 첨가하고, 얼음 욕조에서 메탄술포닐 클로라이드(4.5g, 40mmol)을 첨가하고, 첨가 완료 후 실온으로 승온시켜, 2시간 동안 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 물을 첨가하여 반응을 퀜칭하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 5.6g의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었다. 수율은 60%이다.

[1092] 제11 단계: 1-(4-(7-(벤질옥시)-3-브로모-2*H*-크로멘-4-일)-2-플루오로페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘의 합성

[1093] 1-(4-(7-(벤질옥시)-2*H*-크로멘-4-일)-2-플루오로페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘(5.6g, 11.7mmol)을 DMF(40mL)에 용해시키고, DIPEA(4.6g, 35mmol)을 첨가하고, 얼음 욕조에서 피리디늄 트리브로마이드(5.6g, 17.5mmol)를 나누어 첨가하고, 첨가 완료 후, 실온으로 승온시켜 밤새 교반하고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 물을 첨가하여 반응을 퀜칭하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 건조 및 농축하고, 석유 에테르/에틸아세테이트(6:1)로 슬러리화하여 5.6g의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었다. 수율은 86%이다.

[1094] 제12 단계: 1-(4-(7-(벤질옥시)-3-(2-플루오로페닐)-2*H*-크로멘-4-일)-2-플루오로페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘의 합성

[1095] 반응 플라스크에 1-(4-(7-(벤질옥시)-3-브로모-2H-크로멘-4-일)-2-플루오로페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘(5.6g, 10mmol), 2-플루오로페닐보론산(3.2g, 20mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(0.85g, 1mmol), 탄산칼륨(15g, 70mmol) 및 디옥산(50mL)을 첨가하고, 체계를 질소 분위기로 치환하고, 80℃에서 밤새 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 실온으로 냉각시킨 후, 규조토로 여과하고, 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통

해 4.3g의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었다. 수율은 91%이다.

[1096] 제13단계: 시스-4-(4-(4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(2-플루오로페닐)크로만-7-올의 합성

[1097] 1-(4-(7-(벤질옥시)-3-(2-플루오로페닐)-2*H*-크로멘-4-일)-2-플루오로페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘(4.3g, 7.2mmol)을 THF(25mL)에 용해시키고, 메탄올(250mL)을 첨가하고, 10%의 팔라듐탄소(800mg, 20%)를 첨가하고, 체계를 수소 분위기로 치환하고, 실온에서 밤새 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링한다. 규조토로 여과하여 팔라듐탄소를 제거하고, 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 3g의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었다. 수율은 82%이다.

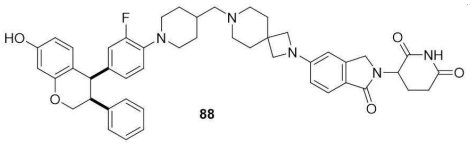
[1098] 제14 단계: 1-(2-플루오로-4-(시스-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록실크로멘-4-일)페닐)피페리딘-4-카발데히드의 합성

[1099] 시스-4-(4-(4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(2-플루오로페닐)크로만-7-올(51mg, 0.1mmol)을 THF(2mL)에 용해시키고, 황산(1mL, 2M)을 첨가하고, 70℃에서 30분 동안 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 실온으로 냉각시킨 후, 포화 중탄산나트륨으로 PH를 약 8로 조절하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 56mg의 조생성물을 얻었고, 다음 단계에 바로 사용한다.

[1100] 제15단계: 3-(5-(7-((1-(2-플루오로-4-(시스-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시벤조피란-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

[1101] 3-(1-옥소-5-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 트리플루오로아세테이트(56mg, 1.1mmol)를 디클로로메탄/메탄올(2mL, 10:1)에 용해시키고, DIPEA(40mg, 0.3mmol)을 첨가하고, 실온에서 5min 동안 교반한다. 1-(2-플루오로-4-(시스-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록실크로멘-4-일)페닐)피페리딘-4-카발데히드(51mg, 0.11mmol)을 첨가하고, 빙초산(18mg, 0.3mmol)을 첨가하고, 35℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(42mg, 0.2mmol)를 첨가하고, 밤새 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응을 퀜칭한다. 디클로로메탄으로 추출하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 67mg의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었다. 수율은 77%이다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.13 (m, 4H), 6.92 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 - 6.65 (m, 2H), 6.49 (q, J = 8.5, 7.8 Hz, 2H), 6.35 - 6.28 (m, 2H), 6.19 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.48 - 4.06 (m, 5H), 3.76 - 3.73 (m, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.50 - 3.42 (m, 6H), 3.20 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 2.29 - 2.25 (m, 6H), 2.07 - 1.88 (m, 2H), 1.75 - 1.69 (m, 2H), 1.24 - 1.22 (m, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{49}F_2N_5O_5$([M+H]$^+$)m/z: 802.4; found 802.4.

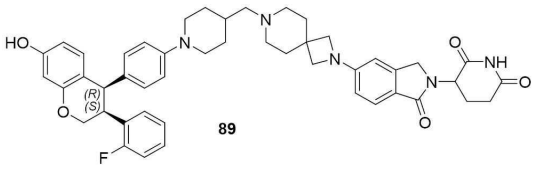
[1102] **실시예88. 3-(5-(7-((1-(2-플루오로-4-(시스-7-히드록실-3-페닐크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[1103] 

[1104] 실시예60과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.06 (m, 3H), 6.79 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.47 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.38 - 6.23 (m, 3H), 6.14 (dd, J = 14.2, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.10 (m, 5H), 3.84 - 3.51 (m, 7H), 3.25 - 3.00 (m, 6H), 2.89 (td, J = 13.4, 6.9 Hz, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.34 (td, J = 13.6, 9.1 Hz, 3H), 1.95 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 1.77 - 1.75 (m, 6H), 1.29 - 1.22 (m, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{50}FN_5O_5$([M+H]$^+$)m/z: 784.4; found 784.4.

