(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0108489
(43) 공개일자 2024년07월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 221/20* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/12 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7020178
(22) 출원일자(국제) 2022년11월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년06월17일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2022/132954
(87) 국제공개번호 WO 2023/088441
국제공개일자 2023년05월25일
(30) 우선권주장
202111399876.4 2021년11월19일 중국(CN)
(뒷면에 계속)

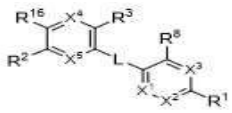
(71) 출원인
위겐 바이오메더슨 테크널러지 (상하이) 컴퍼니 리미티드
중국, 상하이 201203, 장지앙 하이테크파크, 리빙 로드 67, 빌딩 11
(72) 발명자
시에, 유리
중국, 상하이 201203, 푸동 뉴 에어리어, 파일럿 프리 트레이드 존, 리빙 로드, 레인 67, 넘버 11
우, 잉밍
중국, 상하이 201203, 푸동 뉴 에어리어, 파일럿 프리 트레이드 존, 리빙 로드, 레인 67, 넘버 11
취앤, 리후이
중국, 상하이 201203, 푸동 뉴 에어리어, 파일럿 프리 트레이드 존, 리빙 로드, 레인 67, 넘버 11
(74) 대리인
특허법인뉴코리아

전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 **KIF18A 저해제**

(57) 요 약

본 발명은 KIF18A 억제제를 개시한다. 구체적으로, 본 발명은 일반식 (1)의 화합물, 이의 제조방법 및 항종양 약제 제조 시 일반식 (1)의 화합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 KIF18A 억제제로서의 용도에 관한 것이다.



(1)

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 221/20 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 413/12 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)

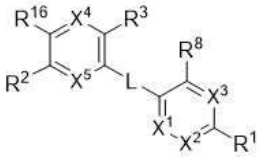
(30) 우선권주장
202210225663.8 2022년03월09일 중국(CN)
202210667619.2 2022년06월13일 중국(CN)

명 세 서

청구범위

청구항 1

일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물로서:



(1)

여기서, 일반식 (1) 에서:

X^1 는 $-CR^5=$ 또는 N 이고;

X^2 는 $-CR^6=$ 또는 N 이고;

X^3 는 $-CR^7=$ 또는 N 이고;

X^4 는 $-CR^4=$ 또는 N 이고;

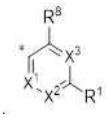
X^5 는 $-CR^{15}=$ 또는 N 이고;

X^5 가 $-CR^{15}=$ 이고 X^4 가 $-CR^4=$ 일때, R^{16} 는 $-C_{3-8}$ 사이클로알킬, $-OR^{17}$, $-SR^{18}$, $-NR^{18}R^{19}$, 또는 $-NO_2$ 이고;

X^5 가 $-CR^{15}=$ 이고 X^4 가 N 일때, R^{16} 는 $-O-C_{1-8}$ 하이드로카르빌, $-C_{3-8}$ 사이클로알킬, $-OR^{17}$, $-SR^{18}$, $-NR^{20}R^{21}$, 또는 $-NO_2$ 이고;

X^5 가 N 일때, R^{16} 는 $-O-C_{1-8}$ 하이드로카르빌, $-C_{3-8}$ 사이클로알킬, $-OR^{17}$, $-SR^{18}$, $-NR^{20}R^{21}$, 또는 $-NO_2$ 이고;

L 은 $-(C=O)-NR^9-*$ 또는 $-NR^9-(C=O)-*$ 이고; X^1, X^2, X^3, X^4, 및 X^5 중 4 개 이하는 N 이고;

* 는  터미널에 연결되는 위치를 나타내고;

R^{17} 는 수소, $-C_{1-8}$ 할로하이드로카르빌, $-C_{3-8}$ 사이클로알킬, 또는 $-C_{3-8}$ 할로사이클로알킬이고, 여기서 상기 $-C_{1-8}$ 할로하이드로카르빌, $-C_{3-8}$ 사이클로알킬, 또는 $-C_{3-8}$ 할로사이클로알킬은 하기 그룹 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개로 임의로 치환될 수 있고: 수소, 할로겐, 및 $-C_{1-4}$ 하이드로카르빌;

R^{18} 과 R^{19} 는 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-8}$ 하이드로카르빌, $-C_{1-8}$ 할로하이드로카르빌, $-C_{3-8}$ 사이클로알킬, 또는 $-C_{3-8}$ 할로사이클로알킬이고, 여기서 상기 $-C_{1-8}$ 하이드로카르빌, $-C_{1-8}$ 할로하이드로카르빌, $-C_{3-8}$ 사이클로알킬, 또는 $-C_{3-8}$ 할로사이클로알킬은 하기 그룹 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개로 임의로 치환될 수 있고: 수소, 할로겐, 및 $-C_{1-4}$ 하이드로카르빌;

R^{20} 과 R^{21} 는 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-8}$ 하이드로카르빌, $-C_{1-8}$ 할로하이드로카르빌, $-C_{3-8}$ 사이클로알킬, 또는 $-C_{3-8}$ 할로사이클로알킬이고, 여기서 상기 $-C_{1-8}$ 하이드로카르빌, $-C_{1-8}$ 할로하이드로카르빌, $-C_{3-8}$ 사이클로알킬,

또는 -C_{3-8} 할로사이클로알킬은 하기 그룹 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개로 임의로 치환될 수 있고: 수소, 할로겐, 및 -C_{1-4} 하이드로카르빌; 또는 R^{20} 과 R^{21} 는 이들이 각각 연결된 질소 원자와 결합하여 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 N 원자 및 O 와 S 중에서 선택된 0, 1, 또는 2 개의 원자를 포함하는 포화된 또는 부분 포화된 3원-, 4원-, 5원-, 또는 6원-모노사이클릭 고리 또는 4원-, 5원-, 6원-, 7원-, 8원-, 9원-, 10원-, 11원-, 또는 12원-바이사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

R^1 은 -CN 또는 -Z-R^{10} 이고, 여기서 Z 는 화학결합, -C_{0-4} 하이드로카르빌-, -NR^{11}-, -$NR^{11}SO_2$-, -SO_2NR^{11}-, -NR^{11}-S(=O)(=NH)-, -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, -SO_2-, -C_{0-4} 하이드로카르빌-O-, -(C=O)-, -(C=O)NR^{11}-, -C(=N-OH)-, 또는 -NR^{11}(C=O)- 이거나; 또는 상기 그룹 -Z-R^{10} 는 -N=S(=O)-$(R^{10})_2$ 이고, 여기서 2 개의 R^{10} 는 이들이 각각 연결된 황 원자와 결합하여 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 N 원자 및 O 와 S 중에서 선택된 0, 1, 또는 2 개의 원자를 포함하는 포화된 또는 부분 포화된 3원-, 4원-, 5원-, 또는 6원-모노사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

R^2 는 할로겐 또는 그룹 -Y-R^{12} 이고, 여기서 Y 는 화학결합, -C_{0-4} 하이드로카르빌-, -N(C_{0-1} 하이드로카르빌)-C_{0-4} 하이드로카르빌-, -C(=O)NR^aR^a (C_{1-4} 하이드로카르빌)-, -O-C_{0-4} 하이드로카르빌-, -S-, -S(=O)-, -SO_2-, -SO_2NR^{12}-, 또는 -S(=O)(=NH)- 이고;

R^3 는 수소, 할로겐, C_{1-8} 하이드로카르빌, 또는 C_{1-4} 할로하이드로카르빌이고;

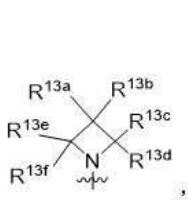
R^4 는 수소, 할로겐, R^{4a}, 또는 R^{4b} 이고;

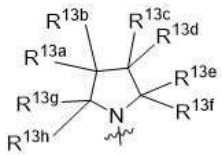
R^5 는 수소, 할로겐, C_{1-8} alkyl, 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

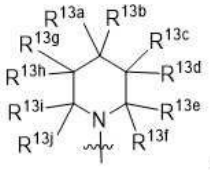
R^6 는 수소, 할로겐, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} 할로알킬, -OH, -O-R^{6a}, 또는 -O-R^{6b}이고;

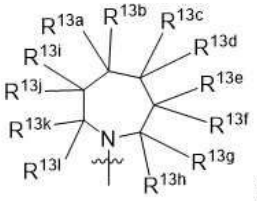
R^7 는 수소, 할로겐, C_{1-8} 하이드로카르빌, 또는 C_{1-4} 할로하이드로카르빌이고;

R^8 는 하기로 구성된 군에서 선택되고:



,


,


, 및


;

R^{13a}, R^{13b}, R^{13c}, R^{13d}, R^{13e}, R^{13f}, R^{13g}, R^{13h}, R^{13i}, R^{13j}, R^{13k}, 및 R^{13l} 각각 독립적으로 수소, 할로겐, R^{13m}, 또는 R^{13n}; 또는 R^{13a}/R^{13b} 쌍, R^{13c}/R^{13d} 쌍, R^{13e}/R^{13f} 쌍, R^{13g}/R^{13h} 쌍, R^{13i}/R^{13j} 쌍, 및 R^{13k}/R^{13l} 쌍의 각각은, 이들이 각각 연결된 탄소 원자와 함께, 독립적으로 R^8 고리에 스피로 연결된(spiro-linked) 포화된 또는 부분 포화된 3원-, 4원-, 5원-, 또는 6원-모노사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 3원-, 4원-, 5원-, 또는 6원-모노사이클릭 고리는 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 N 원자 및 O 와 S 중에서 선택된 0, 1, 또는 2 개의 원자를 포함하며, 또한 상기 3원-, 4원-, 5원-, 또는 6원-모노사이클릭 고리는 F, Cl, Br, C_{1-6} 하이드로카르빌, C_{1-4} 할로하이드로카르빌, -OR^a, -OC_{1-4} 할로하이드로카르빌, CN, -NR^aR^a, 및 옥소(oxo)로 구성된 군에서 선택된 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 기(groups)으로 치환되고;

R^9 은 H 또는 C_{1-6} 하이드로카르빌이고;

R^{10} 은 수소, R^{10a}, R^{10b}, 또는 R^{10c} 이고;

R^{11} 은 수소, R^{11a}, 또는 R^{11b} 이고;

R^{12} 는 R^{12a} 또는 R^{12b} 이고;

R^{15} 는 수소, 할로겐, C_{1-8} 하이드로카르빌, C_{1-4} 할로하이드로카르빌, -O-C_{1-8} 하이드로카르빌, 또는 -O-R^{15a} 이고, 여기서 R^{15a} 는 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 N 원자 및 O 와 S 중에서 선택된 0, 1, 또는 2 개의 원자를 포함하는 포화된 또는 부분 포화된 3원-, 4원-, 5원-, 또는 6원-모노사이클릭 고리이고 ;

R^{4a}, R^{6a}, R^{10a}, R^{11a}, R^{12a}, 또는 R^{13m} 는, 각각의 경우에, 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 N 원자 및 O 와 S 중에서 선택된 0, 1, 또는 2 개의 원자를 포함하는 포화된 또는 부분 포화된 3원-, 4원-, 5원-, 6원- 또는 7원-모노사이클릭 고리 또는 4원-, 5원-, 6원-, 7원-, 8원-, 9원-, 10원-, 11원- 또는 12원-바이사이클릭 고리에서 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 모노사이클릭 고리 및 바이사이클릭 고리는 F, Cl, Br, C_{1-6} 하이드로카르빌, C_{1-4} 할로하이드로카르빌, -OR^a, -OC_{1-4} 할로하이드로카르빌, CN, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^a$, -$C(=O)NR^aR^a$, -$C(=NR^a)NR^aR^a$, -$OC(=O)R^b$, -$OC(=O)NR^aR^a$, -OC_{2-6} 하이드로카르빌 NR^aR^a, -OC_{2-6} 하이드로카르빌 OR^a, -SR^a, -$S(=O)R^b$, -$S(=O)_2R^b$, -$S(=O)_2NR^aR^a$, -NR^aR^a, -$N(R^a)C(=O)R^b$, -$N(R^a)C(=O)OR^b$, -$N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, -$N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, -$N(R^a)S(=O)_2R^b$, -$N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, -NR^aC_{2-6} 하이드로카르빌 NR^aR^a, -NR^aC_{2-6} 하이드로카르빌 OR^a, -C_{1-6} 하이드로카르빌 NR^aR^a, -C_{1-6} 하이드로카르빌 OR^a, -C_{1-6} 하이드로카르빌 $N(R^a)C(=O)R^b$, -C_{1-6} 하이드로카르빌 $OC(=O)R^b$, -C_{1-6} 하이드로카르빌 $C(=O)NR^aR^a$, -C_{1-6} 하이드로카르빌 $C(=O)OR^a$, R^{14}, 및 옥소 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개와 각각 독립적으로 및 선택적으로 치환될 수 있고;

R^{4b}, R^{6b}, R^{10b}, R^{11b}, R^{12b}, 또는 R^{13n} 는, 각각의 경우에, C_{1-6} 하이드로카르빌에서 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 하이드로카르빌은 F, Cl, Br, -R^a, -OR^a, -OC_{1-4} 할로하이드로카르빌, 및 CN 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 또는 5 개와 선택적으로 치환될 수 있고;

R^{10c} 는, 각각의 경우에, C_{1-6} 하이드로카르빌에서 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 하이드로카르빌은 F, Cl, Br, -R^a, -R^c, -OR^a, -OC_{1-4} 할로하이드로카르빌, 및 CN 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 또는 5 개와 선택적으로 치환될 수 있고;

R^{14} 는, 각각의 경우에, 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 N 원자 및 O 와 S 중에서 선택된 0 개 또는 1 개의 원자를 포함하는 포화된 또는 부분 포화된 3원-, 4원-, 5원-, 6원- 또는 7원-모노사이클릭 고리 또는 4원-, 5원-, 6원-, 7원-, 8원-, 9원-, 10원-, 11원- 또는 12원-바이사이클릭 고리에서 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 모노사이클릭 고리 및 바이사이클릭 고리는 F, Cl, Br, C_{1-6} 하이드로카르빌, C_{1-4} 할로하이드로카르빌, -OR^a, -OC_{1-4} 할로하이드로카르빌, CN, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^a$, -$C(=O)NR^aR^a$, -$C(=NR^a)NR^aR^a$, -$OC(=O)R^b$, -$OC(=O)NR^aR^a$, -OC_{2-6} 하이드로카르빌 NR^aR^a, -OC_{2-6} 하이드로카르빌 OR^a, -SR^a, -$S(=O)R^b$, -$S(=O)_2R^b$, -$S(=O)_2NR^aR^a$, -NR^aR^a, -$N(R^a)C(=O)R^b$, -$N(R^a)C(=O)OR^b$, -$N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, -$N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, -$N(R^a)S(=O)_2R^b$, -$N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, -NR^aC_{2-6} 하이드로카르빌 NR^aR^a, -NR^aC_{2-6} 하이드로카르빌 OR^a, -C_{1-6} 하이드로카르빌 NR^aR^a, -C_{1-6} 하이드로카르빌 OR^a, -C_{1-6} 하이드로카르빌 $N(R^a)C(=O)R^b$, -C_{1-6} 하이드로카르빌 $OC(=O)R^b$, -C_{1-6} 하이드로카르빌 $C(=O)NR^aR^a$, -C_{1-6} 하이드로카르빌 $C(=O)OR^a$, 및 옥소 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개와 각각 독립적으로 및 선택적으로 치환될 수 있고;

R^a 는, 각각의 경우에, 독립적으로 수소 또는 R^b 이고;

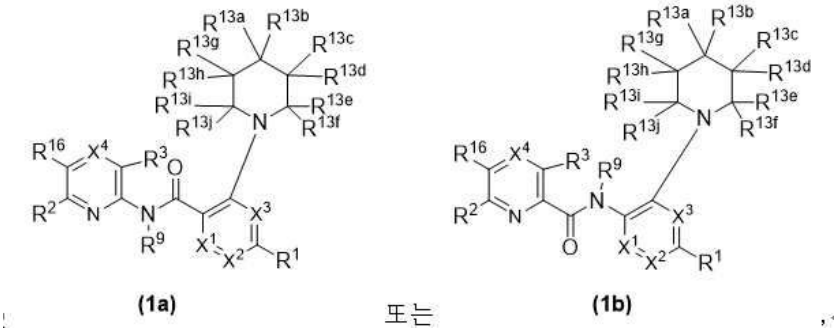
R^b 는, 각각의 경우에, 독립적으로 C_{1-6} 하이드로카르빌, 페닐, 또는 벤질이고, 여기서 상기 하이드로카르빌은 할로겐, -OH, $-OC_{1-4}$ 하이드로카르빌, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ 하이드로카르빌, $-OC(=O)C_{1-4}$ 하이드로카르빌, 및 $-N(C_{1-4}$ 하이드로카르빌$)C_{1-4}$ 하이드로카르빌 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개와 선택적으로 치환될 수 있고; 상기 페닐 및 벤질은 할로겐, C_{1-4} 하이드로카르빌, C_{1-3} 할로하이드로카르빌, -OH, $-OC_{1-4}$ 하이드로카르빌, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ 하이드로카르빌, $-OC(=O)C_{1-4}$ 하이드로카르빌, 및 $-N(C_{1-4}$ 하이드로카르빌$)C_{1-4}$ 하이드로카르빌 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개와 각각 독립적으로 및 선택적으로 치환될 수 있고; 및

R^c 는, 각각의 경우에, 독립적으로 $-OC(=O)C_{1-5}$ 하이드로카르빌이고, 여기서 상기 하이드로카르빌은 선택적으로 -OH 및 $-NH_2$ 기 중 1 개, 2 개, 또는 3 개로 치환될 수 있는 것인, 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 2

청구항 1 에 있어서,

상기 일반식 (1)은 하기 구조를 가지며:

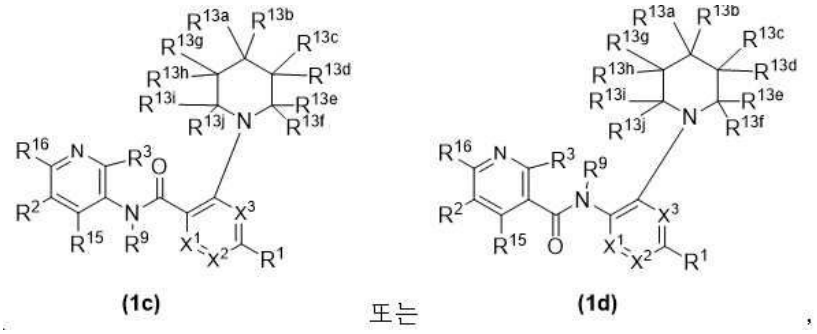


여기서 R^{16} 는 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, -OH, $-O-C_{1-4}$ 하이드로카르빌, $-O-C_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, $-O-C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-O-C_{3-6}$ 할로사이클로알킬, -SH, $-S-C_{1-6}$ 하이드로카르빌, $-S-C_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, $-S-C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-S-C_{3-6}$ 할로사이클로알킬, $-NR^{20}R^{21}$, 또는 $-NO_2$ 인 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 3

청구항 1 에 있어서,

상기 일반식 (1)은 하기 구조를 가지며:



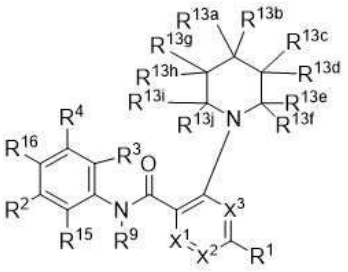
여기서 R^{16} 는 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, -OH, $-O-C_{1-4}$ 하이드로카르빌, $-O-C_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, $-O-C_{3-6}$ 사이클로알

킬, -O-C_{3-6} 할로사이클로알킬, -SH, -S-C_{1-6} 하이드로카르빌, -S-C_{1-4} 할로하이드로카르빌, -S-C_{3-6} 사이클로알킬, -S-C_{3-6} 할로사이클로알킬, -$NR^{20}R^{21}$, 또는 -NO_2 인 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 4

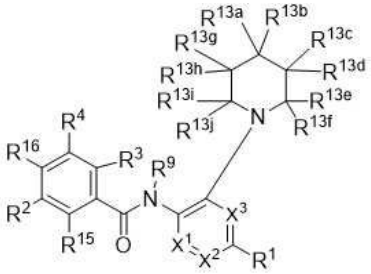
청구항 1 에 있어서,

일반식 (1)은 하기 구조를 가지며:



(1e)

또는



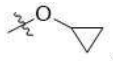
(1f)

,

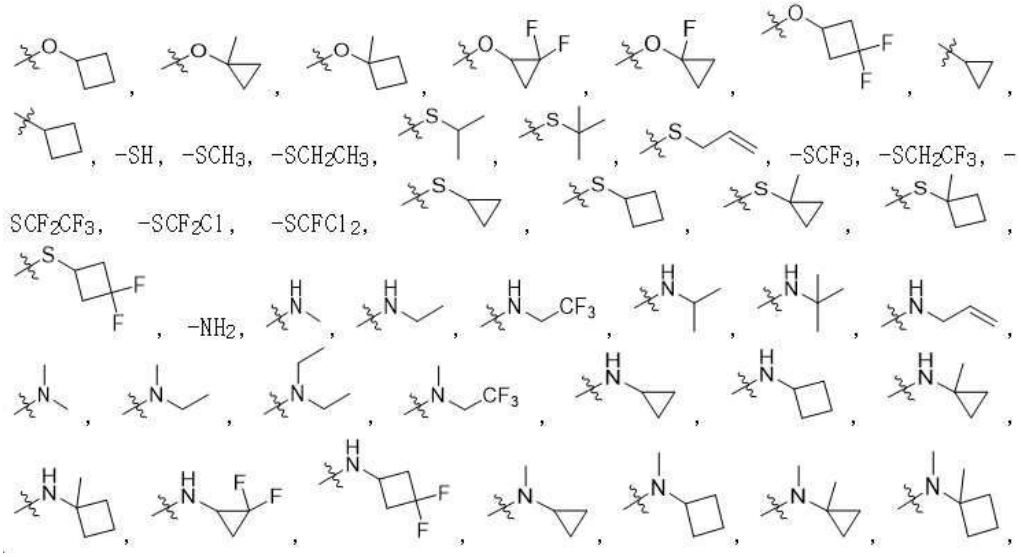
여기서 R^{16} 는 -C_{3-6} 사이클로알킬, -OH, -O-C_{1-4} 할로하이드로카르빌, -O-C_{3-6} 사이클로알킬, -O-C_{3-6} 할로사이클로알킬, -SH, -S-C_{1-6} 하이드로카르빌, -S-C_{1-4} 할로하이드로카르빌, -S-C_{3-6} 사이클로알킬, -S-C_{3-6} 할로사이클로알킬, -$NR^{18}R^{19}$, 또는 -NO_2 인 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, R^{16} 은 -OH, -OCF_3, -OCH_2F, -$OCHF_2$, -OCH_2CF_3, -OCF_2CF_3, -OCF_2Cl, -$OCFCl_2$,



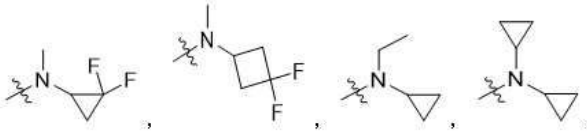
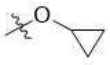
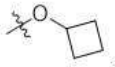
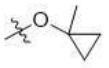
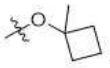
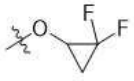
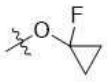
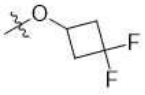
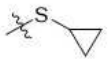
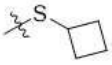
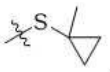
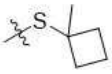
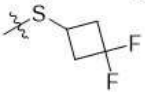
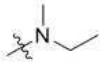
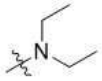
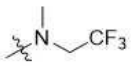
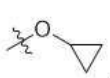
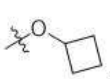
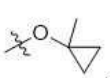
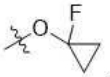
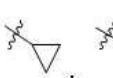
,



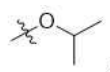
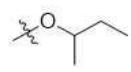
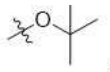
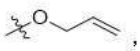
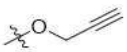
-SH, -SCH_3, -SCH_2CH_3,

, -SCF_3, -SCH_2CF_3, -SCF_2CF_3, -SCF_2Cl, -$SCFCl_2$,

, -NH_2,

, , , , 또는 $-NO_2$ 이고, 바람직하기로는 $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, , , , , , , , , , $-SCH_3$, $-SCF_3$, $-SCF_2Cl$, $-SCFCl_2$, , , , , , , , ,  이고, 또는 $-NO_2$, 그리고 보다 바람직하기로는 $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, , , , , , , $-SCH_3$, $-SCF_3$, , 또는 $-NO_2$ 인 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 6

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, R^{16} 은 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, , , , , 또는  이고, 바람직하기로는 $-OCH_3$ 인 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, R^{9} 은 수소, 메틸, 또는 에틸이고, 바람직하기로는 수소인 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 8

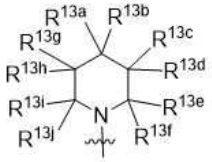
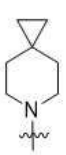
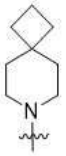
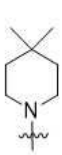
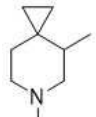
청구항 1 에 있어서,

일반식 (1)에서, R^{13c}, R^{13d}, R^{13e}, R^{13f}, R^{13g}, R^{13h}, R^{13i}, R^{13j}, R^{13k}, 및 R^{13l} 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_{1-6} 하이드로카르빌, 또는 C_{1-4} 할로하이드로카르빌이고; 상기 R^{13a}/R^{13b} 쌍에서 R^{13a} 과 R^{13b} 는, 이들이 각각 연결된 탄소 원자와 함께, 독립적으로 R^{8} 고리에 스피로 연결된(spiro-linked) 포화된 3원-, 4원-, 또는 5원-모노사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 모노사이클릭 고리는 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 N 원자 및 O 와 S 중에서 선택된 0, 1, 또는 2 개의 원자를 포함하고; 바람직하기로는 R^{13c}, R^{13d}, R^{13e}, R^{13f}, R^{13g}, R^{13h}, R^{13i}, R^{13j}, R^{13k}, 및 R^{13l} 는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 또는 에틸이고; 그리고 상기 R^{13a}/R^{13b} 쌍에서 R^{13a} 과 R^{13b} 는 이들이 각각 연결된 탄소 원자와 결합하여 R^{8} 고리에 스피로 연결된(spiro-linked) 사이클로프로필, 사이클로부틸, 또는 사이클로펜틸 고리를 형성할 수 있는 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형,

약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서,

구조 단위(structural unit)  는  ,  ,  , 또는   이고, 바람직하기로는 인 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 10

청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, Z 는 화학 결합, -NH-, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$, -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, $-SO_2-$, -(C=O)-, -(C=O)NH-, 또는 -NH(C=O)- 인 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 11

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, R^{10} 은

(a) 수소;

(b) C_{1-6} 하이드로카르빌 (여기서 상기 하이드로카르빌은 F, Cl, Br, -OH, 및 $-OCH_3$ 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개와 선택적으로 치환될 수 있음);

(c) 하나의 기(group) (여기서 상기 $-Z-R^{10}$ 가 $-N=S(=O)-(R^{10})_2$ 일때, 2 개의 R^{10} 는 이들이 각각 연결된 황 원자와 결합하여 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 N 원자 및 O 와 S 중에서 선택된 0 개, 1 개, 또는 2 개의 원자를 포함하는 포화된, 부분 포화된, 또는 불포화된 3원-, 4원-, 5원-, 6원-, 또는 7원 모노사이클릭 고리를 형성할 수 있으며, 여기서 상기 모노사이클릭 고리는 F, Cl, Br, C_{1-6} 하이드로카르빌, C_{1-4} 할로하이드로카르빌, $-C_{1-6}$ 하이드로카르빌 OH, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, 및 옥소 중에서 선택된 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 기들과 치환됨); 및

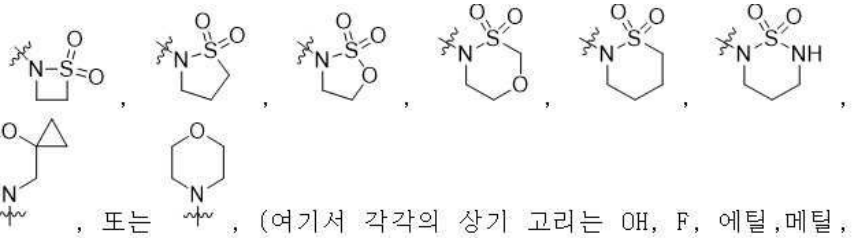
(d) C_{1-6} 하이드로카르빌 (여기서 상기 C_{1-6} 하이드로카르빌은 $-OC(=O)C_{1-5}$ 하이드로카르빌 기 중 1 개, 2 개, 또는 3 개와 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 상기 C_{1-5} 하이드로카르빌은 -OH 및 $-NH_2$ 의 기 중 1 개 또는 2 개와 선택적으로 치환될 수 있고; 및 상기 C_{1-6} 하이드로카르빌은 F, Cl, Br, -OH, 및 $-OCH_3$ 기 중 1 개, 2 개, 또는 3 개와 선택적으로 치환될 수 있음);에서 선택되는 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 12

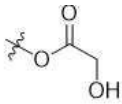
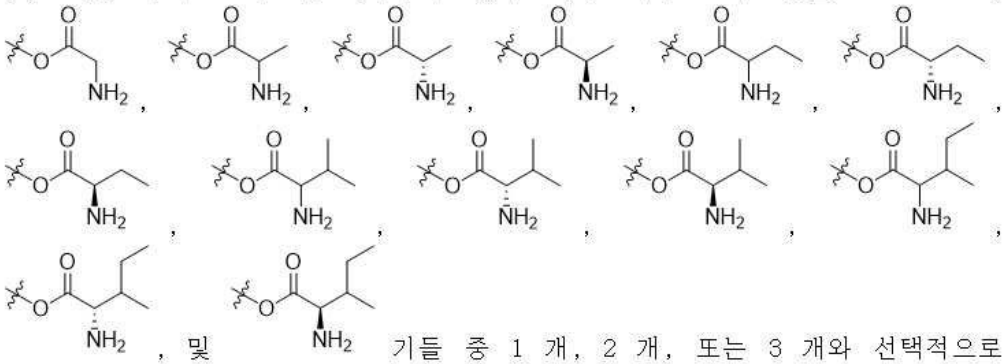
청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, R^1 은 -CN 또는 $-Z-R^{10}$ 기이고, 여기서 Z 는 화학 결합, -NH-, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$, -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, $-SO_2-$, -(C=O)-, -(C=O)NH-, 또는 -NH(C=O)- 이고; 및 R^{10} 는,

(a) 수소;

(b) 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐, 이미다졸릴, 모르폴리닐, 피롤리디닐,

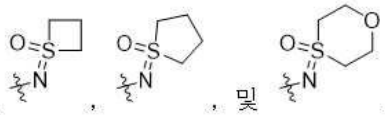
피페라지닐, , 또는 , (여기서 각각의 상기 고리는 OH, F, 에틸,메틸, $-CH_2OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, NH_2, CN, 및 옥소 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개와 독립적으로 및 선택적으로 치환될 수 있고; 옥세타닐 및 사이클로프로필이 바람직함);

(c) 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 OH, F, $-C(=O)OCH_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, 또는 $-N(CH_3)_2$ 와 치환된 C_{1-6} 하이드로카르빌, 바람직하기로는 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 OH 와 치환된 C_{1-6} 하이드로카르빌, 및 보다 바람직하기로는 1 개의 OH 와 치환된 C_{1-6} 하이드로카르빌; 및

(d) C_{1-6} 하이드로카르빌 (여기서 상기 C_{1-6} 하이드로카르빌은 , , 및 기들 중 1 개, 2 개, 또는 3 개와 선택적으로 치환될 수 있고; 및 상기 C_{1-6} 하이드로카르빌은 F, Cl, Br, -OH, 및 $-OCH_3$ 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개와 선택적으로 치환될 수 있음);에서 선택되는 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 13

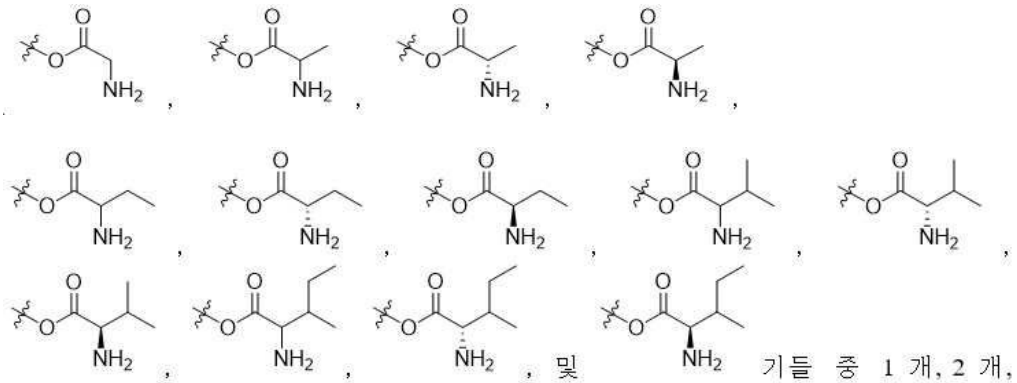
청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, $-Z-R^{10}$ 기는 $-N=S(=O)-(R^{10})_2$ 이고, 여기서 2 개의 R^{10} 는 이들이 각각 연결된 황 원자와 결합하여 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 N 원자 및 0 와 S 중에서 선택된 0 개, 1 개, 또는 2 개의 원자를 포함하는 포화된 또는 부분 포화된 3원-, 4원-, 5원-, 또는 6원-모노사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 바람직하기로는 상기 $-Z-R^{10}$ 기는

, 및 로부터 선택되는 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 14

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화

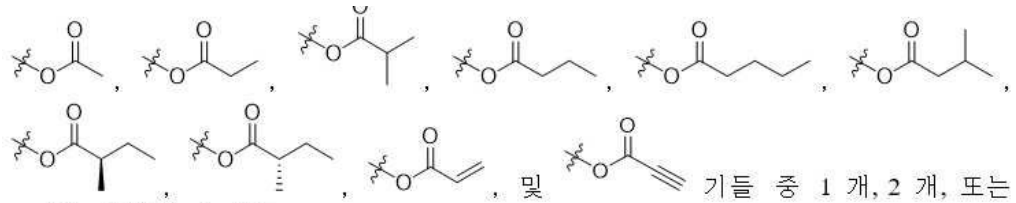
물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, R^1 은 $-Z-R^{10}$ 기이고, 여기서 Z 는 $-NHSO_2-$ 또는 $-SO_2NH-$ 이고; 및 R^{10} 은 옥세타닐 또는 사이클로프로필, 또는 R^{10} 은 1 개, 2 개, 또는 3 개의 OH 기와 치환된 C_{1-6} 하이드로카르빌; 또는 R^{10} 은 C_{1-6} 하이드로카르빌이고, 여기서 상기 C_{1-6} 하이드로카르빌은



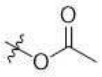
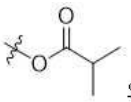
기들 중 1 개, 2 개, 또는 3 개와 선택적으로 치환되는 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 15

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, R^{10} 은 C_{1-6} 하이드로카르빌에서 선택되며, 여기서 상기 하이드로카르빌은

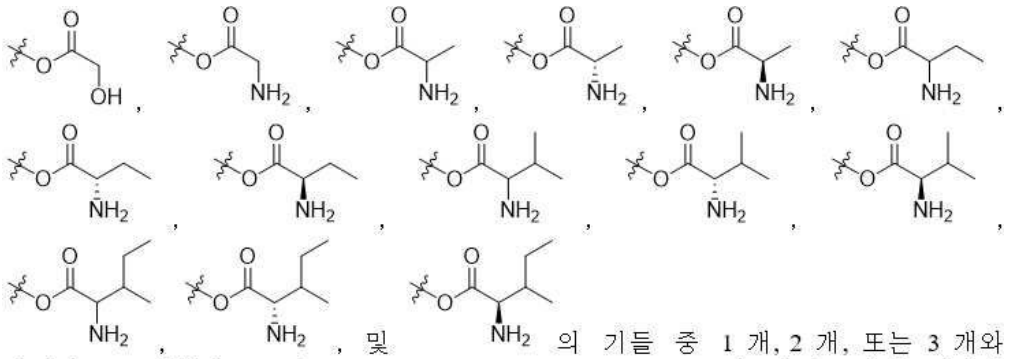


기들 중 1 개, 2 개, 또는 3 개와 치환될 수 있고,

상기 하이드로카르빌은 바람직하기로는  또는  와 치환되며; Z 는 $-NHSO_2-$ 또는 $-SO_2NH-$ 이고; Z 는 바람직하기로는 $-NHSO_2-$ 인 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 16

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, R^{10} 은 C_{1-6} 하이드로카르빌에서 선택되며, 여기서 상기 하이드로카르빌은



선택적으로 치환될 수 있고, Z 는 $-NHSO_2-$ 또는 $-SO_2NH-$ 인 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 17

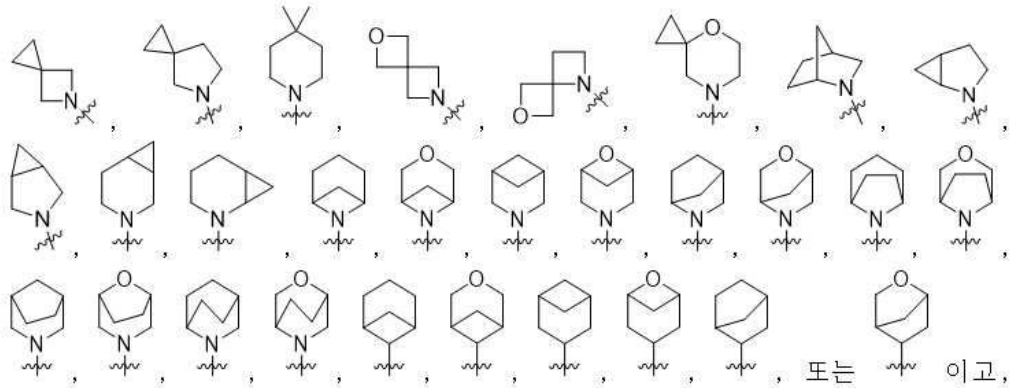
청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, R^2 는 할로겐 또는 $-Y-R^{12}$ 기이고, 여기서 Y 는 화학결합, -NH-, $-NH-(CH_2)_{0-4}-$, 또는 $-O-(CH_2)_{0-4}-$ 이고; 및 R^{12} 는 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 N 원자 및 O 와 S 중에서 선택된 0 개 또는 1 개의 원자를 포함하는 포화된, 부분 포화된, 또는 불포화된 3원-, 4원-, 5원-, 6원- 또는 7원-모노사이클릭 고리 또는 4원-, 5원-, 6원-, 7원-, 8원-, 9원-, 10원-, 11원- 또는 12원-바이사이클릭 고리이며, 여기서 상기 모노사이클릭 고리 및 바이사이클릭 고리는 F, Cl, Br, C_{1-6} 하이드로카르빌, C_{1-4} 할로하이드로카르빌, -OH, $-OC_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, CN, R^{14}, 및 옥소 기들 중 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개와 각각 독립적으로 및 선택적으로 치환될 수 있거나; 또는 R^{12} 는 C_{1-6} 하이드로카르빌이고, 여기서 상기 하이드로카르빌은 F, Cl, Br, -OH, $-OC_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, 및 CN 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 또는 5 개와 선택적으로 치환될 수 있는 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 18

청구항 1 내지 17 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, R^2 는 포화된 5원- 또는 6원- 모노사이클릭 고리이고, 여기서 상기 고리는 0 개, 1 개, 또는 2 개의 N 원자 및 0 개 또는 1 개의 O 원자를 포함하고, 상기 고리는 F, Cl, Br, C_{1-6} 하이드로카르빌, C_{1-4} 할로하이드로카르빌, -OH, $-OC_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, CN, R^{14}, 및 옥소 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 기들과 치환되는 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 19

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, R^2 는 (a) 할로겐; (b) $-Y-R^{12}$ 기 (여기서 Y 는 화학결합이고; R^{12} 는 몰포리닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 피페라지닐, 테트라하이드로퓨라닐,


, 또는 이고, 여기서 각각의 상기 고리는 F, Cl, Br, 메틸, CF_3, -OH, $-OCHF_2$, CN, 및 옥소 중에서 선택된 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 기들과 치환됨); 또는 (c) $-Y-R^{12}$ 기 (여기서 Y 는 -NH-, -O-, $-O-(CH_2)-$, $-O-(CH_2)-(CH_2)-$, 또는 $-O-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$


이고, 및 R^{12} 는 , , 또는 ; 또는 R^{12} 는 C_{1-6} 하이드로카르빌이고, 여기서 상기 하이드로카르빌은 F, Cl, Br, 메틸, CF_3, -OH, 및 CN 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 또는 5 개와 선택적으로 치환될 수 있음)인 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 20

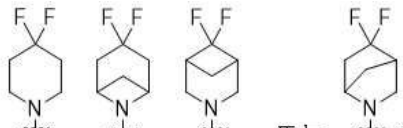
청구항 1 내지 19 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, R^2 는 몰포리닐 또는 피페리디닐이고, 여기서 상기 몰포리닐 및 피페리디닐은 F, Cl, Br, 메틸, CF_3, -OH, $-OCHF_2$, 및 CN 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개와 선택적으로 치환될 수 있는 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 21

청구항 1 내지 20 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, R^2 는 1 개, 2 개, 또는 3 개의 불소기로 치환된 피페리디닐인 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 22

청구항 1 내지 19 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서,

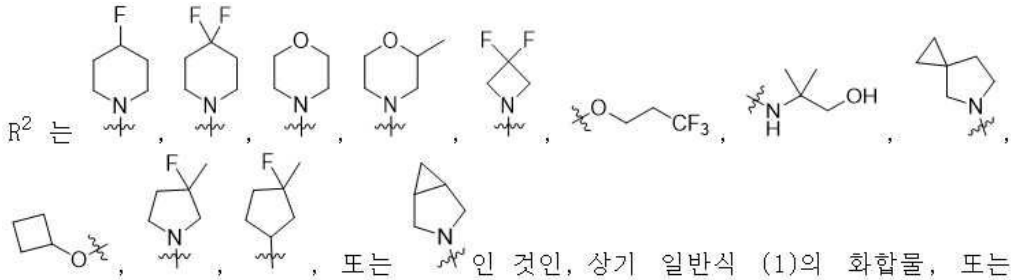

R^2 는 , , , 또는 인 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 23

청구항 1 내지 20 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, R^2 는 1 개, 2 개, 또는 3 개의 메틸기로 치환된 몰포리닐인 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 24

청구항 1 내지 19 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서,

R^2 는 , 또는 인 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 25

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, R^{10} 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라하이드로퓨라닐, 및 1,3,4-옥사티아지나닐로부터 선택되는 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 26