[1105] **실시예89. 3-(5-(7-((1-(4-((3S, 4R)-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-**

2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

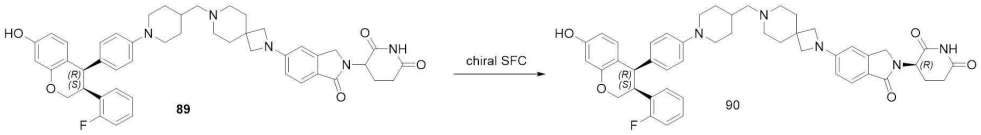


89

[1106]

[1107] 실시예78과 유사한 방법을 사용하여 목표 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.14 (ddd, J = 9.7, 8.2, 1.3 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.41 (td, J = 8.4, 8.0, 6.1 Hz, 3H), 6.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 3H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.55 - 3.52 (m, 3H), 3.36 - 3.34 (m, 1H), 2.90 (ddd, J = 17.5, 13.3, 5.3 Hz, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.46 (m, 2H), 2.34 (qd, J = 13.2, 4.5 Hz, 4H), 2.12 - 2.10 (m, 1H), 2.00 - 1.98 (m, 1H), 1.75 - 1.72 (m, 6H), 1.27 - 1.22 (m, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{50}FN_5O_5$([M+H]$^+$)m/z: 784.4; found 784.4.

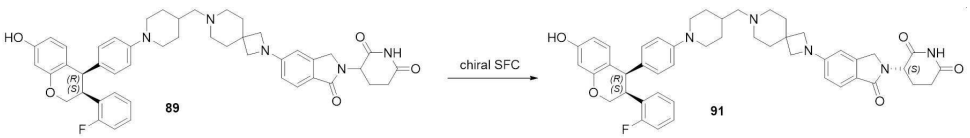
[1108] 실시예90. (*R*)-3-(5-(7-((1-(4-((3*S*,4*R*)-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1109]

[1110] 키랄SFC를 통해 화합물89를 분리하여 목표 생성물을 얻었다. 컬럼: CHIRALPAK AS(30*250 mm 5μm)(Daicel), 유동상: A=CO_2, Co-Solvent B= IPA/ACN=1/1(0.1% 7M NH_3 in MeOH), 제1 조성인 필요한 생성물을 수집한다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 12.5, 8.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 1H), 7.14 (ddd, J = 9.6, 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.53 - 6.49 (m, 1H), 6.47 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.45 - 6.41 (m, 1H), 6.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 3H), 3.70 (dt, J = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.52 (d, J = 15.7 Hz, 3H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.70 - 2.52 (m, 2H), 2.46 - 2.48 (m, 2H), 2.39 - 2.18 (m, 2H), 2.12 - 2.09 (m, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.71 - 1.73 (m, 6H), 1.27 - 1.22 (m, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{50}FN_5O_5$([M+H]$^+$)m/z: 784.4; found 784.4.

[1111] 실시예91. (*S*)-3-(5-(7-((1-(4-((3*S*,4*R*)-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

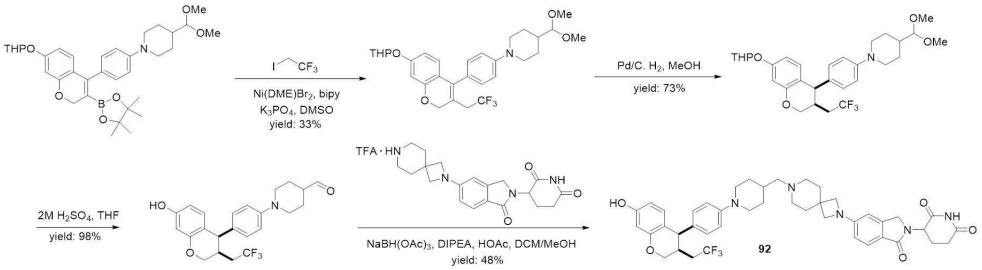


[1112]

[1113] 키랄SFC를 통해 화합물89를 분리하여 목표 생성물을 얻었다. 컬럼: CHIRALPAK AS(30*250mm 5μm)(Daicel), 유동상: A=CO_2, Co-Solvent B= IPA/ACN=1/1(0.1% 7M NH_3 In MeOH), 제2 조성인 필요한 생성물을 수집한다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 12.5, 8.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 1H), 7.14 (ddd, J = 9.6, 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H),

6.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.53 - 6.49 (m, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.45 - 6.41 (m, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 3H), 3.70 (dt, *J* = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.52 (d, *J* = 15.7 Hz, 3H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.70 - 2.52 (m, 2H), 2.46 - 2.48 (m, 1H), 2.39 - 2.18 (m, 3H), 2.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.71 - 1.73 (m, 6H), 1.27 - 1.22 (m, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{50}FN_5O_5$([M+H]$^+$)m/*z*: 784.4; found 784.4.

[1114] **실시예92. 3-(5-(7-((1-(4-(시스-7-히드록실-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

[1115] 

[1116] 제1 단계: 4-(디메톡시메틸)-1-(4-(7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2*H*-크로멘-4-일)페닐)피페리딘의 합성

[1117] 고압 밀봉 튜브에 4-(디메톡시메틸)-1-(4-(7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2*H*-크로멘-4-일)페닐)피페리딘(591mg, 1mmol), 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 니켈 브로마이드(31mg, 0.1mmol), 비피리딘(31mg, 0.2mmol), 인산칼륨(640mg, 3mmol) 및 디메틸설폭사이드(5mL)를 첨가하고, 체계를 질소 분위기로 치환하고, 질소 분위기하에서 2-요오드-1,1,1-트리플루오로에탄(630mg, 3mmol)을 첨가하고, 밀봉 상태로 80℃에서 밤새 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 실온으로 냉각시킨 후, 규조토로 여과하고, 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 180mg의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었다. 수율은 33%이다.

[1118] 제2 단계: 4-(디메톡시메틸)-1-(4-(시스-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)크로만-4-일)페닐)피페리딘의 합성

[1119] 4-(디메톡시메틸)-1-(4-(7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2*H*-크로멘-4-일)페닐)피페리딘(180mg, 0.33mmol)을 THF(2mL)에 용해시키고, 메탄올(25mL)을 첨가하고, 10%의 팔라듐탄소(20mg, 10%)를 첨가하고, 체계를 수소 분위기로 치환하고, 실온에서 밤새 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링한다. 규조토로 여과하여 팔라듐탄소를 제거하고, 농축하여 컬럼크로마토그래피를 통해 130mg의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었다. 수율은 73%이다.

[1120] 제3 단계: 1-(4-(시스-7-히드록실-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-카발데히드의 합성

[1121] 4-(디메톡시메틸)-1-(4-(시스-7-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)크로만-4-일)페닐)피페리딘(130mg, 0.23mmol)을 THF(2mL)에 용해시키고, 황산(1mL, 2M)을 첨가하고, 70℃에서 30분 동안 반응시키고, TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 실온으로 냉각시킨 후, 포화 중탄산나트륨으로 PH를 약 8로 조절하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 130mg의 조생성물을 얻었고, 다음 단계에 바로 사용한다.

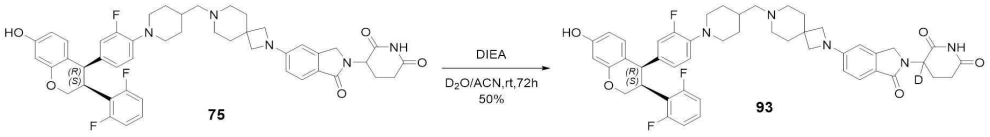
[1122] 제4 단계: 3-(5-(7-((1-(4-(시스-7-히드록실-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

[1123] 조생성물인 3-(1-옥소-5-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 트리플루오로아세테이트(51mg, 0.11mmol)를 디클로로메탄/메탄올(2mL, 10:1)에 용해시키고, DIPEA(40mg, 0.3mmol)을 첨가하고, 실온에서 5min 동안 교반한다. 1-(4-(시스-7-히드록실-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-카발데히드(42mg, 0.1mmol)을 첨가하고, 빙초산(18mg, 0.3mmol)을 첨가하고, 35℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(42mg, 0.2mmol)를 첨가하고, 밤새 반

응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응을 퀜칭한다. 디클로로메탄으로 추출하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 37mg의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었다. 두 단계의 전체 수율은 48%이다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.88 (q, J = 8.7 Hz, 3H), 6.82 - 6.72 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 6.55 - 6.42 (m, 2H), 6.31 - 6.18 (m, 2H), 5.03 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 18.1, 8.0 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.61 - 3.63 (m, 5H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.05 - 2.76 (m, 2H), 2.69 - 2.51 (m, 4H), 2.33 (d, J = 17.3 Hz, 6H), 2.13 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 2H), 1.73 - 1.75 (m, 6H), 1.29 - 1.22 (m, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{43}H_{48}F_3N_5O_5$([M+H]$^+$)m/z: 772.4; found 772.4.

[1124] **실시예93:**

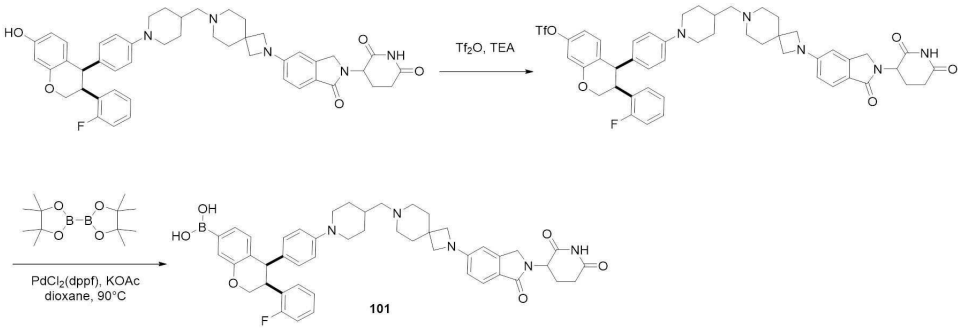
3-듀테로-3-(5-(7-((1-(4-((3*S*,4*R*)-3-(2,6-디플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[1125] 

[1126] 화합물75(100mg, 0.12mmol)를 2mL의 중수 및 4mL의 아세토니트릴의 혼합 용액에 용해시키고, 네 방울의 DIEA를 반응액에 첨가하고, 실온에서 72h 동안 교반 반응시킨다. DCM를 첨가하여 반응액을 희석하고, 각각 물과 포화 NaCl 용액으로 유기상을 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 농축하고, 컬럼크로마토그래피를 통해 목표 화합물(55mg, 0.06mmol)을 얻었고, 중수소화율은 84%이고, 수율은 50%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{47}DF_3N_5O_5$ (M + H$^+$)m/z, 821.3; found 821.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 6.96 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 6.76 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.52 - 6.44 (m, 2H), 6.33 (ddt, J = 9.0, 5.0, 2.2 Hz, 3H), 6.23 (dd, J = 14.2, 2.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.81 (dt, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 18.7 Hz, 2H), 2.40 - 2.23 (m, 4H), 2.12 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.59 (s, 1H), 1.22 (d, J = 7.7 Hz, 2H).

[1127] 실시예94-100은 실시예93과 유사한 방법을 통해 화합물94-100을 얻을 수 있다.