청구항 1 내지 25 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, R^3 는 수소인 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 27

청구항 1 내지 26 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, R^4 는 (a) 수소; (b) 1 개, 2 개, 또는 3 개의 OH 기와 치환된 C_{1-6} 하이드로카르빌; (c) 사이클로프로필; 및 (d) F; 로부터 선택되며, R^4 는 바람직하기로는 수소, F, 또는 메틸이고; R^4 는 보다 바람직하기로는 수소인 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 28

청구항 1 내지 27 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, R^5 는 수소 또는 불소, 바람직하기로는 수소인 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 29

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, R^6 은 수소 또는 불소, 바람직하기로는 수소인 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 30

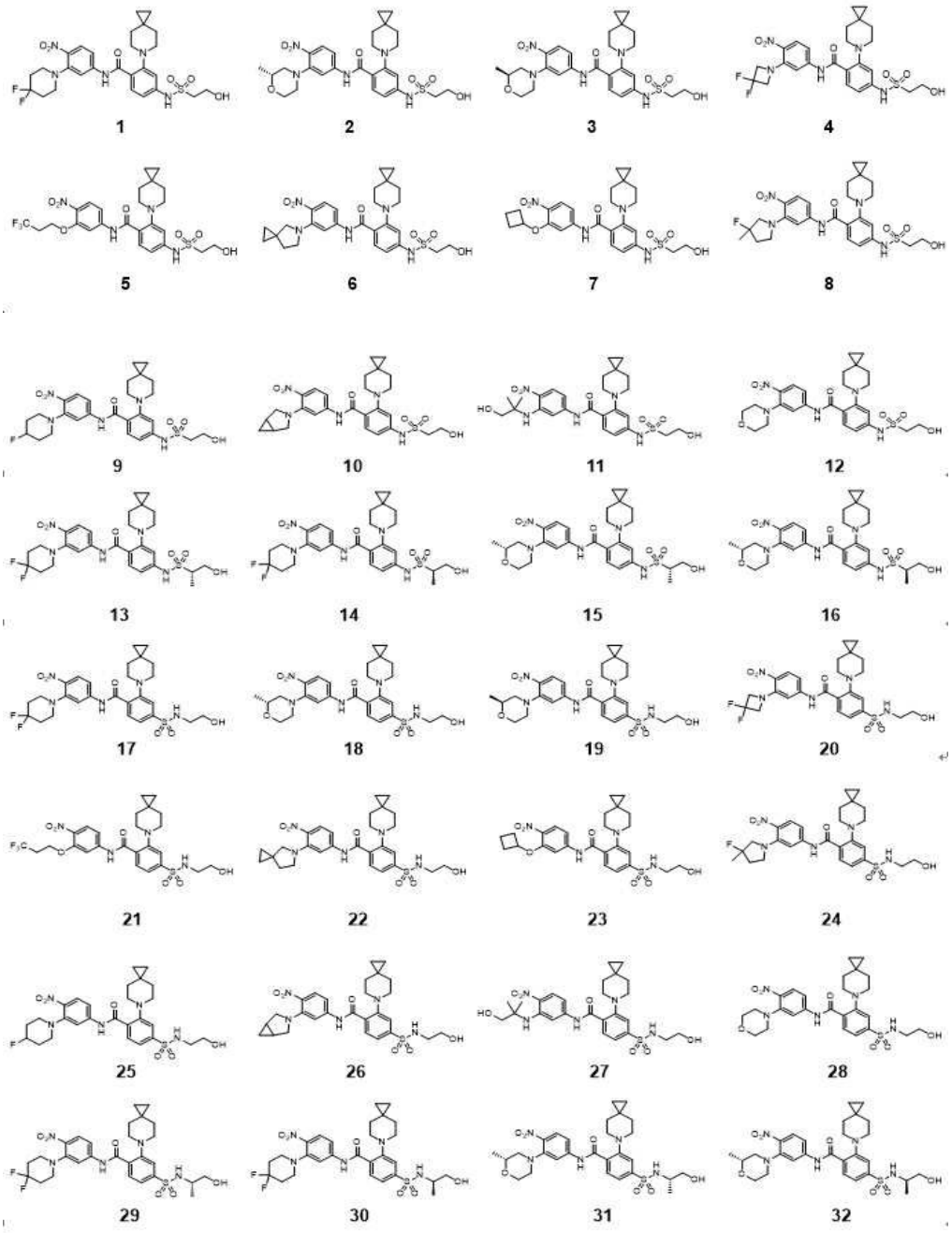
청구항 1 내지 29 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, R^7 은 수소인 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

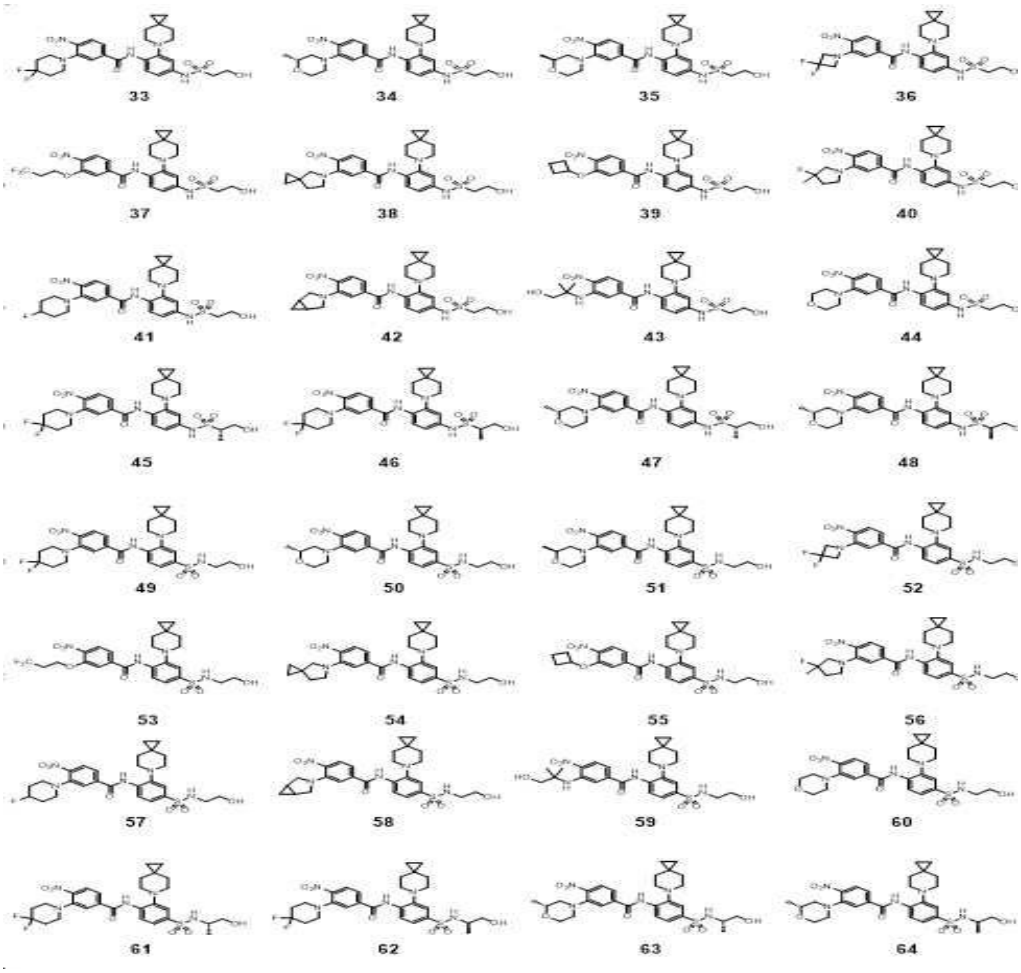
청구항 31

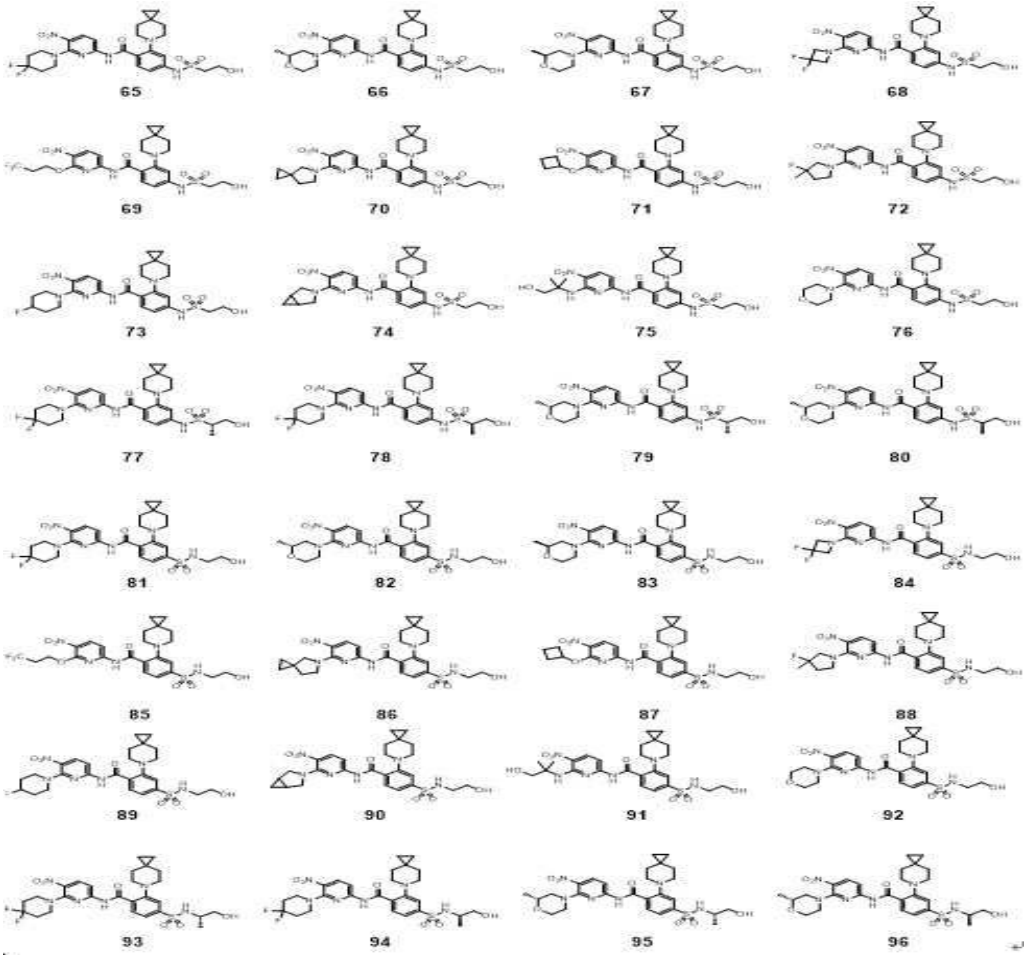
청구항 1 내지 30 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 일반식 (1)에서, R^{15} 는 수소 또는 불소, 바람직하기로는 수소인 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

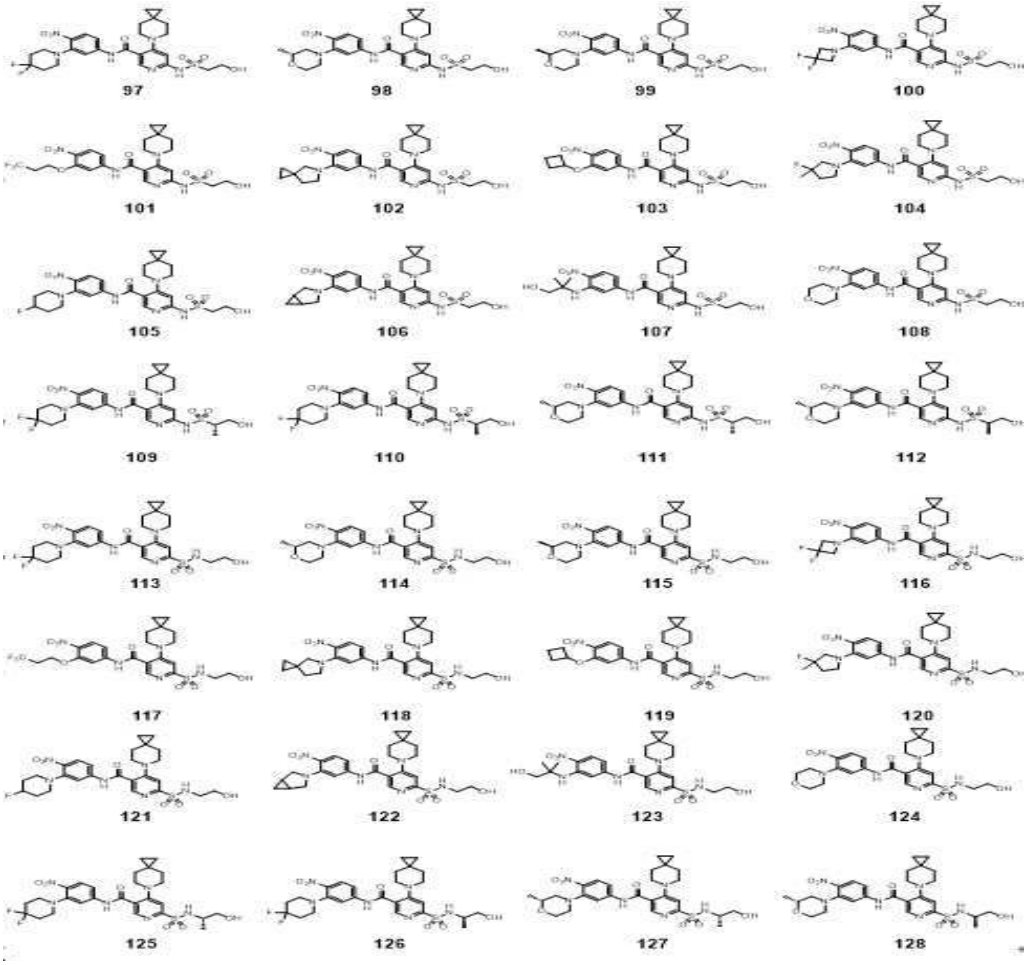
청구항 32

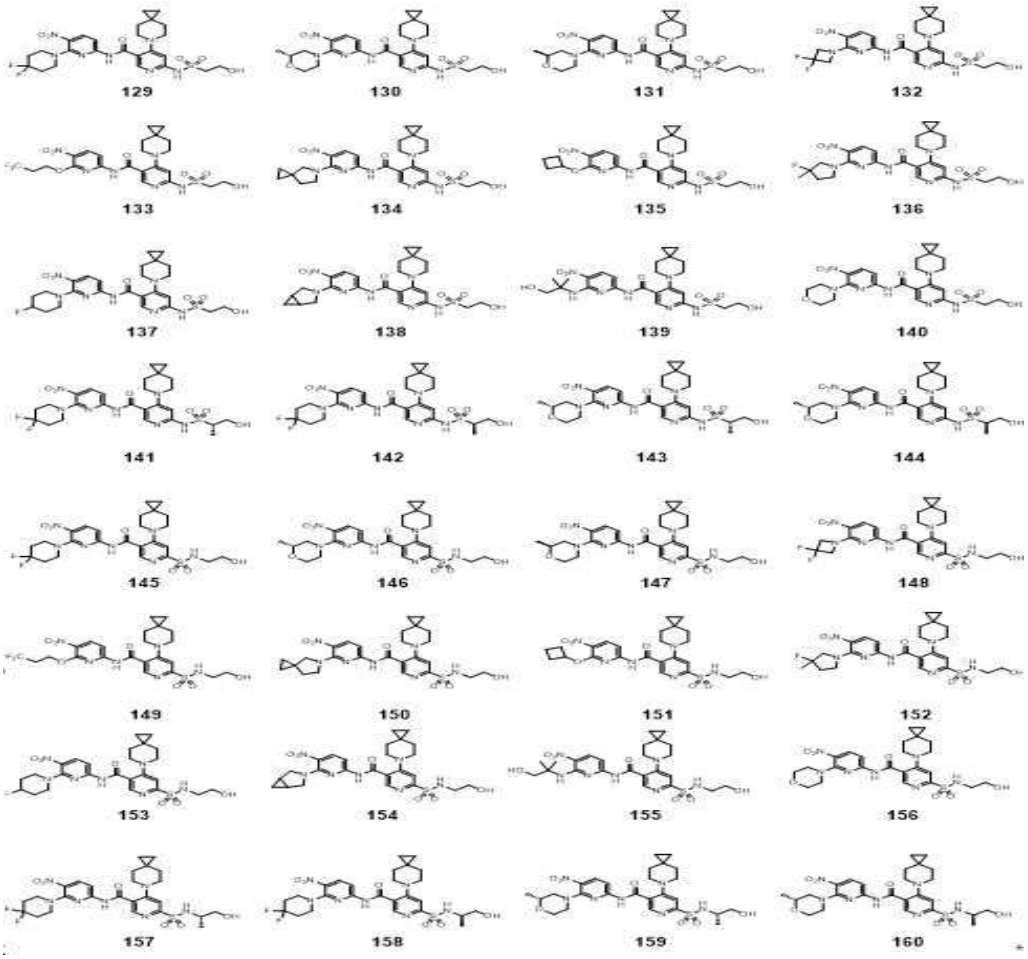
청구항 1 내지 31 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조들 중 하나를 갖는 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물:

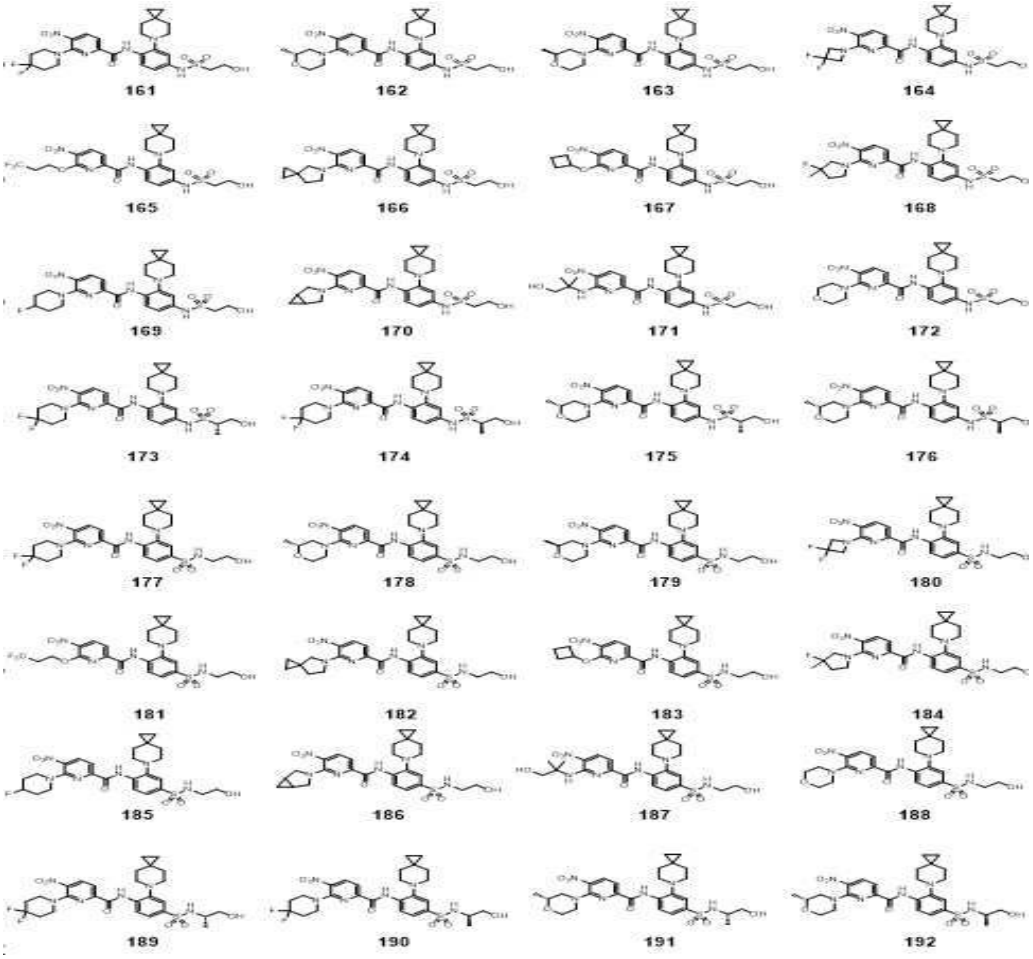


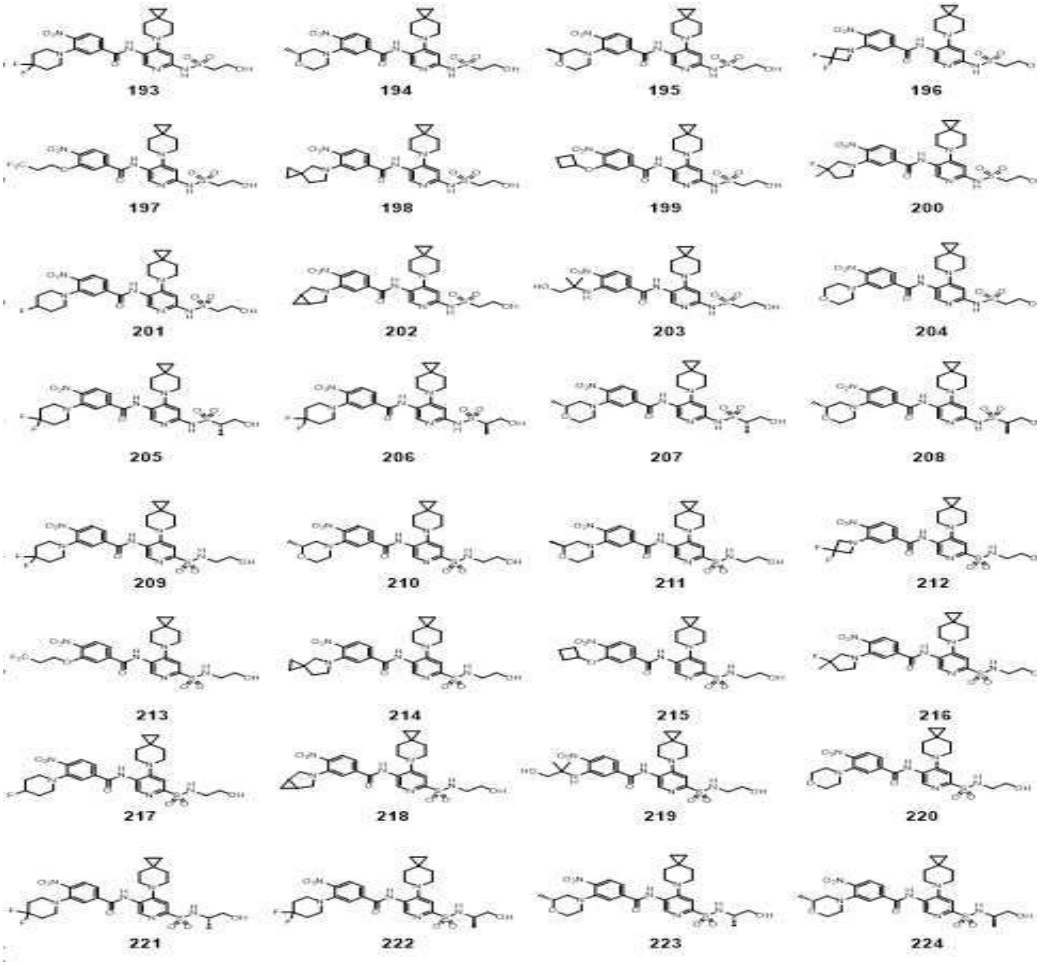

33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64

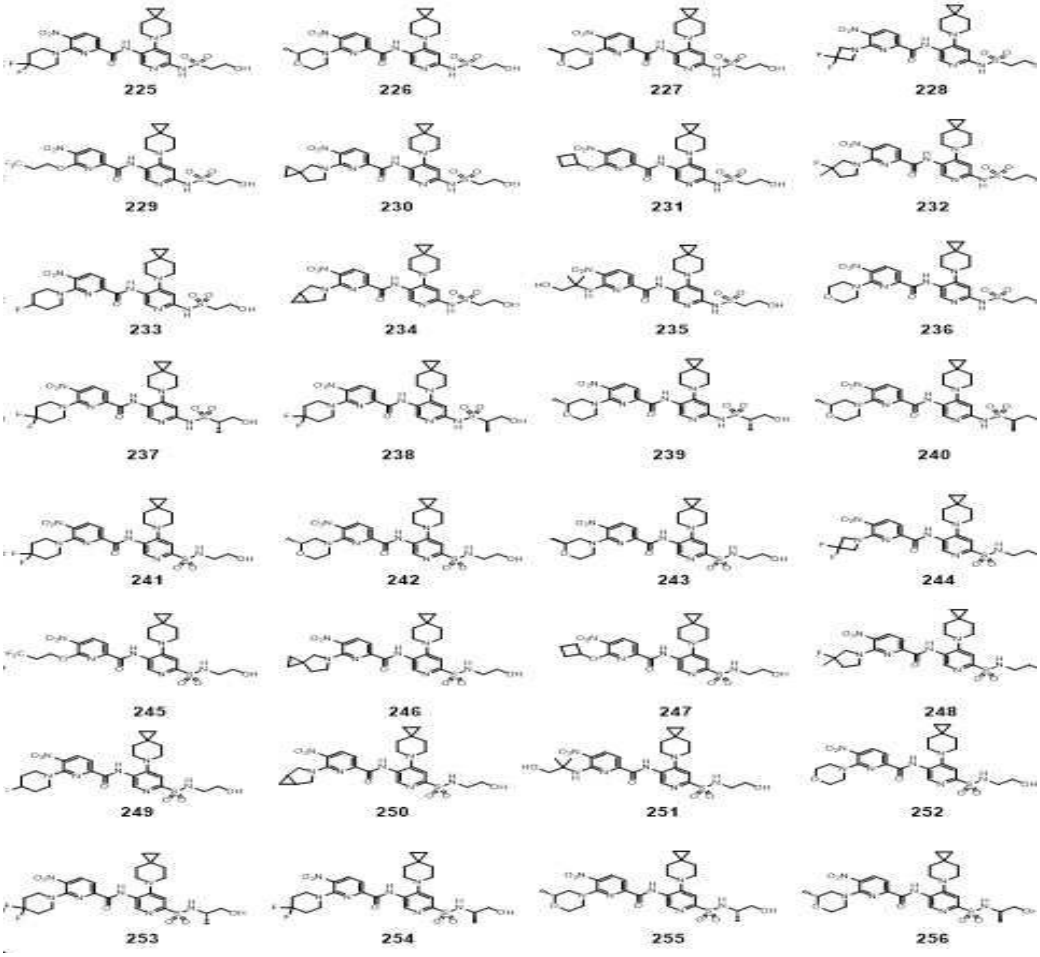

65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96

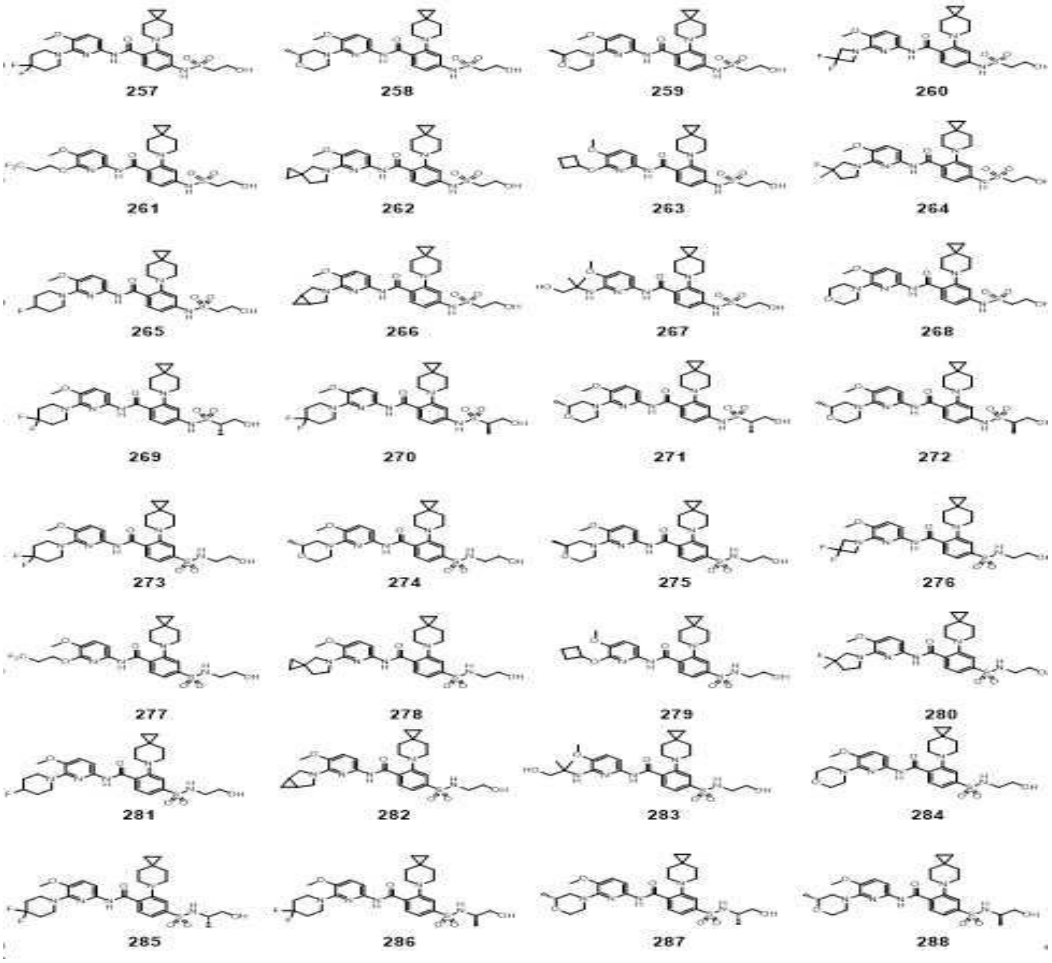

97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128

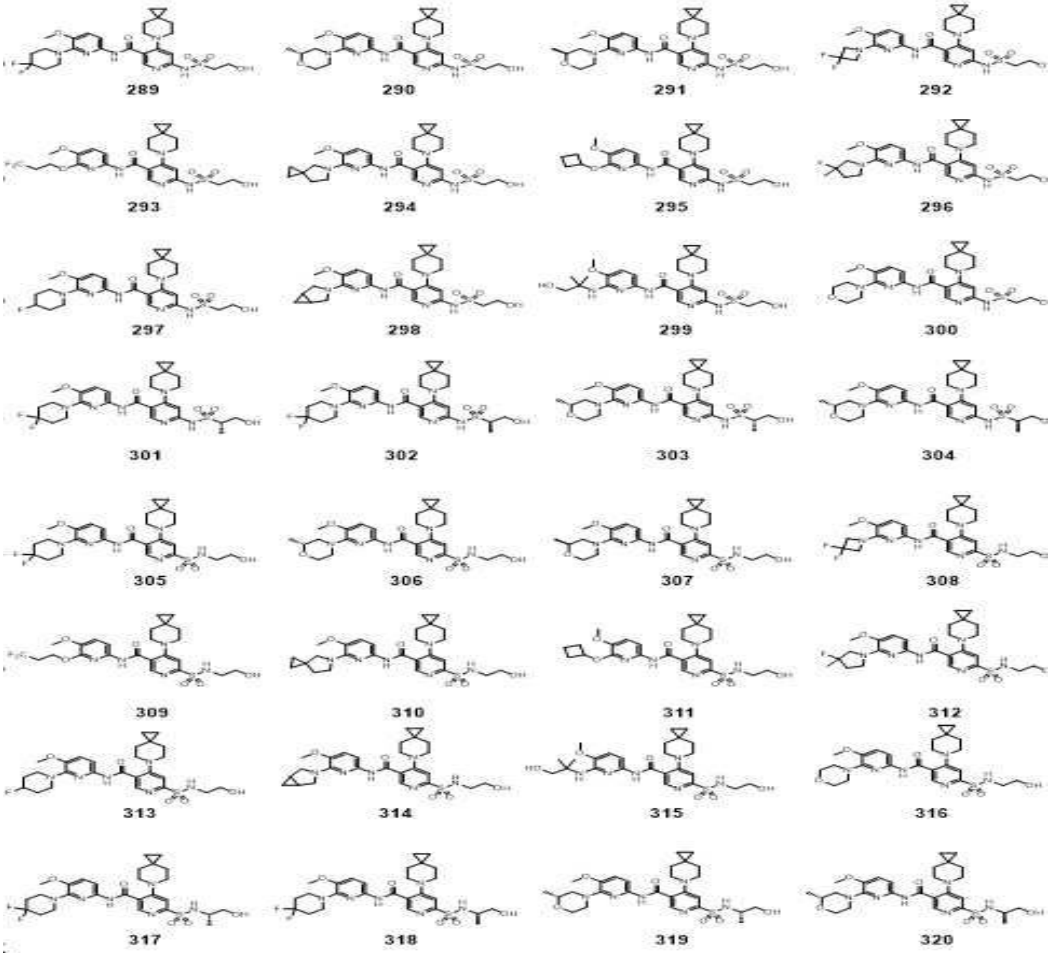

129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160

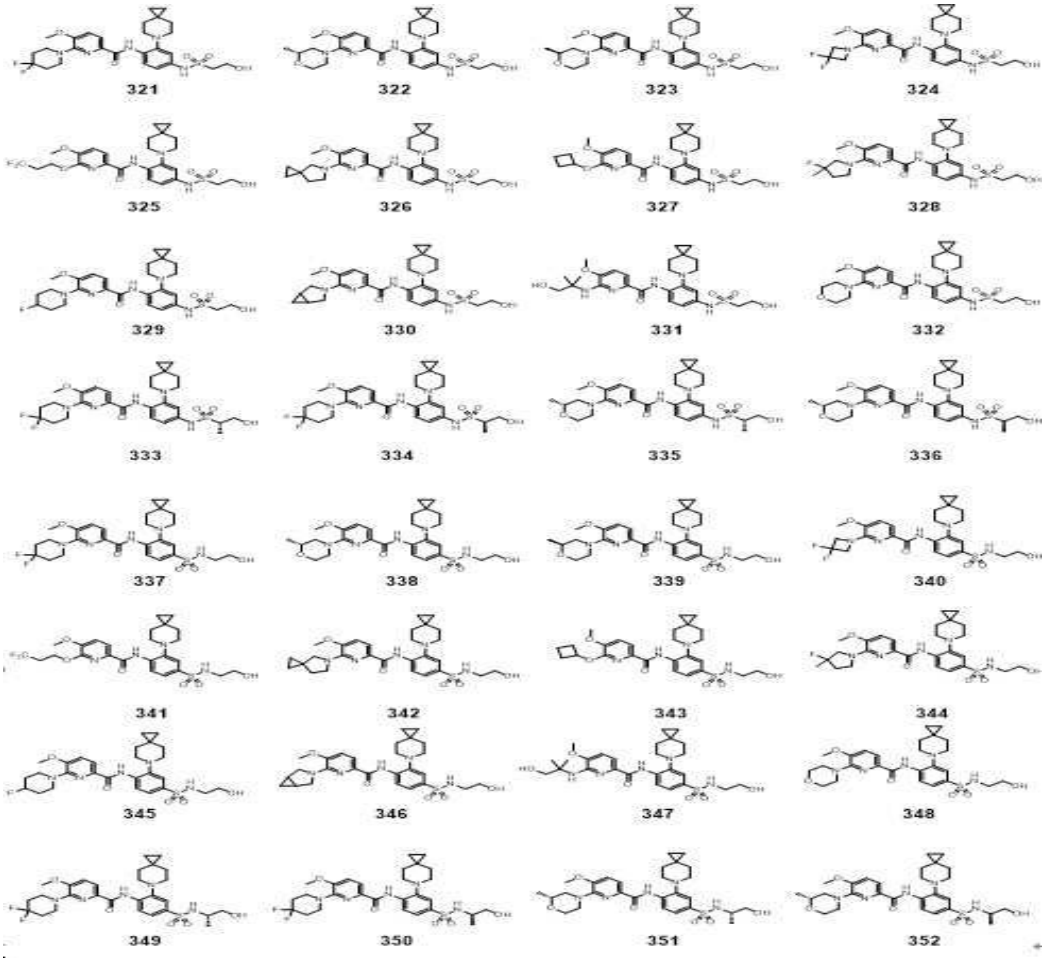

161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192

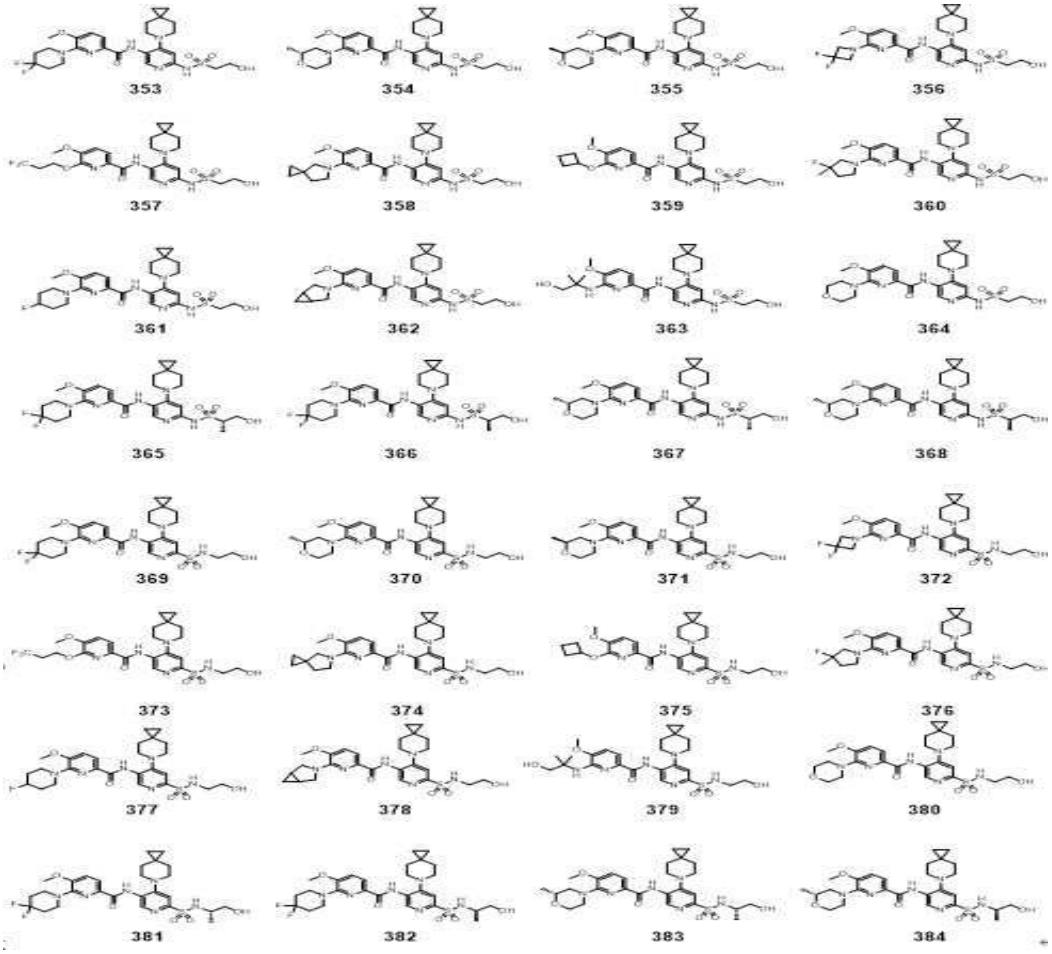

193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224

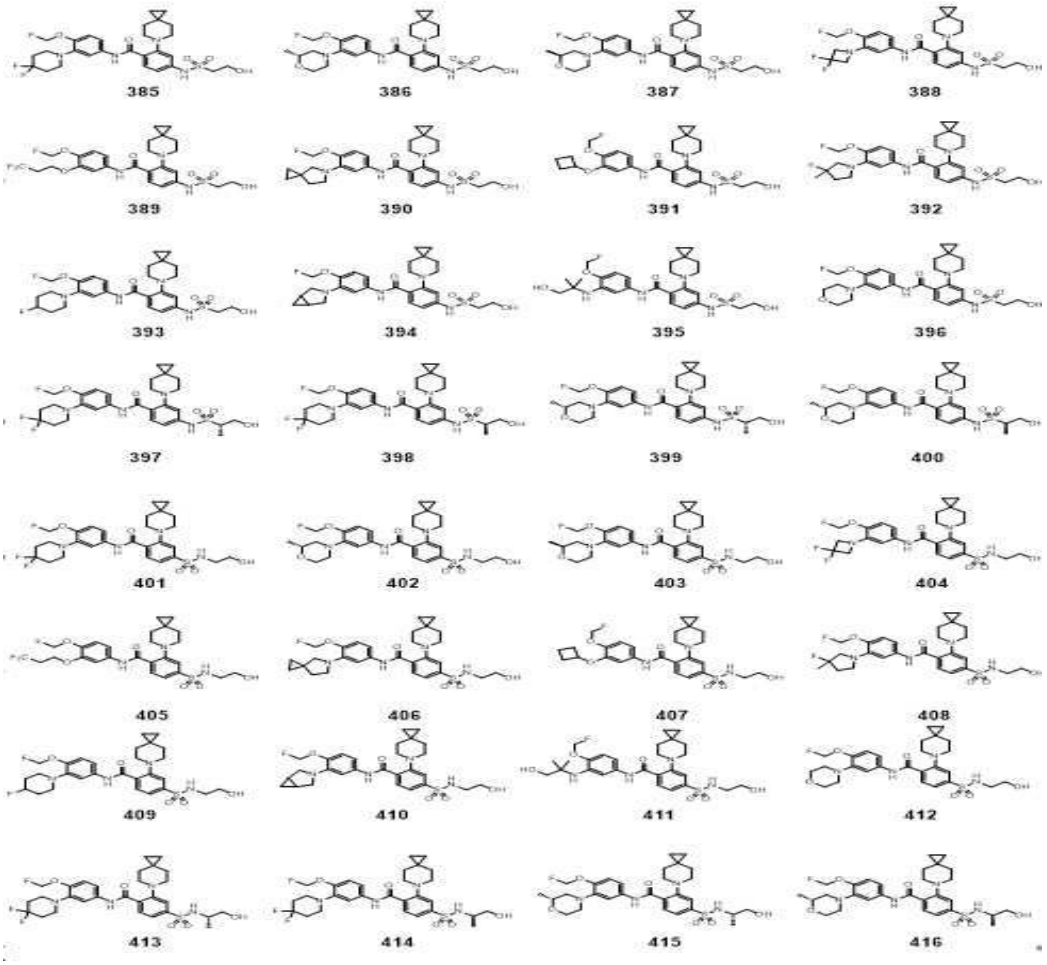

225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256

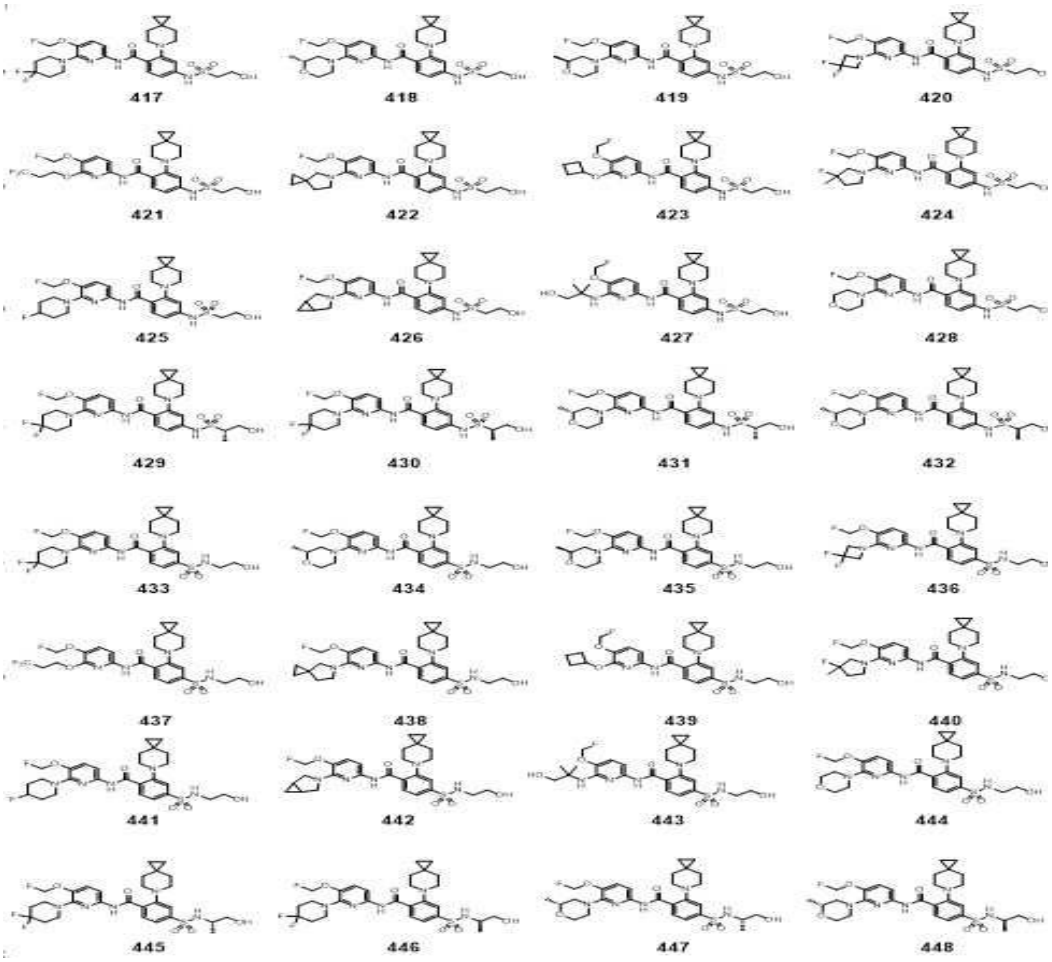

257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288

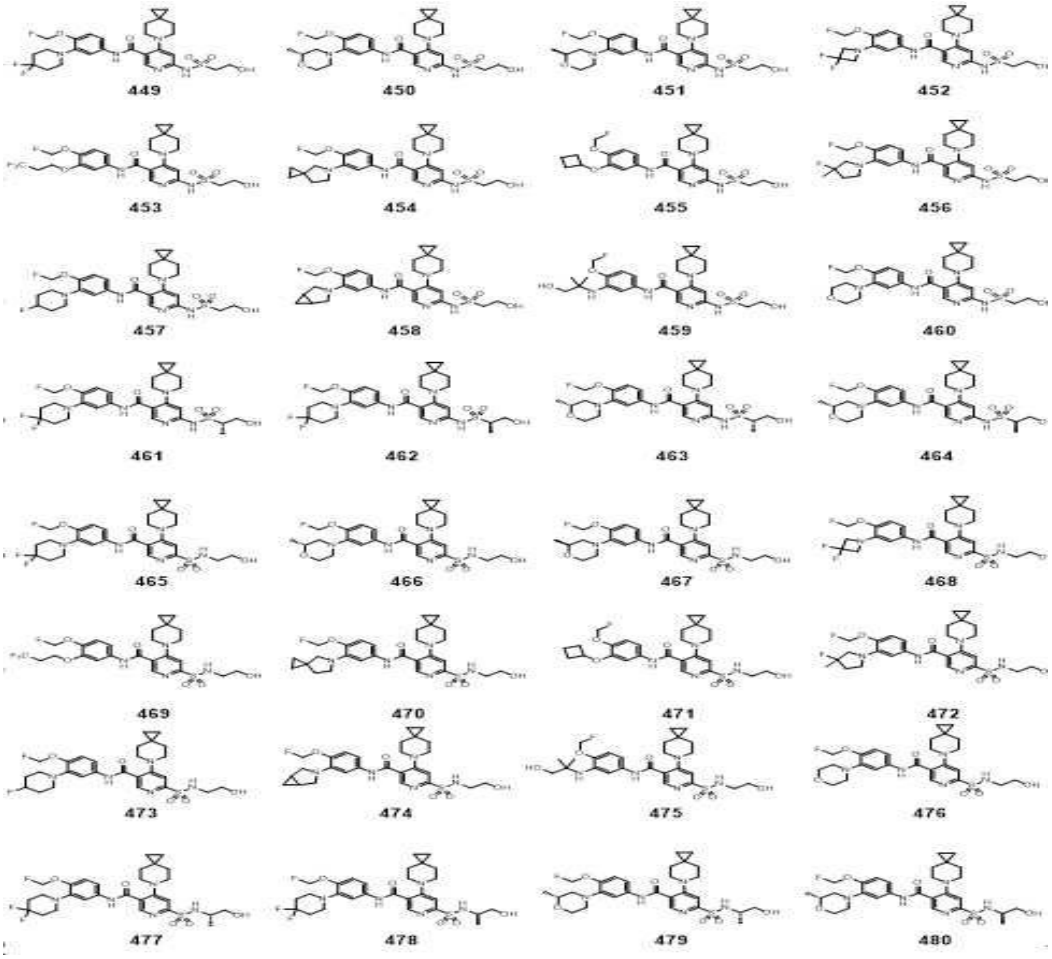

289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320

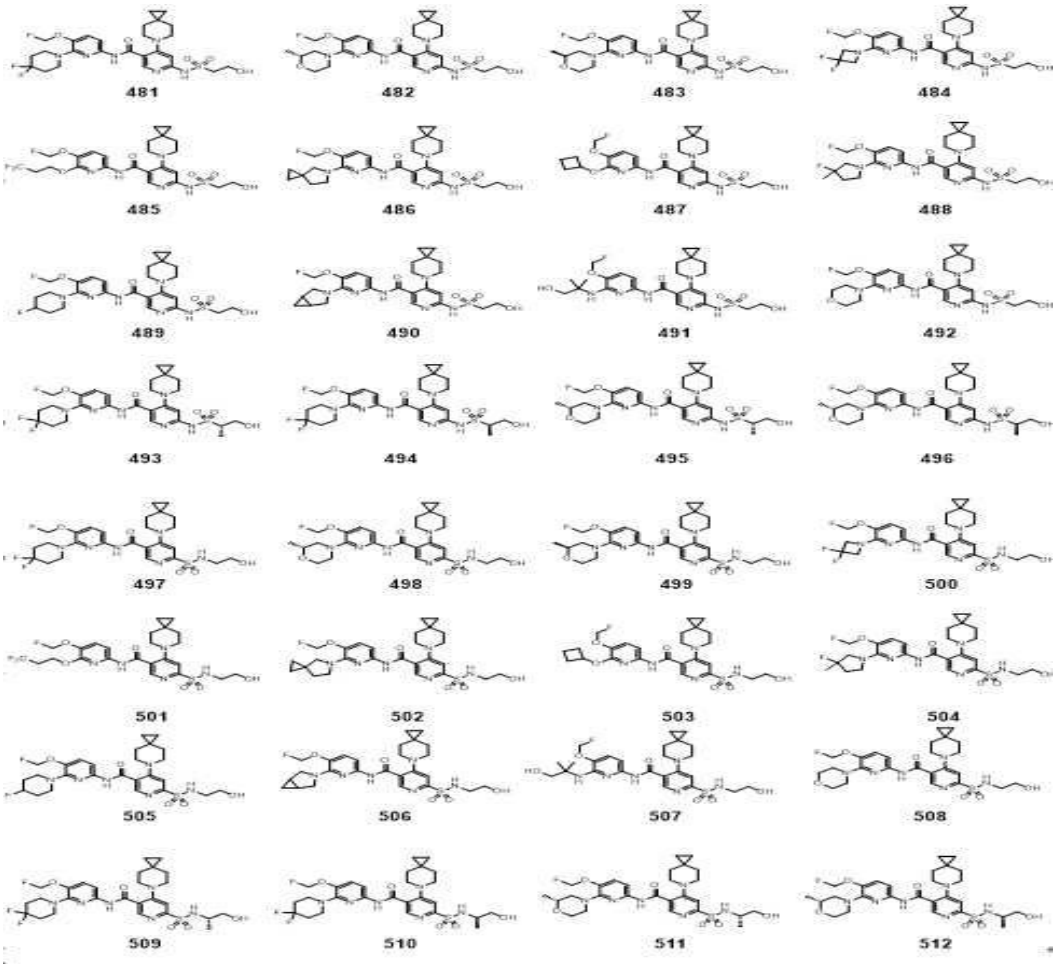

321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352

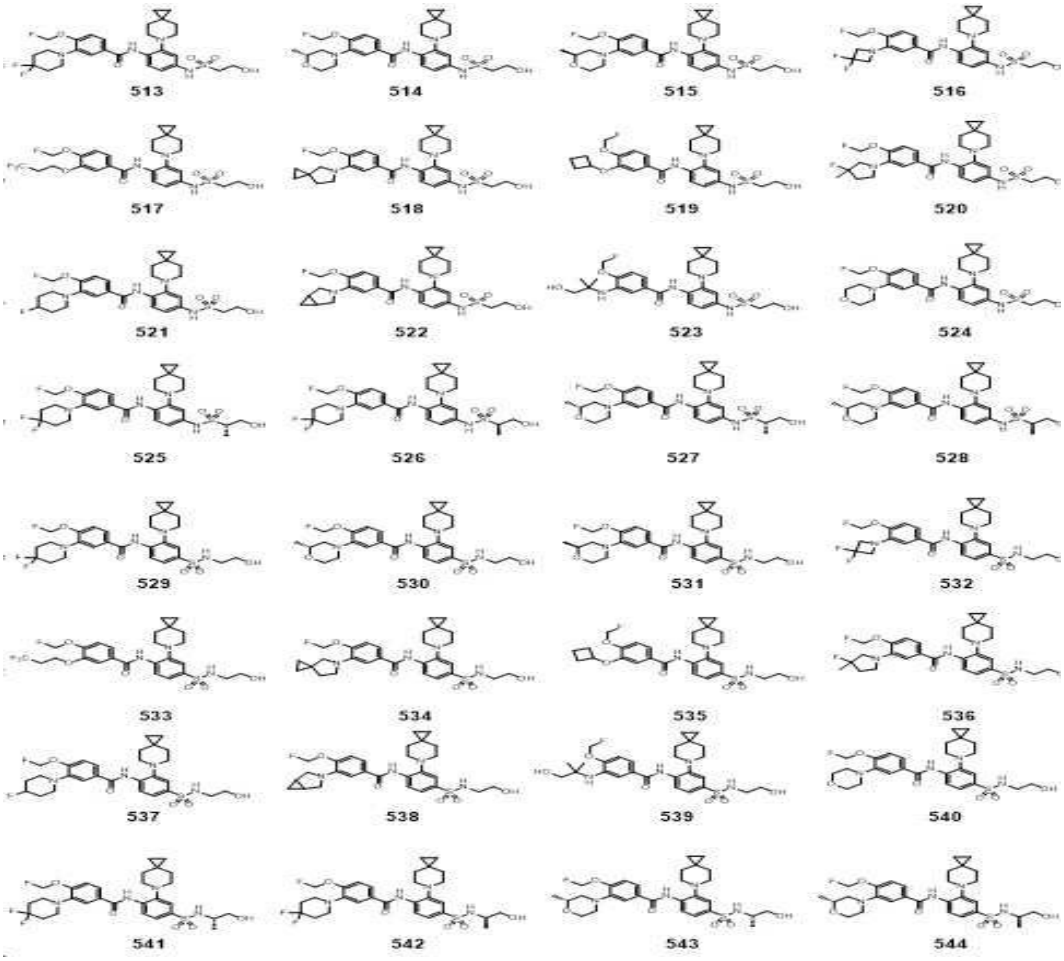

353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384

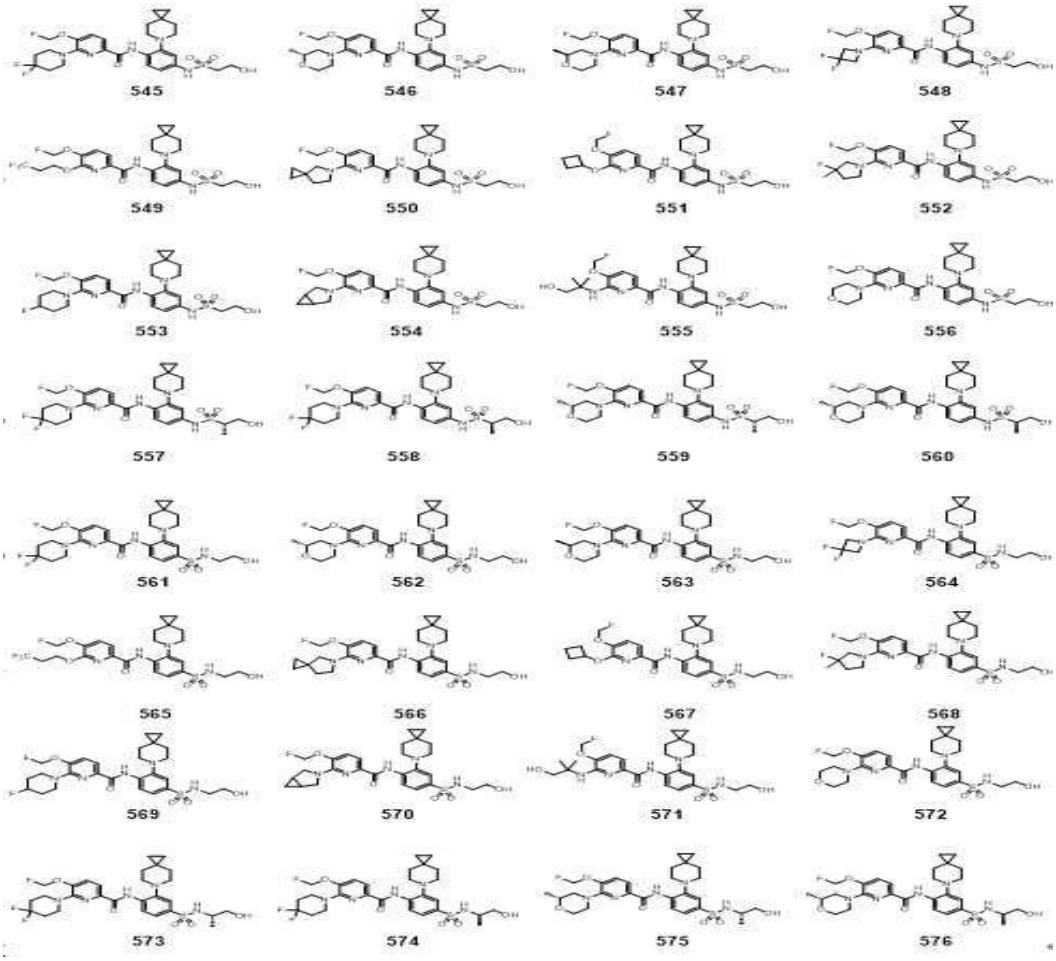

385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416

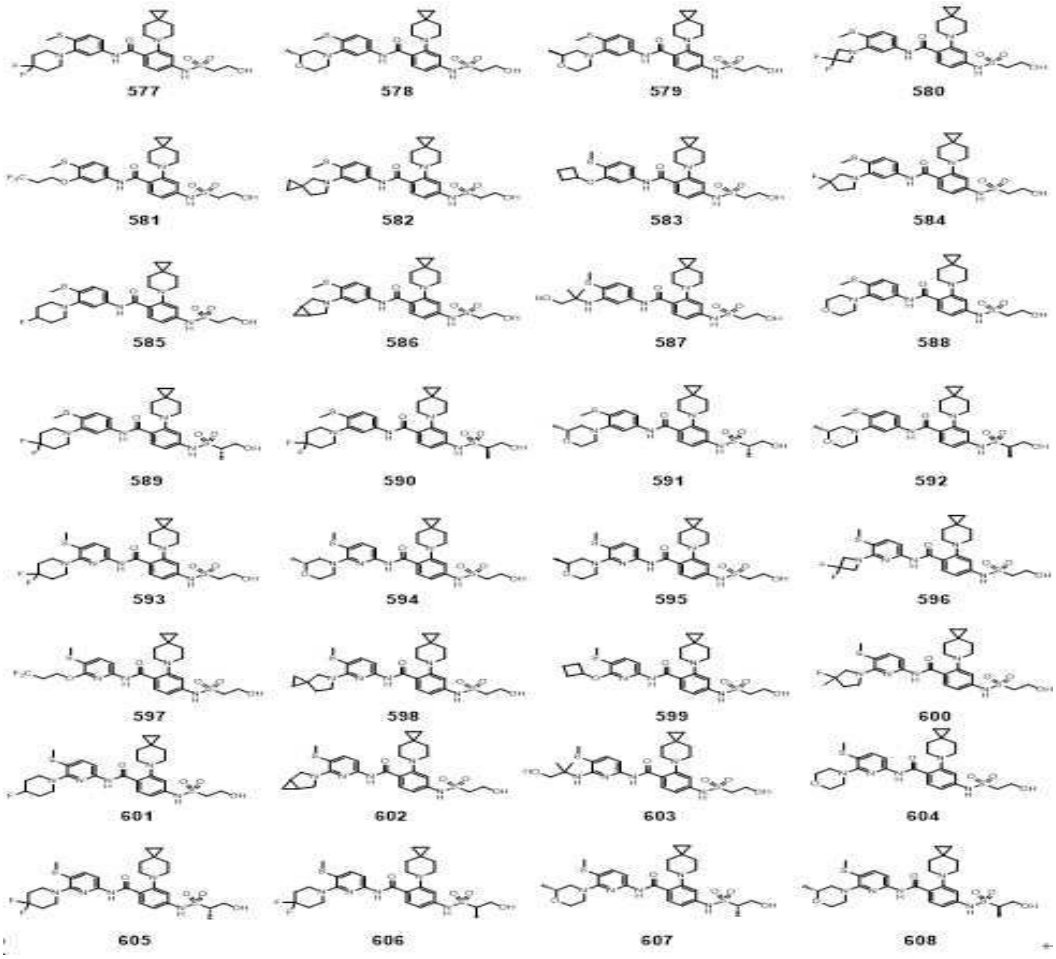

417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448

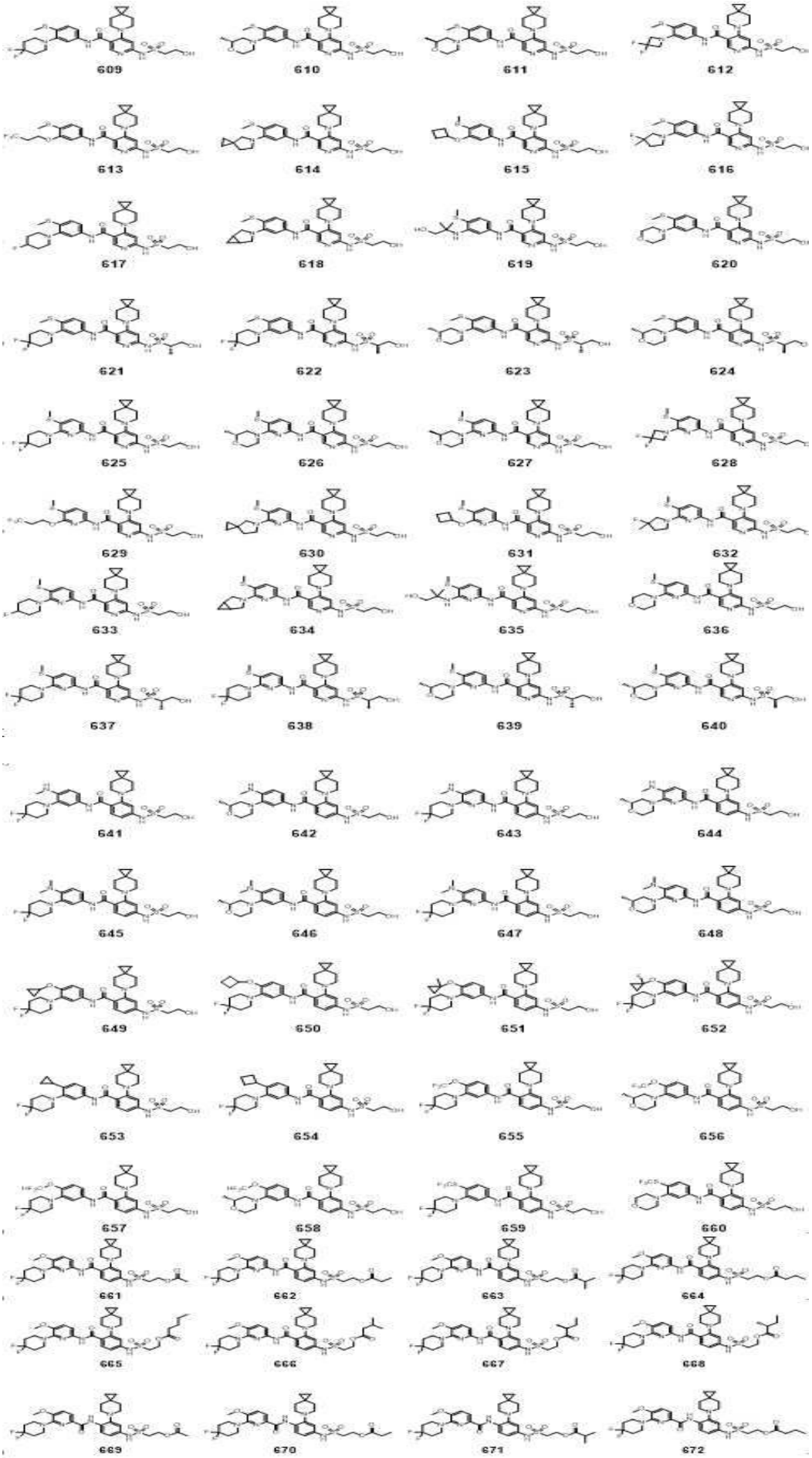

449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480

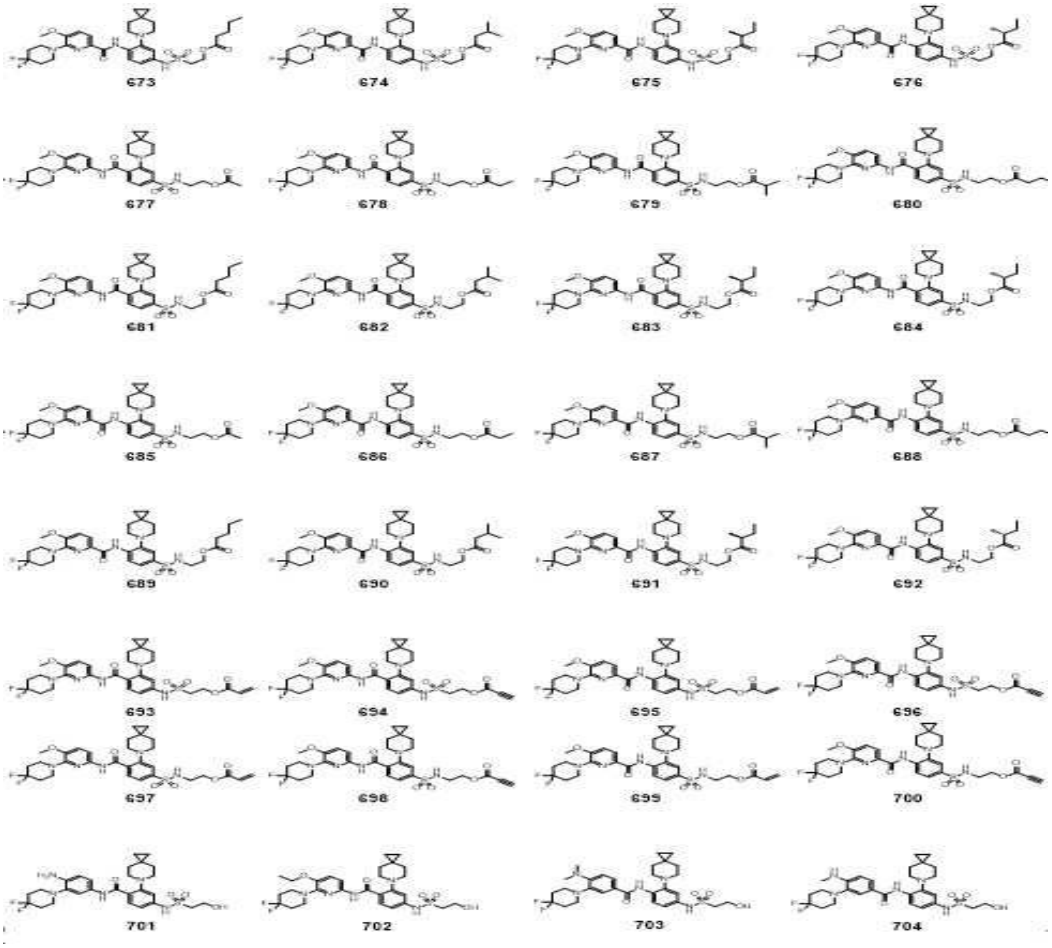

481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512