[1128] **실시예101. (시스-4-(4-(4-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페리딘-1-일)페닐)-3-(2-플루오로페닐)피란-7-일)보론산**



[1129]

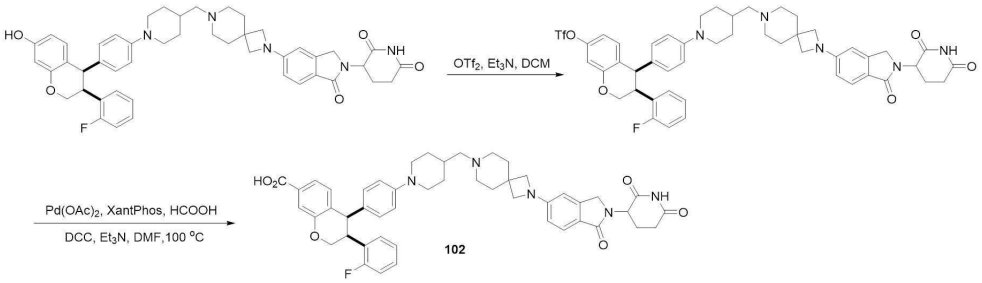
[1130] 실시예102와 유사한 방법으로 (시스)-4-(4-(4-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페리딘-1-일)페닐)-3-(2-플루오로페닐)크로만-7-일트리플루오로메탄술포네이트를 제조하였다.

[1131] (시스)-4-(4-(4-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페리딘-1-일)페닐)-3-(2-플루오로페닐)크로만-7-일트리플루오로메탄술포네이트(50mg, 0.05mmol), 비스(피나콜라토)디보론(28mg, 0.11mmol)을 1,4-디옥산(5mL)에 용해시키고, $PdCl_2$(dppf)(4mg, 0.005mmol) 및

KOAc(20mg, 0.11mmol)을 첨가하고, Ar가스로 3회 치환하고, 90℃에서 밤새 반응시킨다. 반응이 완료되면, 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하여 퀜칭하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 회전 건조시키고, 조생성물을 Pre-TLC를 통해 분리 정제하여 10mg의 목표물을 얻었고, 수율은 22%이다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{47}H_{51}BFN_5O_6$ ($[M+H]^+$)m/z 811.4; found 812.3.

[1132] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.52 - 6.35 (m, 5H), 5.03 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 4.35 - 4.14 (m, 4H), 3.76 (dd, J = 10.3, 5.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.53 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.57 (d, J = 22.2 Hz, 3H), 2.38 - 2.23 (m, 4H), 2.10 (s, 2H), 1.96 (dd, J = 12.6, 6.3 Hz, 2H), 1.74 (s, 5H), 1.60 (s, 1H), 1.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 12.3 Hz, 2H).

[1133] **실시예102. 시스-4-(4-(4-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페리딘-1-일)페닐)-3-(2-플루오로페닐)크로만-7-포름산**



[1134]

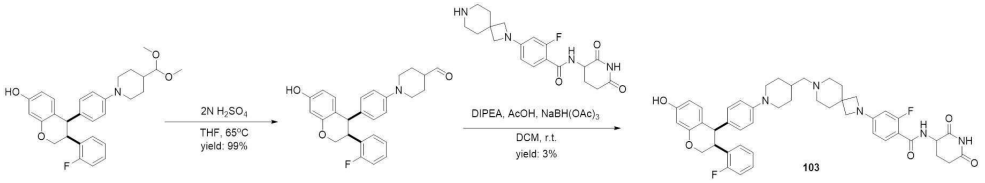
[1135] 제1 단계: 시스-4-(4-(4-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌-5-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페리딘-1-일)페닐)-3-(2-플루오로페닐)크로만-7-일트리플루오로메탄술포네이트의 합성

[1136] 3-(5-(7-((1-(4-(시스-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(783mg, 1mmol)을 디클로로메탄(15mL)에 용해시키고, 트리에틸아민(505mg, 5mmol)을 첨가하고, 얼음 욕조에서 트리플루오로메탄술폰산 무수물(846mg, 3mmol)을 천천히 첨가하고, 실온에서 밤새 반응시키고, TLC를 통해 반응이 더 이상 진행되지 않음을 모니터링하고, 물을 첨가하여 반응을 퀜칭하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 포화염화나트륨으로 세척하고, 농축 및 건조하고, 컬럼크로마토그래피를 통해 360mg의 생성물을 얻었고, LC-MS을 통해 목표 화합물로 확인되었다. 수율은 39%이다.

[1137] 제2 단계: 시스-4-(4-(4-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페리딘-1-일)페닐)-3-(2-플루오로페닐)크로만-7-포름산

[1138] 팔라듐 아세테이트(7mg, 0.03mmol), XantPhos(17.3mg, 0.03mmol)를 밀봉 튜브에 첨가하고, 반응 체계를 질소 분위기로 치환한다. 이후 DMF(2mL)에 용해된 시스-4-(4-(4-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌-5-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페리딘-1-일)페닐)-3-(2-플루오로페닐)크로만-7-일트리플루오로메탄술포네이트(305mg, 0.3mmol) 및 포름산(86mg, 1.5mmol) 용액을 질소 분위기에서 밀봉 튜브에 첨가하고, 이후 다시 트리에틸아민(90mg, 0.9mmol) 및 DCC(7mg, 0.03mmol)을 첨가한다. 밀봉 튜브를 밀봉하고, 100℃에서 밤새 반응시킨다. TLC를 통해 더 이상 반응할 수 없음을 모니터링하고, 반응 체계를 실온으로 냉각시키고, 규조토로 여과하고, 농축하고, 컬럼크로마토그래피를 통해 12mg의 목표 생성물을 얻었고, 수율은 5%이다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.15 (td, J = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.68 - 6.61 (m, 2H), 6.50 - 6.45 (m, 3H), 6.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.02 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 2H), 4.29 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.57 - 3.48 (m, 3H), 3.36 - 3.34 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 2.48 - 2.46 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 4H), 2.11 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.96 - 1.91 (m, 1H), 1.75 - 1.72 (m, 5H), 1.23 - 1.22 (m, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{48}H_{50}FN_5O_6$($[M+H]^+$)m/z: 812.4; found 812.4.

[1139] **실시예103. *N*-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-플루오로-4-(7-((1-(4-(시스-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)벤자미드**

[1140] 

[1141] 제1 단계: 1-(4-(시스-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-카발데히드의 합성

[1142] 시스-4-(4-(4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일)페닐)-3-(2-플루오로페닐)피란-7-올(100mg, 0.23mmol)을 건조된 THF(3mL)에 용해시키고, H_2SO_4(2N, 1mL)을 첨가하고, 체계를 아르곤 가스 분위기로 치환하고, 65℃에서 30 mins 동안 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 실온으로 냉각시킨 후, 포화$NaHCO_3$로 pH = 7-8로 조절하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축하여, 90mg의 분홍색 오일상 조생성물을 얻었다. LC/MS(ESI+)calcd for $C_{27}H_{26}FNO_3$ ($[M+H]^+$)m/z: 432.2; found 450.2. 수율은 99%이다.

[1143] 제2 단계: *N*-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-플루오로-4-(7-((1-(4-(시스-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)벤자미드

[1144] 조생성물인 *N*-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-플루오로-4-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)벤자미드트리플루오로아세테이트(79mg, 0.21mmol) 및 1-(4-(시스-3-(2-플루오로페닐)-7-히드록시크로만-4-일)페닐)피페리딘-4-카발데히드(90mg, 0.21mmol)를 디클로로메탄/메탄올(4mL, 4:1)에 용해시키고, 빙초산(38mg, 0.63mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(134mg, 0.63mmol)를 첨가하고, 밤새 반응시킨다. TLC를 통해 원료가 완전히 반응할 때까지 모니터링하고, 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응을 퀜칭한다. 디클로로메탄으로 추출하고, 건조 및 농축하여, 컬럼크로마토그래피를 통해 6mg의 백색 고체를 얻었고, 두 단계의 전체 수율은 3%이다.

[1145] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.41 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.32 - 6.26 (m, 2H), 6.22 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.74 - 4.68 (m, 1H), 4.35 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.53 (d, *J* = 12.4 Hz, 3H), 2.69 - 2.66 (m, 1H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 3H), 2.00 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.73 (s, 6H), 1.61 - 1.56 (m, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H). LC/MS(ESI+)calcd for $C_{46}H_{49}F_2N_5O_5$($[M+H]^+$)m/*z*: 790.4; found 790.4.

[1146] 이하 실험예의 방식을 통해 본 발명의 유익한 효과를 설명한다.

[1147] **실험예1. 본 발명의 ER에 대한 분해 활성(Elisa)**

[1148] T47D유방암 세포를 세포 배양액으로 계대 배양한 후, 성장 상태가 양호한 세포를 96웰 플레이트에 웰당 80μl씩 접종하고, 웰당 세포수는 25000개이고, 37℃, 5% CO_2세포 인큐베이터에서 3일 동안 배양했다. 약물은 디메틸설폭사이드(DMSO)를 사용하여 10mM의 저장액으로 배합한다. 사용하기 직전에 다시 세포 배양액으로 희석하여, 최종적으로 6개의 농도(100, 25, 6.25, 1.56, 0.39, 0.98nM)를 얻고, 부드럽게 흔들어 균일하게 혼합하였다. 또한 음성 대조웰(배양액만 첨가) 및 양성 대조웰(세포 및 DMSO만 첨가)을 설치하였다. 세포는 인큐베이터에서 24시간 배양한 후, 차가운 1×PBS로 세포를 1회 헹궜다. PBS를 버리고, 세포 배양 플레이트의 각 웰에 60μl의 차가운 1×세포 용해 완충액을 첨가하고, 얼음 위에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 50μl의 희석된 샘플을 취하여 ELISA플레이트에 놓고, 플라스틱 필름으로 ELISA플레이트를 밀봉한 후 37℃의 인큐베이터에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 필름을 제거하고, 1×세척 완충액을 웰당 200 μl 첨가하고, 5min 동안 진동시키고, 완충액을 버리고, 두드려 말렸다. 4회 세척한다. ELISA플레이트의 각 웰에 100μl의 새로 조제된 검출 항체(녹색)을 첨가하고, 플라스틱 필름으로 밀봉한 후 37℃의 인큐베이터에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 필름을 제거하여, 검

출 항체를 버리고, 두드려 말렸다. 1×세척 완충액을 각 웰에 200 μl 첨가하고, 5min 동안 진동시키고, 완충액을 버리고, 두드려 말렸다. 4회 세척한다. ELISA플레이트의 각 웰에 100μl의 새로 조제된 HRP표지 2차 항체(적색)을 첨가한다. 플라스틱 필름으로 밀봉한 후 37℃의 인큐베이터에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 필름을 제거하고, 2차 항체를 버리고, 두드려 말렸다. 4회 세척한다. ELISA플레이트의 각 웰에 100 μl의 TMB기질을 첨가하고, 37℃의 인큐베이터에서 5분 동안 인큐베이션하였다. ELISA플레이트의 각 웰에 100μl의 STOP용액을 첨가하고, 몇초 동안 가볍게 흔들었다. 보푸라기 없는 천으로 바닥을 닦았다. STOP용액을 첨가한 후 30분 내에, 450nm에서 흡광도를 판독한다. 다음 공식을 사용한다: 남은 ERα%=100*(테스트웰의 OD값-블랭크 대조웰의 OD값)/(양성 대조웰의 OD값-블랭크 대조웰의OD값). 데이터는 소프트웨어GraphPad Prism8의 Dose-response방정식으로 분석하여, DC_{50}값 및 D_{max}값을 얻었다. DC_{50} 및 D_{max}값은 표적 단백질에 대한 화합물의 분해 활성을 측정하는 중요 지표이다. DC_{50}값은 50%의 표적 단백질을 분해하는데 필요한 화합물의 농도이다. D_{max}값은 표적 단백질을 분해할 수 있는 화합물의 최대 퍼센트이다. 각 화합물의 DC_{50}값 및 D_{max}값은 표 1에 나타낸 바와 같다. 실시예22를 예로 들면, 실험 곡선은 도 1에 도시한 바와 같다.