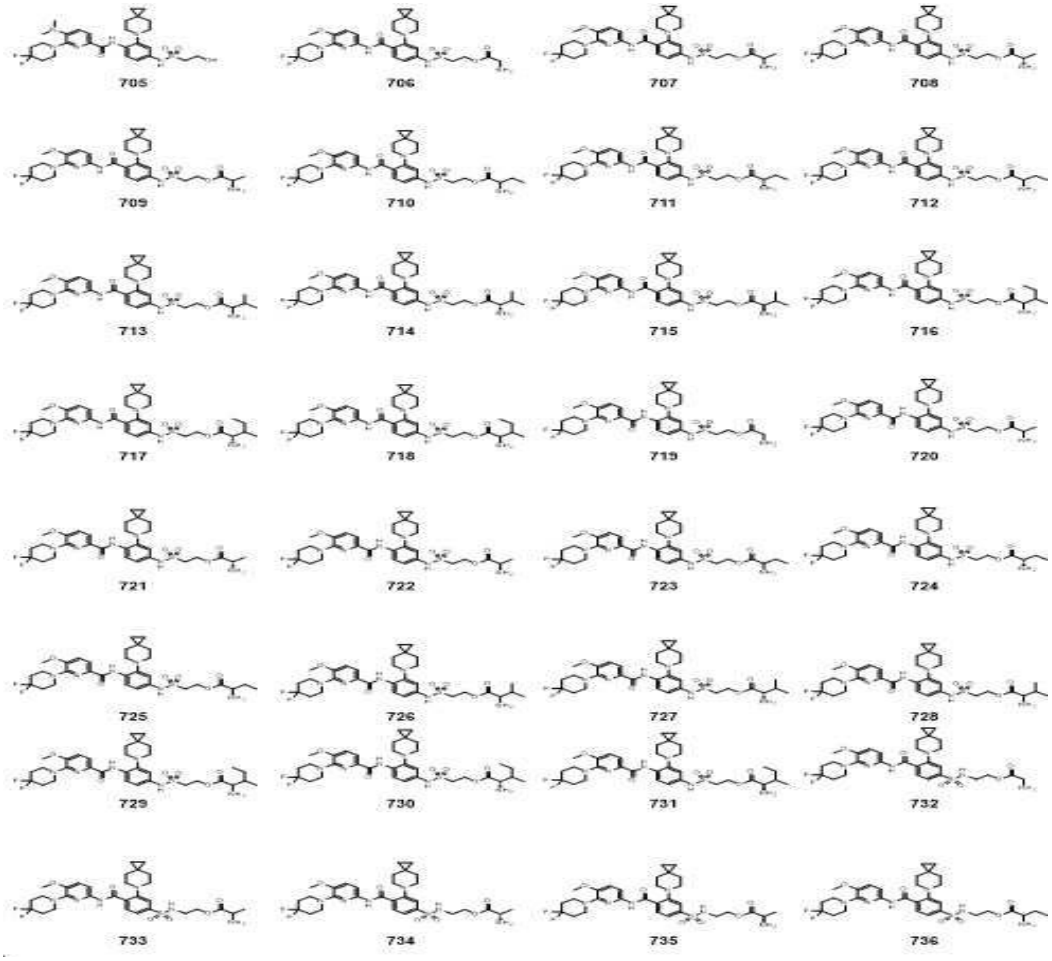

513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544

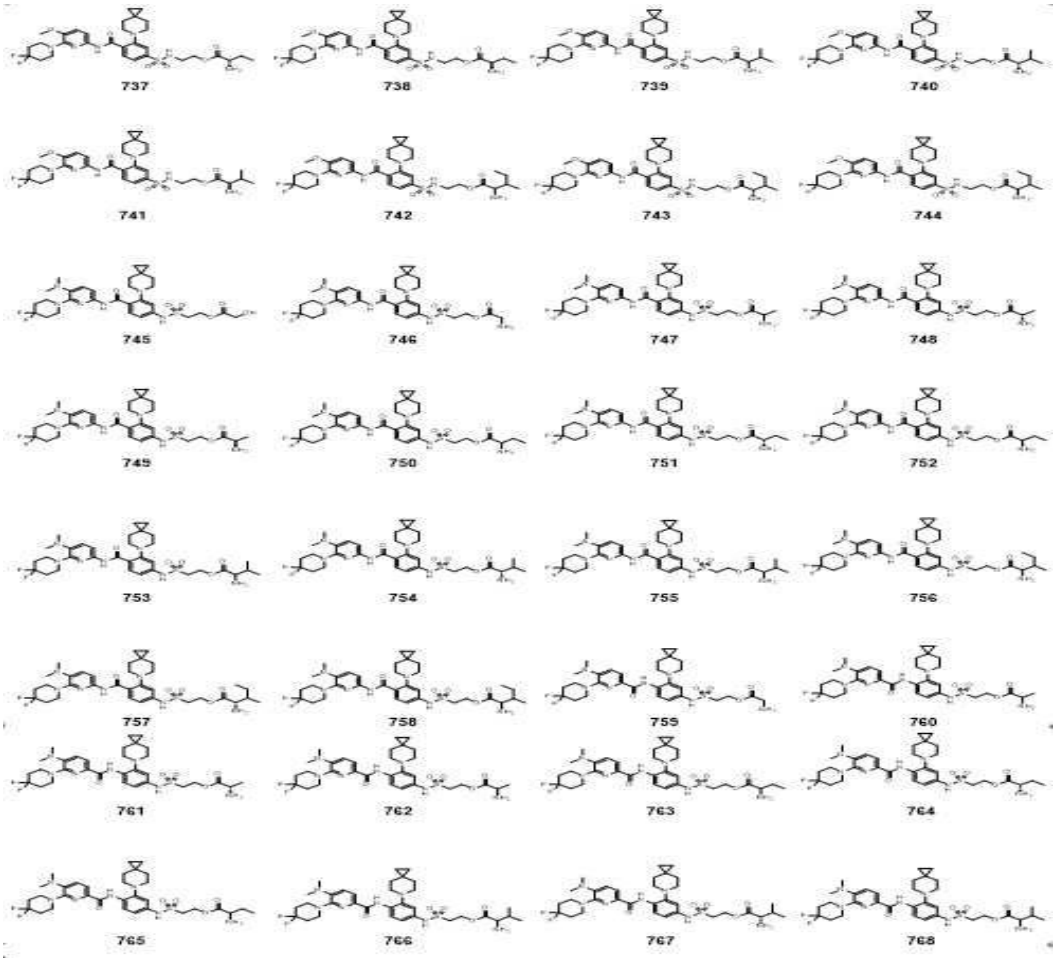

545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576

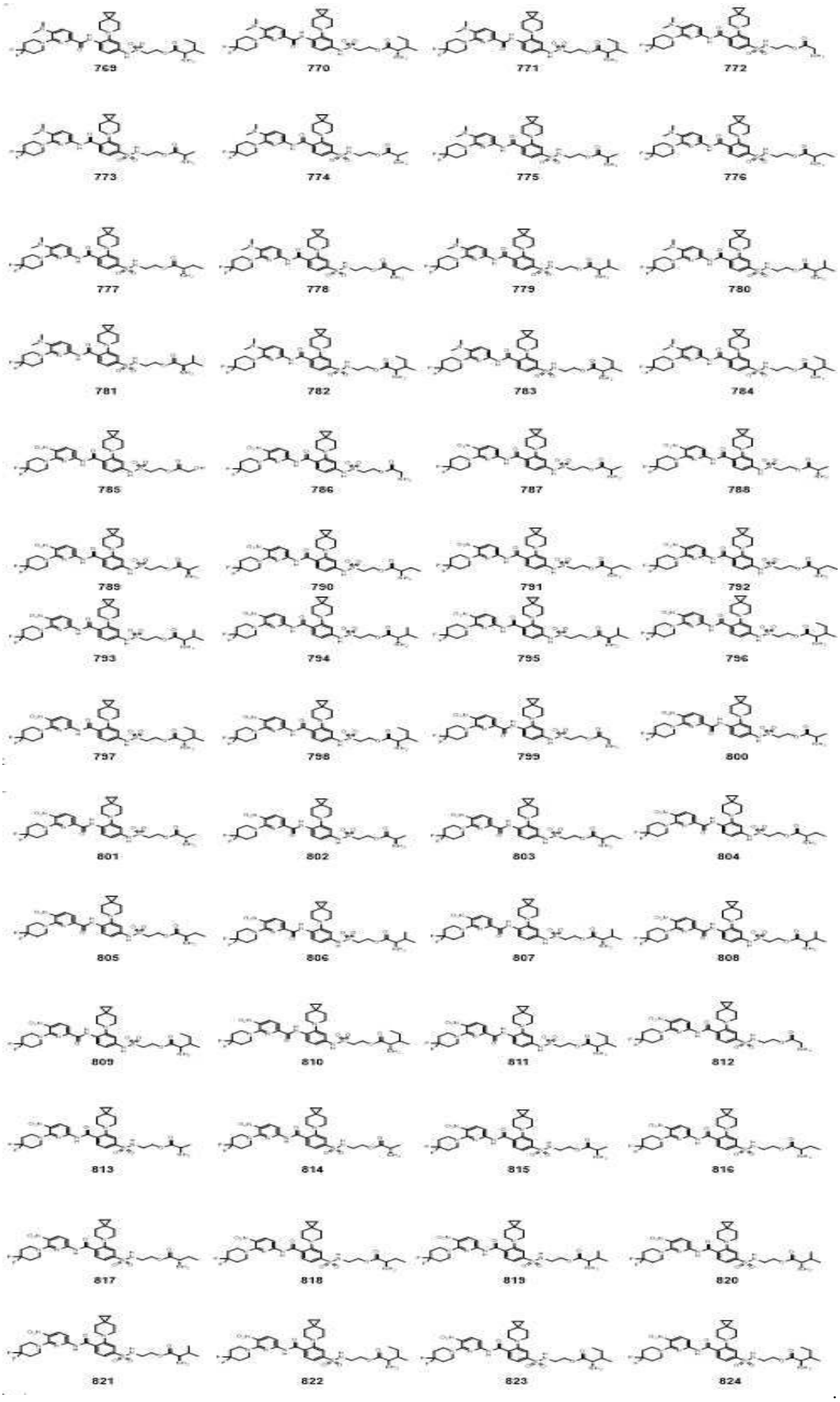

577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608


609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672


673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704


705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736

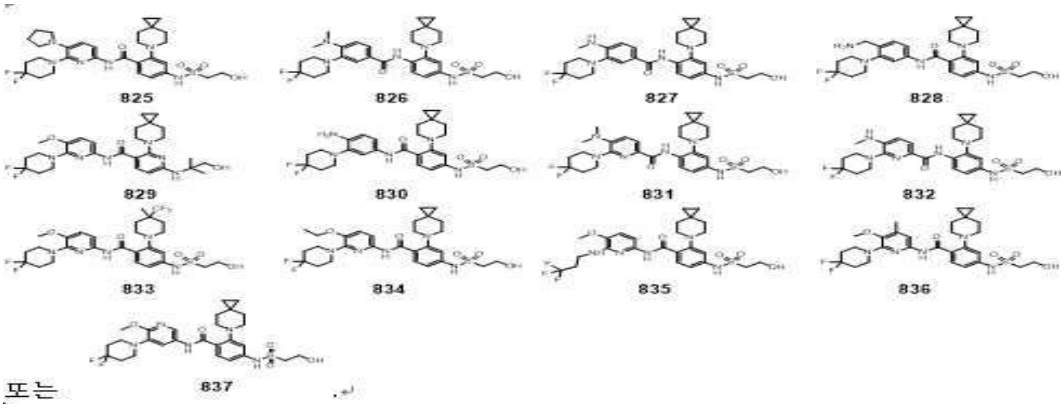

737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768



청구항 33

청구항 1 내지 31 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화

물 또는 용매화물에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조들 중 하나를 갖는 것인, 상기 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물:



또는

청구항 34

약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체, 또는 청구항 1 내지 33 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 주요 성분으로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 35

청구항 1 내지 33 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물 또는 청구항 34 에 따른 약학적 조성물의 KIF18A 단백질 매개 관련 질환 치료용 의약품 제조 용도.

청구항 36

청구항 35항에 있어서, 상기 질환이 암이고, 상기 암이 혈액암 또는 고형 종양인 것인, 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2022 년 11 월 19 일에 출원된 중국 특허 출원 번호 202111399876.4, 2022 년 3월 9 일에 출원된 중국 특허 출원 번호 202210225663.8 및 2022 년 6 월 13 일에 출원된 중국 특허 출원 번호 202210667619.2 에 대해 우선권을 주장하며, 이들 내용은 본 명세서에 그 전체 내용이 참조로 포함된다.