[1149] 표 1. ER에 대한 본 발명의 화합물의 분해 활성 결과

[1150] [표 1]

[1151]

실시예	DC_{50} (nM)	D_{max}	실시예	DC_{50} (nM)	D_{max}
1	A	B	47	B	B
2	D	C	48	A	B
3	D	C	49	A	B
5	D	B	50	A	B
9	A	B	51	D	C
11	A	B	52	D	C
12	B	A	53	D	C
13	A	A	54	D	C
14	A	A	55	D	C
15	D	C	60	A	B
16	A	B	63	A	B
17	A	B	65	A	B
18	A	A	66	D	C
19	A	A	67	A	A
20	A	A	68	A	A
21	D	C	69	A	A
22	A	A	70	A	B

23	B	A	71	D	C
24	D	C	72	D	C
25	D	C	73	A	B
26	A	B	74	D	C
27	D	C	75	A	A
30	A	B	76	A	A
32	A	B	77	C	B
33	A	B	78	A	A
34	D	C	79	A	B
35	B	B	81	B	B
36	A	B	87	A	B
37	A	B	88	A	B
38	D	C	89	A	B
39	D	C	90	D	C
40	A	B	91	A	A
41	D	C	92	B	B
42	A	B			
43	D	C			
44	D	C			
45	A	A			
46	B	B			

[1152]

[1153] 주의: DC_{50}: A: <10 nM, B: 10-50 nM, C: 50-100 nM, D: >100 nM.

[1154] Dmax: A: > 75%, B: 75-50%, C: <50%.

[1155] 표 1의 결과에 의하면, 본 발명의 화합물은 ER에 대해 양호한 분해 활성이 있다. 여기서, 화합물12~13, 18~20, 22, 45, 67~69, 75~76, 78 및 91의 효과가 더 우수하다.

[1156] **실험예2. ER에 대한 본 발명의 화합물의 분해 활성(Western Blotting)**

[1157] T47D유방암 세포를 세포 배양액으로 계대 배양한 후, 성장 상태가 양호한 세포를 6웰 플레이트에 웰당 2ml씩 접종하고, 웰당 세포수는 25000개이고, 37℃, 5% CO_2세포 인큐베이터에서 밤새 배양했다. 약물은 디메틸설폭사이드(DMSO)를 사용하여 10Mm의 저장액으로 배합한다. 사용하기 직전에 DMSO로 3배 희석하고, 2μL의 희석된 화합물을 취하여 세포 배양웰에 추가하고(배양 체계 중 DMSO 농도를 0.1%로 보장), 농도별로 2개 웰을 반복하고, 가볍게 흔들어 균일하게 혼합한다. 또한 음성 대조웰(등량의 DMSO 추가) 및 양성 대조웰을 설치한다. 24시간 배양 후, RIPA 세포 용해액으로 세포를 용해시켜, 단백질을 추출하고, BCA 키트로 단백질 농도를 측정한다. 5배 농축된 단백질 로딩 완충액을 첨가하고, 100℃에서 5분 동안 가열한 후 샘플을 -20℃에 놓고 보관한다. 웰당 30μg의 단백질양을 폴리아크릴아미드 겔에 로딩하고, 전기 영동한다. 단백질은 폴리아크릴아미드 겔로부터 PVDF멤브레인으로 옮기고, 5%의 탈지유를 첨가하여 실온에서 1시간 동안 차단하고, 1차 항체 Anti- ERα rabbit mAb(CST, Cat#:8644S) 및 Anti-GAPDH rabbit mAb(CST, Cat#:2118L)를 4℃에서 밤새 인큐베이션하고, TBS용액으로 멤브레인을 10분씩 3회 세척하고, 2차 항체(호스라디쉬 퍼옥시다아제로 표지된 염소 항토끼IgG)를 실온에서

2시간 인큐베이션한 다음, TBST용액으로 멤브레임을 10분씩 3회 세척했다. 마지막으로 ELC발색액을 첨가하여 발색시키고, 자동 화학 발광기를 사용하여 촬영하고, 이미지를 수집하여 분석하였다. 결과에 의하면 본 발명의 화합물은 ER에 대해 양호한 분해 활성이 있다.

[1158] 실시예81을 예로 들면, western blotting는 도 2와 같이 ER분해 결과를 보여주며, 화합물이 우수한 ER분해 활성이 있음을 나타내었다. 웨스턴 블롯팅 방법을 통해 측정된 본 발명의 화합물의 ER에 대한 분해 활성은 표 2에 나타낸 바와 같다.

[1159] 표 2. 웨스턴 블롯팅 방법으로 측정된 본 발명의 화합물의 ER에 대한 분해 활성

[1160] [표 2]

[1161]

실시예#	화합물 농도	ER 의 하향 조절 퍼센트		실시예#	화합물 농도	ER 의 하향 조절 퍼센트
1	10 nM	71%		55	100 nM	25%
2	1 nM	53%		56	1 nM	59%
4	10 nM	74%		57	1 nM	77%
8	1 nM	47%		58	1 nM	76%
11	10 nM	84%		59	10 nM	54%
12	10 nM	84%		63	10 nM	51%
25	10 nM	47%		79	1 nM	70%
26	1 nM	56%		80	1 nM	50%
27	1 nM	78%		81	10 nM	82%
30	1 nM	62%		82	10 nM	49%
31	100 nM	50%		83	1 nM	87%
32	10 nM	81%		88	10 nM	47%
33	1 nM	53%		89	1 nM	52%
34	100 nM	51%				
53	1 nM	39%				
54	100 nM	57%				

[1162] 표 2의 결과에 의하면, 본 발명의 화합물은 ER에 대해 양호한 분해 활성이 있다.

[1163] **실험예3. 본 발명의 화합물의 유방암 세포에 대한 항증식 억제 활성**

[1164] 1.6% 및 0.7%의 아가로스를 고온 살균한 후, 약 50℃로 냉각시키고, 나중에 사용하기 위해 42℃의 얼음 욕조에 넣었다. MCF-7유방암 세포를 세포 완전 배양액으로 계대 배양하고, 성장 상태가 양호한 세포를 취하여 소화하여 나중에 사용하기 위해 계수한다. 50 μl 의 1.6%의 아가로스와 2×배양 배지의 1:1 혼합겔을 96웰 플레이트 바닥에 바르고, 냉각 응고시킨다. 0.7%의 아가로스와 희석된 세포 현탁액을 1:1로 균일하게 혼합한 후, 웰당 50μl의 겔과 세포의 혼합액을 첨가하고, 웰당 세포수는 2000개이고, 실온에서 냉각 응고시킨다. 50 μl의 배양 배지를 세포가 포함된 배양 플레이트에 첨가하여 37℃, 5% CO_2의 인큐베이터에 넣고 24시간 동안 배양한다. 약물

은 디메틸설폭사이드(DMSO)를 사용하여 10mM의 저장액으로 배합한다. 저장액을 취하여 3배 구배로 희석하여, 9개의 농도 구배를 얻은 다음, 배양액으로 각 농도의 화합물을 250배로 희석하고(이로써 배양 체계 중 DMSO 농도를 0.1%로 보장), 농도별로 2개 웰을 반복하였다. 50μL의 희석된 화합물을 취하여 세포 배양웰에 첨가하고(최종 농도 10μM, 3.3μM, 1.1μM, 0.37μM …), 가볍게 흔들어 균일하게 혼합한다. 또한 3개의 세포만 있는 음성 대조웰 및 3개의 배양액만 있는 블랭크 대조웰을 설치한다(6개 웰은 각각 50μL의 배양액으로 250배 희석된 DMSO를 첨가한다). 15일 동안 배양한 후, 세포 플레이트 및 CellTiter-Glo 3D Cell Viability를 취하여 미리 실온에서 평형화시킨다. 세포 플레이트에서 80μl의 배양 배지를 흡인하여 버리고, 웰당 120μL의 CellTiter-Glo 3D Cell Viability 용액을 첨가하고, 1200rpm/min로 5min 동안 원심 분리하고, 빛을 피해 25분 동안 그대로 두었다. 다기능 마이크로플레이트 리더를 사용하여 형광값을 측정하였다. 데이터는 소프트웨어GraphPad Prism8의 Dose-response-inhibition 방정식으로 분석하여, IC_{50} 값을 얻었고, 표 3에 나타낸 바와 같다.

[1165] 표 3. 본 발명의 화합물의 MCF-7유방암 세포에 대한 억제 활성

[1166] [표 3]

실시예	IC_{50} (nM)		실시예	IC_{50} (nM)
4	B		60	A
8	B		63	A
9	B		65	B
11	A		70	A
14	A		73	A
16	A		74	C
17	B		75	A
18	A		76	A
22	A		78	A
26	A		79	A
30	A		81	B
31	B		83	A
32	A		87	A
33	A		88	A
40	A		89	A
42	B		93	B
44	C		101	B
45	A		102	C
49	A		103	C
50	A			
57	A			
58	A			

[1167]

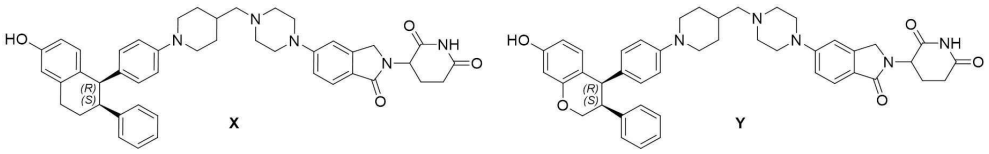
[1168] A: IC_{50} < 10 nM; B: IC_{50} = 11-50 nM; C: IC_{50} > 50 nM

[1169] 표 3 결과에 의하면, 본 발명의 화합물은 MCF-7유방암 세포에 대해 양효한 항증식 억제 활성이 있다.

[1170] **실험예4. 본 발명의 화합물의 약동학**

[1171] 약동학 실험 단계: 투여할 화합물을 적당량 취하여, 첨가해야할 최종 부피를 계산한 후 용매(DMSO/HS-15/Tween 80/D5W(5:5:2:88, v/v/v/v)로 대응하는 농도의 약물 용액으로 조제한다. 정맥 투여에 의해 1mg/kg(투여 부피 10mL/kg, 투여 농도 0.1mg/mL) 용량으로 9마리 동물(암컷 ICR마우스, Chengdu Dashu Experimental Animal Co., Ltd)에게 투여하고, 투여 후 5분, 10분, 30분, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h 시점에 각각 3마리/그룹 동물에 대해 교대로 샘플링했다. 경구 위관 투여에 의해 3mg/kg용량(투여 부피10mL/kg, 투여농도0.3mg/Ml)으로 9마리 동물(암컷 ICR마우스)에게 투여하고, 투여 후 15분, 30분, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 12h, 24h 시점에 각각 3마리/그룹 동물에 대해 교대로 샘플링했다. 샘플을 EDTA-K2으로 항응고시키고, 4℃에서 5min 동안 원심 분리하여 혈장을

분리한다. 혈장 샘플을 와류로 균일하게 혼합한다. 표준 곡선 샘플, 품질 관리 샘플 또는 측정 대상 샘플을 포함한 96웰 플레이트에 적당량의 내부 표준 작업 용액을 첨가한다. 블랭크 샘플에 적당량의 메탄올을 첨가하고, 와류로 균일하게 혼합한 후, 15min 동안 원심 분리 후 상청액을 취하여 LC-MS/MS에 의해 샘플을 분석한다. 각 시점의 혈장 약물 농도 데이터는 Winnolin 8.3비구획 모델을 사용하여 주요 약동학 매개변수를 계산하였다.

[1172] 

[1173] 화합물X(참고 문헌WO2018102725) 및 Y(참고 문헌US10800770)는 각각 이미 공개된 ER Protac화합물이다. 이러한 화합물과 비교하면, 본 발명의 화합물은 더 우수한 약동학을 가진다. 경구 투여 3mg/kg노출량(AUC) 및 반감기($T_{1/2}$) 실험 결과는 표 4에 나타낸 바와 같다.