[0002] 본 발명은 약화학 분야에 관한 것으로서, 특히 KIF18A 단백질에 대한 억제효과를 갖는 화합물, 이의 제조방법 및 상기 화합물의 항종양 약제 제조에 대한 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 게놈 불안정성은 대부분의 종양 세포의 공통된 특징이다. 대부분의 종양 세포는 비정상적인 염색체의 획득 또는 결실을 나타낸다. 종양 세포의 염색체 불안정성은 비정상적인 염색체와 유사분열 방추 미세소관의 상호작용으로 이어지며, 이는 결국 염색체 분리 오류를 유발한다. 염색체 불안정성이 있는 세포는 정상 염색체를 가진 세포에 비해 방추 미세소관 중합이 증가하고 방추 미세소관 중심체 접촉 회전율(contact turnover)이 감소한다. 따라서, 미세소관 백본(backbone)에 대한 항유사분열 치료법(anti-mitotic therapies)은 염색체 불안정성이 있는 세포에 특히 효과적일 수 있다.

[0004] 키네신(Kinesins)은 세포 분열과 세포내 소포 및 소기관 수송에서 중요한 역할을 하는 분자 모터(molecular motors)의 한 종류이다. 유사분열 키네신은 스핀들 조립, 염색체 분리, 중심체 분리 및 역학(dynamics)과 같은 여러 측면에서 중요한 역할을 한다. 인간 키네신은 운동 영역의 아미노산 서열의 차이에 따라 14 개의 서브패밀리로 분류되며, 운동 영역에 위치한 ATPase 활성은 단백질이 미세소관을 따라 단방향으로 이동하도록 유도한다. 이들 단백질의 비운동 영역은 기질과의 상호작용을 담당하며, 다양한 막성 소기관(membranous organelles), 신호 전달 스캐폴드 시스템 및 염색체는 비운동 영역과 상호 작용할 수 있는 기질의 역할을 한다. 키네신은 ATP 가수분해를 통해 에너지를 얻고, 극성화된 미세소관을 따라 기질을 이동시킨다. 따라서, 키네신은 일반적으로

"플러스 엔드(plus-end)" 또는 "마이너스 엔드(minus-end)" 지향 모터로 지칭된다.

[0005] KIF18A 단백질은 키네신-8 서브패밀리에 속한다. KIF18A 단백질은 폐암, 난소암, 자궁경부암, 유방암, 췌장암, 전립선암, 대장암, 방광암 등 다양한 유형의 암에서 과발현된다. 연구에 따르면 KIF18A 는 올바른 염색체 위치 지정과 방추 장력(spindle tension)을 제어하기 위해 동원체 미세소관의 플러스 엔드 역학에 영향을 미치는 것으로 추정된다. 염색체 불안정성을 지닌 종양 세포에서는, 비정상적인 미세소관 역학으로 인해 이러한 세포가 특히 KIF18A 단백질에 의존하게 되어 방추 미세소관-중심체 접촉 회전율을 줄이고 미세소관의 성장을 제한한다 (*Nat Commun.* 2021, 12, 1213). KIF18A 단백질이 염색체 불안정성을 지닌 종양 세포에서 결실되면, 이들 세포의 중심체가 단편화되고(fragmented) 유사분열 진행이 느려지거나 중단된다. 그러나 이러한 현상은 정상적인 염색체를 가진 세포에서는 발생하지 않는다. 따라서, KIF18A 단백질의 활성은 정상 세포의 증식에는 큰 영향을 미치지 않지만 염색체가 불안정한 종양의 성장에는 매우 중요하다.

[0006] 따라서, KIF18A 억제제의 개발은 염색체 불안정성이 있는 종양에 대한 새로운 유망한 접근법이다.

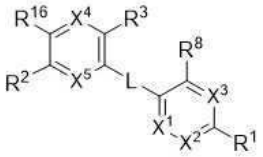
발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명은 일반식 (1)의 화합물, 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 제공하는 것으로서:

[0008] 또는 용매화물로서:



(1)

[0009]

[0010] 여기서, 일반식 (1) 에서:

[0011] X^1 는 $-CR^5=$ 또는 N 이고;

[0012] X^2 는 $-CR^6=$ 또는 N 이고;

[0013] X^3 는 $-CR^7=$ 또는 N 이고;

[0014] X^4 는 $-CR^4=$ 또는 N 이고;

[0015] X^5 는 $-CR^{15}=$ 또는 N 이고;

[0016] X^5 가 $-CR^{15}=$ 이고 X^4 가 $-CR^4=$ 일때, R^{16} 는 $-C_{3-8}$ 사이클로알킬, $-OR^{17}$, $-SR^{18}$, $-NR^{18}R^{19}$, 또는 $-NO_2$ 이고;

[0017] X^5 가 $-CR^{15}=$ 이고 X^4 가 N 일때, R^{16} 는 $-O-C_{1-8}$ 하이드로카르빌, $-C_{3-8}$ 사이클로알킬, $-OR^{17}$, $-SR^{18}$, $-NR^{20}R^{21}$, 또는 $-NO_2$ 이고;

[0018] X^5 가 N 일때, R^{16} 는 $-O-C_{1-8}$ 하이드로카르빌, $-C_{3-8}$ 사이클로알킬, $-OR^{17}$, $-SR^{18}$, $-NR^{20}R^{21}$, 또는 $-NO_2$ 이고;

[0019] L 은 $-(C=O)-NR^9-*$ 또는 $-NR^9-(C=O)-*$ 이고; X^1, X^2, X^3, X^4, 및 X^5 중 4 개 이하는 N 이고;

[0020] * 는  터미널에 연결되는 위치를 나타내고;

[0021] R^{17} 는 수소, $-C_{1-8}$ 할로하이드로카르빌, $-C_{3-8}$ 사이클로알킬, 또는 $-C_{3-8}$ 할로사이클로알킬이고, 여기서 상기 $-C_{1-8}$ 할로하이드로카르빌, $-C_{3-8}$ 사이클로알킬, 또는 $-C_{3-8}$ 할로사이클로알킬은 하기 그룹 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개로 임의로 치환될 수 있고: 수소, 할로겐, 및 $-C_{1-4}$ 하이드로카르빌;

[0022] R^{18} 과 R^{19} 는 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-8}$ 하이드로카르빌, $-C_{1-8}$ 할로하이드로카르빌, $-C_{3-8}$ 사이클로알킬, 또는 $-C_{3-8}$ 할로사이클로알킬이고, 여기서 상기 $-C_{1-8}$ 하이드로카르빌, $-C_{1-8}$ 할로하이드로카르빌, $-C_{3-8}$ 사이클로알킬, 또는 $-C_{3-8}$ 할로사이클로알킬은 하기 그룹 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개로 임의로 치환될 수 있고: 수소, 할로겐, 및 $-C_{1-4}$ 하이드로카르빌;

[0023] R^{20} 과 R^{21} 는 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-8}$ 하이드로카르빌, $-C_{1-8}$ 할로하이드로카르빌, $-C_{3-8}$ 사이클로알킬, 또는 $-C_{3-8}$ 할로사이클로알킬이고, 여기서 상기 $-C_{1-8}$ 하이드로카르빌, $-C_{1-8}$ 할로하이드로카르빌, $-C_{3-8}$ 사이클로알킬, 또는 $-C_{3-8}$ 할로사이클로알킬은 하기 그룹 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개로 임의로 치환될 수 있고: 수소, 할로겐, 및 $-C_{1-4}$ 하이드로카르빌; 또는 R^{20} 과 R^{21} 는 이들이 각각 연결된 질소 원자와 결합하여 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 N 원자 및 O 와 S 중에서 선택된 0, 1, 또는 2 개의 원자를 포함하는 포화된 또는 부분 포화된 3원-, 4원-, 5원-, 또는 6원-모노사이클릭 고리 또는 4원-, 5원-, 6원-, 7원-, 8원-, 9원-, 10원-, 11원-, 또는 12원-바이사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0024] R^{1} 은 -CN 또는 $-Z-R^{10}$ 이고, 여기서 Z 는 화학결합, $-C_{0-4}$ 하이드로카르빌-, $-NR^{11}-$, $-NR^{11}SO_2-$, $-SO_2NR^{11}-$, $-NR^{11}-S(=O)(=NH)-$, $-S(=O)(=NH)-$, -S-, $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-C_{0-4}$ 하이드로카르빌-O-, -(C=O)-, $-(C=O)NR^{11}-$, -C(=N-OH)-, 또는 $-NR^{11}(C=O)-$ 이거나; 또는 상기 그룹 $-Z-R^{10}$ 는 $-N=S(=O)-(R^{10})_2$ 이고, 여기서 2 개의 R^{10} 는 이들이 각각 연결된 황 원자와 결합하여 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 N 원자 및 O 와 S 중에서 선택된 0, 1, 또는 2 개의 원자를 포함하는 포화된 또는 부분 포화된 3원-, 4원-, 5원-, 또는 6원-모노사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0025] R^{2} 는 할로겐 또는 그룹 $-Y-R^{12}$ 이고, 여기서 Y 는 화학결합, $-C_{0-4}$ 하이드로카르빌-, $-N(C_{0-1}$ 하이드로카르빌$)-C_{0-4}$ 하이드로카르빌-, $-C(=O)NR^{a}R^{a}$ (C_{1-4} 하이드로카르빌)-, $-O-C_{0-4}$ 하이드로카르빌-, -S-, $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{12}-$, 또는 $-S(=O)(=NH)-$ 이고;

[0026] R^{3} 는 수소, 할로겐, C_{1-8} 하이드로카르빌, 또는 C_{1-4} 할로하이드로카르빌이고;

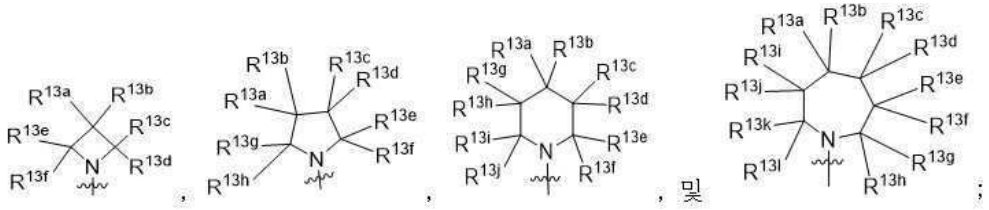
[0027] R^{4} 는 수소, 할로겐, R^{4a}, 또는 R^{4b} 이고;

[0028] R^{5} 는 수소, 할로겐, C_{1-8} alkyl, 또는 C_{1-4} 할로알킬 이고;

[0029] R^{6} 는 수소, 할로겐, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} 할로알킬, -OH, $-O-R^{6a}$, 또는 $-O-R^{6b}$ 이고;

[0030] R^{7} 는 수소, 할로겐, C_{1-8} 하이드로카르빌, 또는 C_{1-4} 할로하이드로카르빌이고;

[0031] R^8 는 하기로 구성된 군에서 선택되고:

[0032] 

[0033] R^{13a}, R^{13b}, R^{13c}, R^{13d}, R^{13e}, R^{13f}, R^{13g}, R^{13h}, R^{13i}, R^{13j}, R^{13k}, 및 R^{13l} 각각 독립적으로 수소, 할로겐, R^{13m}, 또는 R^{13n}; 또는 R^{13a}/R^{13b} 쌍, R^{13c}/R^{13d} 쌍, R^{13e}/R^{13f} 쌍, R^{13g}/R^{13h} 쌍, R^{13i}/R^{13j} 쌍, 및 R^{13k}/R^{13l} 쌍의 각각은, 이들이 각각 연결된 탄소 원자와 함께, 독립적으로 R^8 고리에 스피로 연결된(spiro-linked) 포화된 또는 부분 포화된 3원-, 4원-, 5원-, 또는 6원-모노사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 3원-, 4원-, 5원-, 또는 6원-모노사이클릭 고리는 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 N 원자 및 O 와 S 중에서 선택된 0, 1, 또는 2 개의 원자를 포함하며, 또한 상기 3원-, 4원-, 5원-, 또는 6원-모노사이클릭 고리는 F, Cl, Br, C_{1-6} 하이드로카르빌, C_{1-4} 할로하이드로카르빌, $-OR^a$, $-OC_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, CN, $-NR^aR^a$, 및 옥소(oxo)로 구성된 군에서 선택된 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 기(groups)으로 치환되고;

[0034] R^9 은 H 또는 C_{1-6} 하이드로카르빌이고;

[0035] R^{10} 은 수소, R^{10a}, R^{10b}, 또는 R^{10c} 이고;

[0036] R^{11} 은 수소, R^{11a}, 또는 R^{11b} 이고;

[0037] R^{12} 는 R^{12a} 또는 R^{12b} 이고;

[0038] R^{15} is 수소, 할로겐, C_{1-8} 하이드로카르빌, C_{1-4} 할로하이드로카르빌, $-O-C_{1-8}$ 하이드로카르빌, 또는 $-O-R^{15a}$ 이고, 여기서 R^{15a} 는 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 N 원자 및 O 와 S 중에서 선택된 0, 1, 또는 2 개의 원자를 포함하는 포화된 또는 부분 포화된 3원-, 4원-, 5원-, 또는 6원-모노사이클릭 고리이고 ;

[0039] R^{4a}, R^{6a}, R^{10a}, R^{11a}, R^{12a}, 또는 R^{13m} 는, 각각의 경우에, 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 N 원자 및 O 와 S 중에서 선택된 0, 1, 또는 2 개의 원자를 포함하는 포화된 또는 부분 포화된 3원-, 4원-, 5원-, 6원- 또는 7원-모노사이클릭 고리 또는 4원-, 5원-, 6원-, 7원-, 8원-, 9원-, 10원-, 11원- 또는 12원-바이사이클릭 고리에서 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 모노사이클릭 고리 및 바이사이클릭 고리는 F, Cl, Br, C_{1-6} 하이드로카르빌, C_{1-4} 할로하이드로카르빌, $-OR^a$, $-OC_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, CN, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC_{2-6}$ 하이드로카르빌 NR^aR^a, $-OC_{2-6}$ 하이드로카르빌 OR^a, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 하이드로카르빌 NR^aR^a, $-NR^aC_{2-6}$ 하이드로카르빌 OR^a, $-C_{1-6}$ 하이드로카르빌 NR^aR^a, $-C_{1-6}$ 하이드로카르빌 OR^a, $-C_{1-6}$ 하이드로카르빌 $N(R^a)C(=O)R^b$, $-C_{1-6}$ 하이드로카르빌 $OC(=O)R^b$, $-C_{1-6}$ 하이드로카르빌 $C(=O)NR^aR^a$, $-C_{1-6}$ 하이드로카르빌 $C(=O)OR^a$, R^{14}, 및 옥소 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개와 각각 독립적으로 및 선택적으로 치환될 수 있고;

[0040] R^{4b}, R^{6b}, R^{10b}, R^{11b}, R^{12b}, 또는 R^{13n} 는, 각각의 경우에, C_{1-6} 하이드로카르빌에서 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 하이드로카르빌은 F, Cl, Br, $-R^a$, $-OR^a$, $-OC_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, 및 CN 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 또는 5 개와 선택적으로 치환될 수 있고;

[0041] R^{10c} 는, 각각의 경우에, C_{1-6} 하이드로카르빌에서 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 하이드로카르빌은 F, Cl, Br, $-R^a$, $-R^c$, $-OR^a$, $-OC_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, 및 CN 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 또는 5 개와 선택적으로 치환될 수 있고;

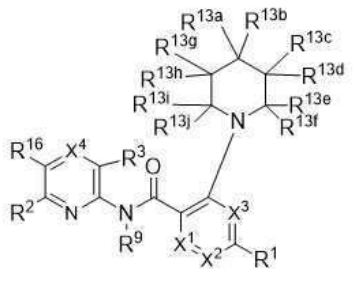
[0042] R^{14} 는, 각각의 경우에, 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 N 원자 및 0 와 S 중에서 선택된 0 개 또는 1 개의 원자를 포함하는 포화된 또는 부분 포화된 3원-, 4원-, 5원-, 6원- 또는 7원-모노사이클릭 고리 또는 4원-, 5원-, 6원-, 7원-, 8원-, 9원-, 10원-, 11원- 또는 12원-바이사이클릭 고리에서 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 모노사이클릭 고리 및 바이사이클릭 고리는 F, Cl, Br, C_{1-6} 하이드로카르빌, C_{1-4} 할로하이드로카르빌, $-OR^a$, $-OC_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, CN, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC_{2-6}$ 하이드로카르빌 NR^aR^a, $-OC_{2-6}$ 하이드로카르빌 OR^a, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 하이드로카르빌 NR^aR^a, $-NR^aC_{2-6}$ 하이드로카르빌 OR^a, $-C_{1-6}$ 하이드로카르빌 NR^aR^a, $-C_{1-6}$ 하이드로카르빌 OR^a, $-C_{1-6}$ 하이드로카르빌 $N(R^a)C(=O)R^b$, $-C_{1-6}$ 하이드로카르빌 $OC(=O)R^b$, $-C_{1-6}$ 하이드로카르빌 $C(=O)NR^aR^a$, $-C_{1-6}$ 하이드로카르빌 $C(=O)OR^a$, 및 옥소 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개와 각각 독립적으로 및 선택적으로 치환될 수 있고;

[0043] R^a 는, 각각의 경우에, 독립적으로 수소 또는 R^b 이고;

[0044] R^b 는, 각각의 경우에, 독립적으로 C_{1-6} 하이드로카르빌, 페닐, 또는 벤질이고, 여기서 상기 하이드로카르빌은 할로겐, -OH, $-OC_{1-4}$ 하이드로카르빌, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ 하이드로카르빌, $-OC(=O)C_{1-4}$ 하이드로카르빌, 및 $-N(C_{1-4}$ 하이드로카르빌) C_{1-4} 하이드로카르빌 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개와 선택적으로 치환될 수 있고; 상기 페닐 및 벤질은 할로겐, C_{1-4} 하이드로카르빌, C_{1-3} 할로하이드로카르빌, -OH, $-OC_{1-4}$ 하이드로카르빌, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ 하이드로카르빌, $-OC(=O)C_{1-4}$ 하이드로카르빌, 및 $-N(C_{1-4}$ 하이드로카르빌) C_{1-4} 하이드로카르빌 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개와 각각 독립적으로 및 선택적으로 치환될 수 있고; 및

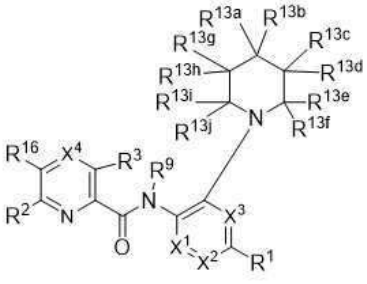
[0045] R^c 는, 각각의 경우에, 독립적으로 $-OC(=O)C_{1-5}$ 하이드로카르빌이고, 여기서 상기 하이드로카르빌은 선택적으로 1 개, 2 개, 또는 3 개-OH 및 $-NH_2$ 기들 중 1 개, 2 개, 또는 3 개로 치환될 수 있다.

[0046] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)은 하기 구조를 가진다:



(1a)

또는

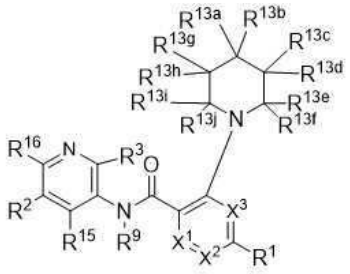


(1b)

[0047] ,

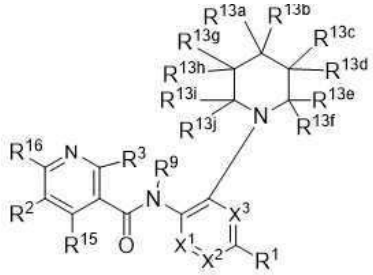
[0048] 여기서 R^{16} 는 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, -OH, $-O-C_{1-4}$ 하이드로카르빌, $-O-C_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, $-O-C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-O-C_{3-6}$ 할로사이클로알킬, -SH, $-S-C_{1-6}$ 하이드로카르빌, $-S-C_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, $-S-C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-S-C_{3-6}$ 할로사이클로알킬, $-NR^{20}R^{21}$, 또는 $-NO_2$ 이다.

[0049] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)은 하기 구조를 가진다:



(1c)

또는



(1d)

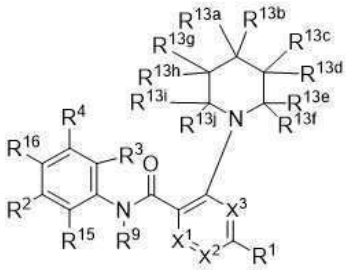
,

[0050]

[0051] 여기서 R^{16} 는 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, -OH, $-O-C_{1-4}$ 하이드로카르빌, $-O-C_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, $-O-C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-O-C_{3-6}$ 할로사이클로알킬, -SH, $-S-C_{1-6}$ 하이드로카르빌, $-S-C_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, $-S-C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-S-C_{3-6}$ 할로사이클로알킬, $-NR^{20}R^{21}$, 또는 $-NO_2$ 이다.

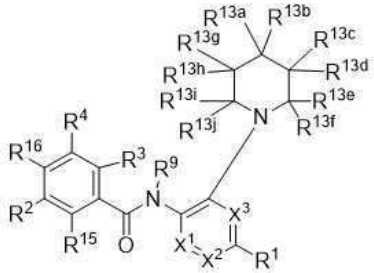
[0052] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)은 하기 구조를 가진다:

[0053]



(1e)

또는

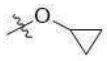


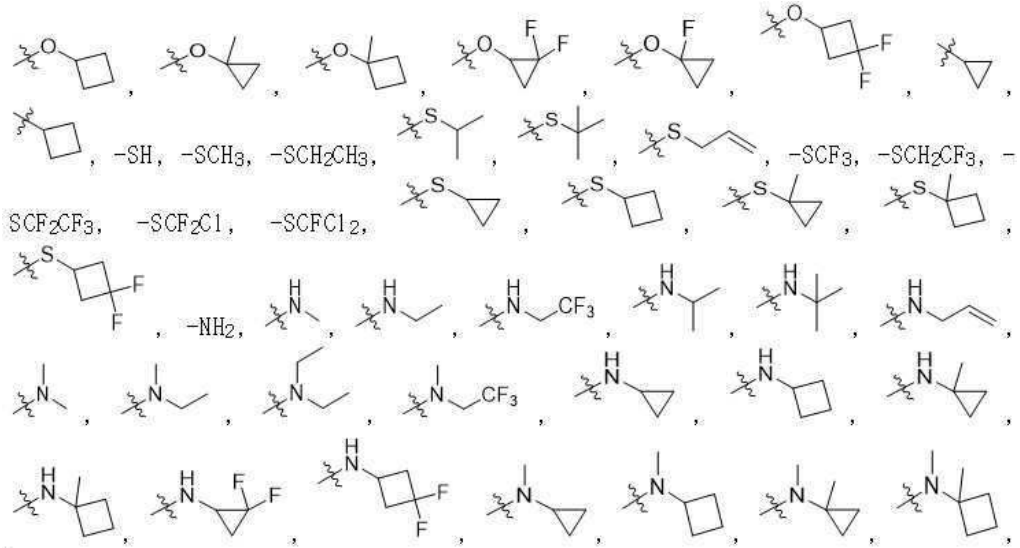
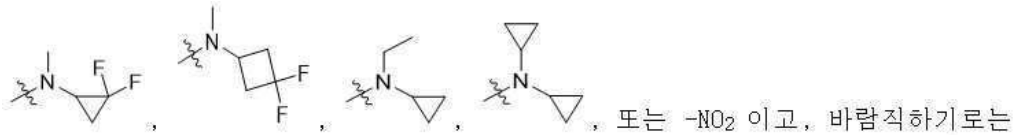
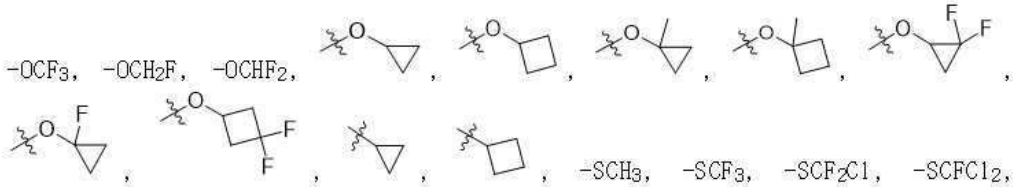
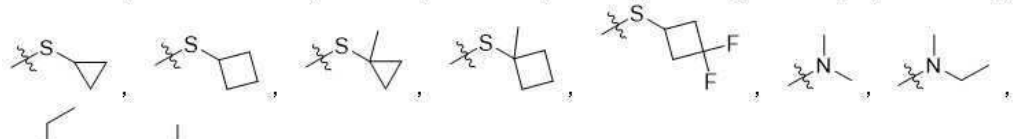
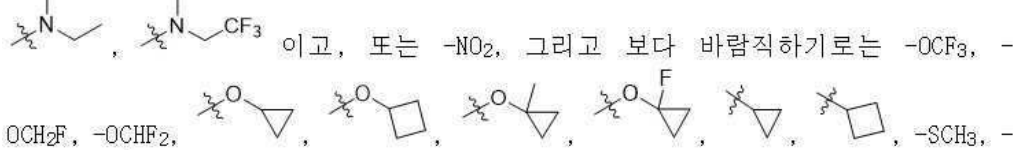
(1f)

,

[0054]

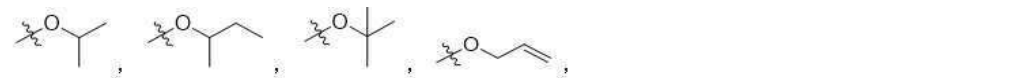
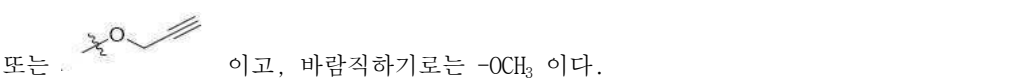
[0055] 여기서 R^{16} 는 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, -OH, $-O-C_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, $-O-C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-O-C_{3-6}$ 할로사이클로알킬, -SH, $-S-C_{1-6}$ 하이드로카르빌, $-S-C_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, $-S-C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-S-C_{3-6}$ 할로사이클로알킬, $-NR^{18}R^{19}$, 또는 $-NO_2$ 이다.