[1174] 표 4. 본 발명의 화합물의 경구 투여 3mg/kg노출량(AUC) 및 반감기($T_{1/2}$) 결과

[1175] [표 4]

화합물/실시예	AUC_{inf} (μg*h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
대조 화합물 X	1.3	2.3
대조 화합물 Y	0.1	4.6
30	B	A
32	B	A
37	A	A
40	A	A
50	B	A
63	A	A
65	A	A
70	A	A
73	B	A
87	B	A
89	B	A

[1176]

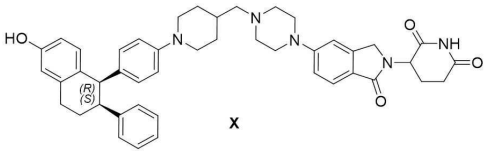
[1177] 주의: AUC_{inf}: A:> 2.5 μg*h/mL, B: 1.4-2.5μg*h/mL,$T_{1/2}$: A: >3.5h, B: 2.5-3.5h.

[1178] 실험예5. 본 발명의 화합물의 인간 유래 유방암 마우스 종양 모델에서의 약효 실험

[1179] MCF-7유방암 세포를 10%의 FBS 및 0.01 mM의 NEAA 및 10 μg/ml의 insulin을 함유한 MEM배양액에서 배양하였다. 지수 성장기의 MCF-7세포를 수집하고, 마우스 피하 접종에 적합한 농도가 될 때까지 PBS에 재현탁했다. 실험 동물은 NOD/SCID암컷 마우스(GemPharmatech Co.Itd서 구입)이다. 실험 동물은 종양 세포를 접종하기 전에, 0.36mg/60일 서방형 에스트로겐 정제(17β-estradiol, Innovative Research of America, Sarasota, Florida, USA)를 오른쪽 등 부위의 피하에 이식했다. 에스트로겐 정제를 이식한 다음날, 실험 마우스의 오른쪽 유선 지방 패드에 2×10^7 MCF-7세포를 접종하고, 세포를 PSB 및 Matrigel(1:1)(0.2mL/마리)에 재현탁하고, 정기적으로 종양 성장 상황을 관찰하였다.

[1180] 종양이 있는 마우스의 종양이 약 245.56 mm^3의 평균 부피로 성장했을 때 종양 크기에 따라 무작위로 그룹화하여

투여한다. StudyDirector™(버전 번호: 3.1.399.19, 공급업체: Studylog System, Inc., S. San Francisco, CA, USA)를 사용하여 그룹화하였다. 그룹화 당일을 day0으로 하고, 실험 설계에 따라 투여를 시작하였다. 실험은 1일1회 경구 위관 투여로 설계하고, 용매군, 대조군(화합물X, 용량10mg/kg), 본 발명 화합물 투여군(실시예 화합물40, 70은 저용량군에 3mg/kg, 중용량군에 10mg/kg, 고용량군에 30mg/kg을 각각 투여; 실시예 89, 73은 중용량군에 10mg/kg, 고용량군에 30mg/kg을 각각 투여)을 포함한다.



X

[1181]

[1182] 투여 화합물은 용매[DMSO+HS-15+ Tween 80+D5W(5:5:2:88, v/v/v/v)]로 투여 용량에 따라 0.3mg/mL 용액(3mg/kg 용량), 1mg/mL 용액(10mg/kg 용량) 또는 3mg/mL 용액(30mg/kg 용량)으로 조제하여 경구 투여한다. 용매군은 DMSO + 용매를 위관 투여한다.

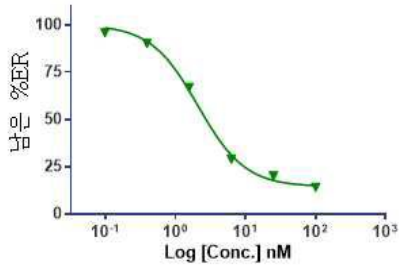
[1183] 투여 시작 후, 마우스 체중 및 종양 크기를 매주 2회 측정한다. 종양 부피 계산 공식은 종양 부피(mm^3)= 1/2 × (a × b^2)(여기서 a는 긴 직경을 의미하고, b는 짧은 직경을 의미함)이다. 실험에서 StudyDirectorTM(버전 번호: 3.1.399.19, 공급업체: Studylog System, Inc.) 소프트웨어를 사용하여 데이터를 수집하고, 원시 데이터는 저울과 버니어 캘리퍼스를 사용하여 측정한 후 소프트웨어로 직접 도입하였다. 투여, 종양 측정 및 부피 측정 등 전체 과정은 모두 생물 안전 캐비닛 또는 클린 벤치에서 진행하였다. 실험은 모두 4주 진행하였고, day28에 실험을 종료하였다. 종양 억제율 TGI의 계산 방식은 TGI% = (1-투여군 종양 부피/대조군 종양 부피)*100%이다.

[1184] 실험 종료시 용매 대조군의 평균 종양 부피는 513 mm^3에 달하는 반면, 양성 대조군(화합물X, 용량10mg/kg)의 평균 종양 부피는 362 mm^3에 달하였고, TGI=29%에 해당한다. 실시예 화합물 40 및 70의 저용량군(3mg/kg)은 모두 TGI = 29%-30%에 달하였고, 약효는 화합물X의 10mg/kg용량군과 비슷하다. 본 발명 화합물 투여군의 중용량군 및 고용량군(10mg/kg, 30mg/kg)은 TGI = 40%-72%에 달하였다. 더 높은 TGI는 더 우수한 종양 억제 약효를 나타낸다. 결과적으로, 본 발명 화합물의 약효는 대조군 화합물X보다 현저하게 우수하다. 용매군, 대조군 및 각 투여군은 모두 현저한 체중 변화가 나타나지 않아, 독성 부작용이 없음을 보여주며, 우수한 약리 특성이 있다.

[1185] 종합하자면, 본 발명은 방향족계 화합물을 제공하고, 상기 화합물은 에스트로겐 수용체 분해제의 제조, 및 암을 치료 및/또는 예방하는 약물과 같은 에스트로겐 수용체와 관련된 질병을 치료하는 약물의 제조에 사용될 수 있으며, 상기 암은 유방암일 수 있다.

도면

도면1



도면2