[0056] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^{16} 은 -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCF_2Cl$, $-OCFCl_2$, ,

[0057] 

, 또는 -NO_2 이고, 바람직하기로는 
이고, 또는 -NO_2, 그리고 보다 바람직하기로는 -OCF_3, -OCH_2F, -$OCHF_2$, 
, -SCH_3, -SCF_3, 
이고, 또는 -NO_2, 그리고 보다 바람직하기로는 -OCF_3, -OCH_2F, -$OCHF_2$,
, -SCH_3, -SCF_3, 
, 또는 -NO_2 이다.

[0058]

[0059]

[0060] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^{16} 는 -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCH_2CH_2CH_3$, 
, 또는 
이고, 바람직하기로는 -OCH_3 이다.

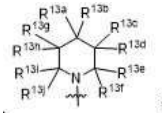
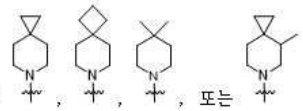
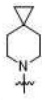
[0061]

[0062] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^{9} 는 수소, 메틸, 또는 에틸이고, 바람직하기로는 수소이다.

[0063] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^{13c}, R^{13d}, R^{13e}, R^{13f}, R^{13g}, R^{13h}, R^{13i}, R^{13j}, R^{13k}, 및 R^{13l} 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_{1-6} 하이드로카르빌, 또는 C_{1-4} 할로하이드로카르빌이고; 상기 R^{13a}/R^{13b} 쌍에서 R^{13a} 과 R^{13b} 는, 이들이 각각 연결된 탄소 원자와 함께, 독립적으로 R^{8} 고리에 스피로 연결된(spiro-linked) 포화된 3원-, 4원-, 또는 5원-모노사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 모노사이클릭 고리는 0 개, 1 개, 2 개,

또는 3 개의 N 원자 및 O 와 S 중에서 선택된 0, 1, 또는 2 개의 원자를 포함하고; 바람직하기로는 R^{13c}, R^{13d}, R^{13e}, R^{13f}, R^{13g}, R^{13h}, R^{13i}, R^{13j}, R^{13k}, 및 R^{13l} 는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 또는 에틸이고; 그리고 상기 R^{13a}/R^{13b} 쌍에서 R^{13a} 과 R^{13b} 는 이들이 각각 연결된 탄소 원자와 결합하여 R8 고리에 스피로 연결된(spiro-linked) 사이클로프로필, 사이클로부틸, 또는 사이클로펜틸 또는 시클로펜틸 고리를 형성할 수 있다.

[0064] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, 구조 단위(structural unit) 는

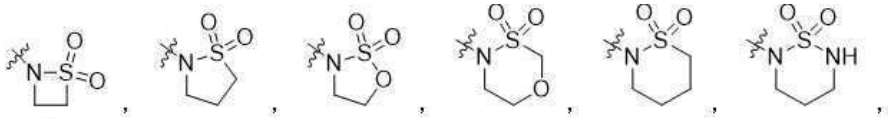
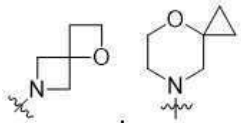
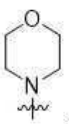
[0065]  는:  이고, 바람직하기로는  이다.

[0066] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, Z 는 화학 결합, -NH-, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$, -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, $-SO_2-$, -(C=O)-, -(C=O)NH-, 또는 -NH(C=O)- 이다.

[0067] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^{10} 은: (a) 수소; (b) C_{1-6} 하이드로카르빌 (여기서 상기 하이드로카르빌은 F, Cl, Br, -OH, 및 $-OCH_3$ 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개와 선택적으로 치환될 수 있음); (c) 하나의 기(group) (여기서 상기 $-Z-R^{10}$ 가 $-N=S(=O)-(R^{10})_2$ 일때, 2 개의 R^{10} 는 이들이 각각 연결된 황 원자와 결합하여 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 N 원자 및 O 와 S 중에서 선택된 0 개, 1 개, 또는 2 개의 원자를 포함하는 포화된, 부분 포화된, 또는 불포화된 3원-, 4원-, 5원-, 6원-, 또는 7원 모노사이클릭 고리를 형성할 수 있으며, 여기서 상기 모노사이클릭 고리는 F, Cl, Br, C_{1-6} 하이드로카르빌, C_{1-4} 할로하이드로카르빌, $-C_{1-6}$ 하이드로카르빌 OH, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, 및 옥소 중에서 선택된 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 기들과 치환됨); 및 (d) C_{1-6} 하이드로카르빌 (여기서 상기 C_{1-6} 하이드로카르빌은 $-OC(=O)C_{1-5}$ 하이드로카르빌 기 중 1 개, 2 개, 또는 3 개와 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 상기 C_{1-5} 하이드로카르빌은 -OH 및 $-NH_2$ 의 기들 중 1 개 또는 2 개와 선택적으로 치환될 수 있고; 및 상기 C_{1-6} 하이드로카르빌은 F, Cl, Br, -OH, 및 $-OCH_3$ 기들 중 1 개, 2 개, 또는 3 개와 선택적으로 치환될 수 있음);에서 선택된다.

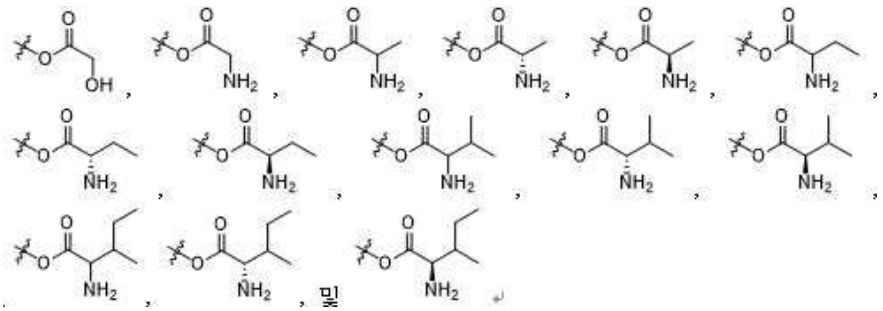
[0068] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^1 is -CN 또는 $-Z-R^{10}$ 기이고, 여기서 Z 는 화학 결합, -NH-, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$, -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, $-SO_2-$, -(C=O)-, -(C=O)NH-, 또는 -NH(C=O 이고; 및 R^{10} 는:

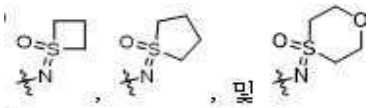
[0069] (a) 수소;

[0070] (b) 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라하이드로퓨라닐, 아제티디닐, 이미다졸릴, 몰포리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐,  ,  , 또는  , (여기서 각각의 상기 고리는 OH, F, 에틸,메틸, $-CH_2OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, NH_2, CN, 및 옥소 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개와 독립적으로 및 선택적으로 치환될 수 있고; 옥세타닐 및 사이클로프로필이 바람직함);

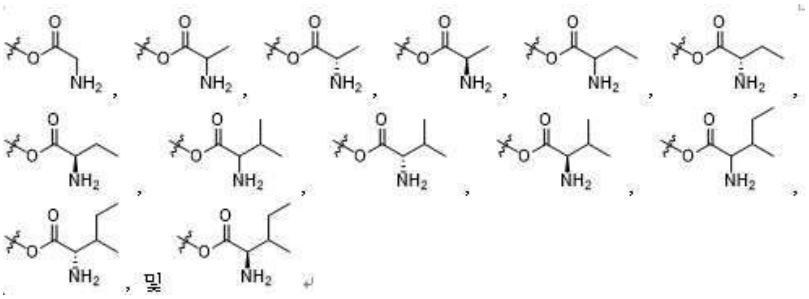
[0071] (c) 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 OH, F, $-C(=O)OCH_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, 또는 $-N(CH_3)_2$ 와 치환된 C_{1-6} 하이드로카르빌, 바람직하기로는 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 OH 와 치환된 C_{1-6} 하이드로카르빌, 및 보다 바람직하기로는 1 개의 OH 와 치환된 C_{1-6} 하이드로카르빌; 및

[0072] (d) C_{1-6} 하이드로카르빌 (여기서 상기 C_{1-6} 하이드로카르빌은

[0073]  기들 중 1 개, 2 개, 또는 3 개와 선택적으로 치환될 수 있고; 및 상기 C_{1-6} 하이드로카르빌은 F, Cl, Br, -OH, 및 $-OCH_3$ 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개와 선택적으로 치환될 수 있음); 에서 선택된다.

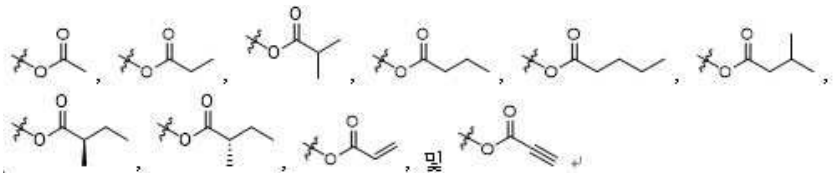
[0074] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, 상기 $-Z-R^{10}$ 기는 $-N=S(=O)-(R^{10})_2$ 이고, 여기서 2 개의 R^{10} 는 이들이 각각 연결된 황 원자와 결합하여 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 N 원자 및 O 와 S 중에서 선택된 0 개, 1 개, 또는 2 개의 원자를 포함하는 포화된 또는 부분 포화된 3원-, 4원-, 5원-, 또는 6원-모노사이클릭 고리를 형성할 수 있고; 바람직하기로는, 상기 $-Z-R^{10}$ 기는:  로부터 선택된다.

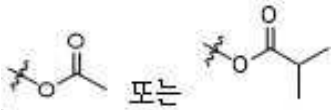
[0075] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^1 은 $-Z-R^{10}$ 기이고, 여기서 Z 는 $-NHSO_2-$ 또는 $-SO_2NH-$ 이고; 및 R^{10} 은 옥세타닐 또는 사이클로프로필, 또는 R^{10} 은 1 개, 2 개, 또는 3 개의 OH 기와 치환된 C_{1-6} 하이드로카르빌; 또는 R^{10} 은 C_{1-6} 하이드로카르빌이고, 여기서 상기 C_{1-6} 하이드로카르빌은



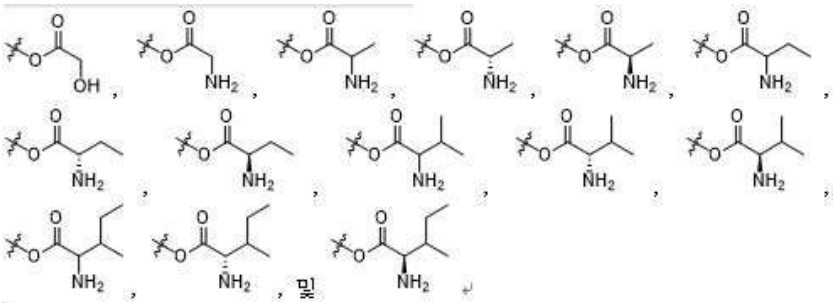
[0076] 기들 중 1 개, 2 개, 또는 3 개와 선택적으로 치환된다.

[0077] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^{10} 은 C_{1-6} 하이드로카르빌에서 선택되며, 여기서 상기 하이드로카르빌은



[0078] 기들 중 1 개, 2 개, 또는 3 개와 치환될 수 있고; 상기 하이드로카르빌은 바람직하기로는  와 치환되며; Z 는 $-NHSO_2-$ 또는 $-SO_2NH-$ 이고; Z 는 바람직하기로는 $-NHSO_2-$ 이다.

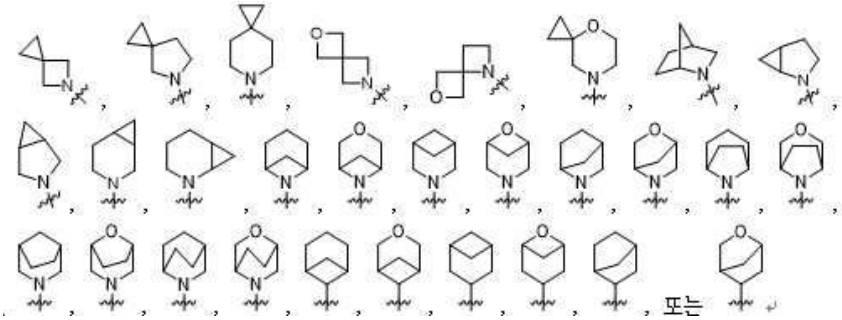
[0079] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^{10} 은 C_{1-6} 하이드로카르빌에서 선택되며, 여기서 상기 하이드로카르빌은

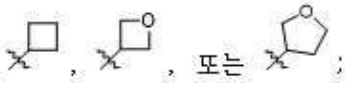
[0080]  의 기들 중 1 개, 2 개, 또는 3 개와 선택적으로 치환될 수 있고; Z 는 $-NHSO_2-$ 또는 $-SO_2NH-$ 이다.

[0081] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^2 는 할로겐 또는 $-Y-R^{12}$ 기이고, 여기서 Y 는 화학결합, -NH-, $-NH-(CH_2)_{0-4}-$, 또는 $-O-(CH_2)_{0-4}-$ 이고; 및 R^{12} 는 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 N 원자 및 O 와 S 중에서 선택된 0 개 또는 1 개의 원자를 포함하는 포화된, 부분 포화된, 또는 불포화된 3원-, 4원-, 5원-, 6원- 또는 7원-모노사이클릭 고리 또는 4원-, 5원-, 6원-, 7원-, 8원-, 9원-, 10원-, 11원- 또는 12원-바이사이클릭 고리이며, 여기서 상기 모노사이클릭 고리 및 바이사이클릭 고리는 F, Cl, Br, C_{1-6} 하이드로카르빌, C_{1-4} 할로하이드로카르빌, -OH, $-OC_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, CN, R^{14}, 및 옥소 기들 중 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개와 각각 독립적으로 및 선택적으로 치환될 수 있거나; 또는 R^{12} 는 C_{1-6} 하이드로카르빌이고, 여기서 상기 하이드로카르빌은 F, Cl, Br, -OH, $-OC_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, 및 CN 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 또는 5 개와 선택적으로 치환될 수 있다.

[0082] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^2 는 포화된 5원- 또는 6원- 모노사이클릭 고리이고, 여기서 상기 고리는 0 개, 1 개, 또는 2 개의 N 원자 및 0 개 또는 1 개의 O 원자를 포함하고, 상기 고리는 F, Cl, Br, C_{1-6} 하이드로카르빌, C_{1-4} 할로하이드로카르빌, -OH, $-OC_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, CN, R^{14}, 및 옥소 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 기들과 치환된다.

[0083] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^2 는 (a) 할로겐; (b) $-Y-R^{12}$ 기 (여기서 Y 는 화학결합이고; R^{12} 는 몰포리닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 피페라지닐, 테트라하이드로퓨라닐,

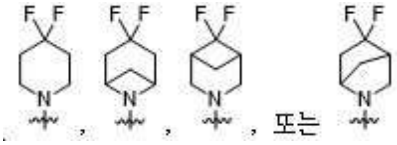
[0084]  이고,

[0085] 여기서 각각의 상기 고리는 F, Cl, Br, 메틸, CF_3, -OH, $-OCHF_2$, CN, 및 옥소 중에서 선택된 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개의 기와 치환됨); 또는 (c) $-Y-R^{12}$ 기 (여기서 Y 는 -NH-, -O-, $-O-(CH_2)-$, $-O-(CH_2)-(CH_2)-$, 또는 $-O-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ 이고, 및 R^{12} 는  ; 또는 R^{12} 는 C_{1-6} 하이드로카르빌이고, 여기서 상기 하이드로카르빌은 F, Cl, Br, 메틸, CF_3, -OH, 및 CN 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 또는 5 개와 선택적으로 치환될 수 있음)이다.

[0086] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^2 는 몰포리닐 또는 피페리디닐이고, 여기서 상기 몰포리닐 및 피페리디닐은 F, Cl, Br, 메틸, CF_3, -OH, $-OCHF_2$, 및 CN 기들 중 0 개, 1 개, 2 개, 또는 3 개와 선택적으로 치환될 수 있다.

[0087] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^2 는 1 개, 2 개, 또는 3 개의 불소기로 치환된 피페리디닐이다.

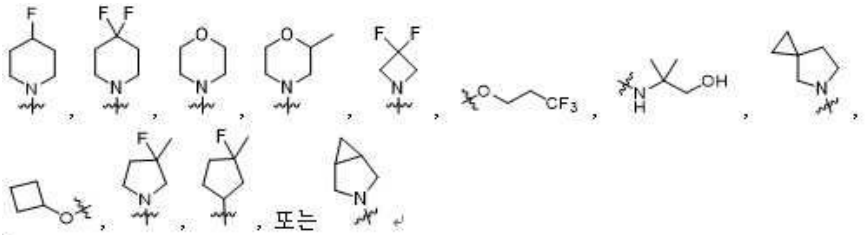
[0088] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^2 는



[0089] 이다.

[0090] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^2 는 1 개, 2 개, 또는 3 개의 메틸기로 치환된 몰포리닐이다.

[0091] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^2 는



이다.

[0092] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^{10} 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라하이드로퓨라닐, 및 1,3,4-옥사티아지나닐로부터 선택된다.

[0093] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^3 는 수소이다.

[0094] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^4 는 (a) 수소; (b) 1 개, 2 개, 또는 3 개의 OH 기와 치환된 C_{1-6} 하이드로카르빌; (c) 사이클로프로필; 및 (d) F;로부터 선택되며; R^4 는 바람직하기로는 수소, F, 또는 메틸이고; R^4 는 보다 바람직하기로는 수소이다.

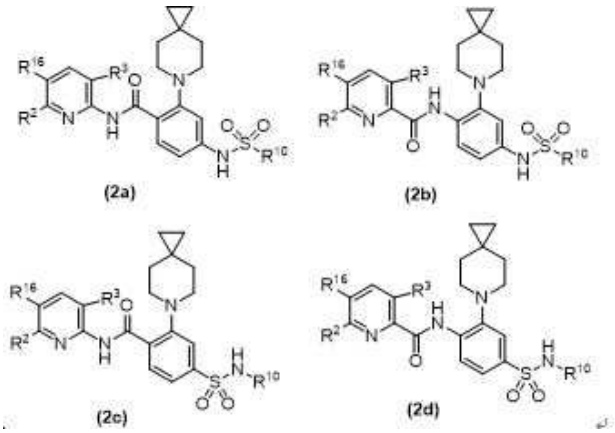
[0095] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^5 는 수소 또는 F 이고, 바람직하기로는 수소이다.

[0096] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^6 는 수소 또는 F 이고, 바람직하기로는 수소이다.

[0097] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^7 은 수소이다.

[0098] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^{15} 는 수소 또는 F 이고, 바람직하기로는 수소이다.

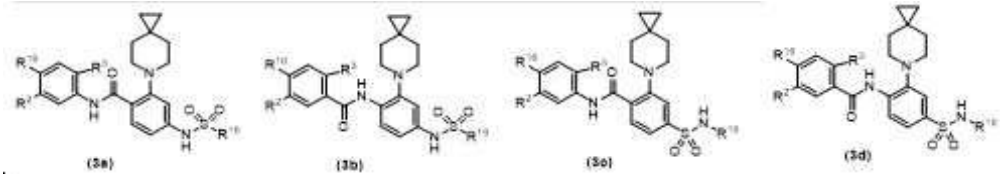
[0099] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)은 하기 구조를 가지며:



[0100]

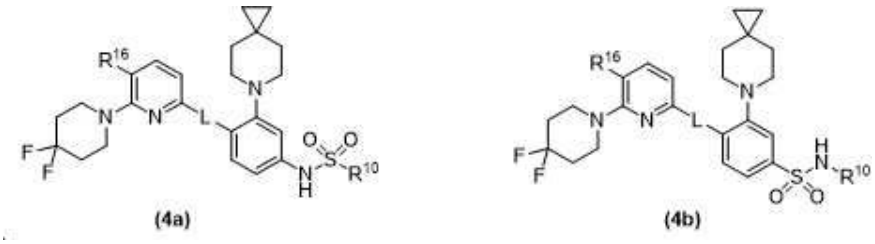
[0101] 여기서 R^{16} 은 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, -OH, $-O-C_{1-4}$ 하이드로카르빌, $-O-C_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, $-O-C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-O-C_{3-6}$ 할로사이클로알킬, -SH, $-S-C_{1-6}$ 하이드로카르빌, $-S-C_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, $-S-C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-S-C_{3-6}$ 할로사이클로알킬, $-NR^{20}R^{21}$, 또는 $-NO_2$ 이고, 여기서 R^2, R^3, R^{10}, R^{20}, 및 R^{21} 은 특정예들에서 이미 설명 및 예시한 바와 같이 정의된다.

[0102] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)은 하기 구조를 가지며:



[0103] 여기서 R^{16} 은 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, -OH, $-O-C_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, $-O-C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-O-C_{3-6}$ 할로사이클로알킬, -SH, $-S-C_{1-6}$ 하이드로카르빌, $-S-C_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, $-S-C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-S-C_{3-6}$ 할로사이클로알킬, $-NR^{18}R^{19}$, 또는 $-NO_2$ 이고, 여기서 R^2, R^3, R^{10}, R^{18}, 및 R^{19} 는 특정예들에서 이미 설명 및 예시한 바와 같이 정의된다.

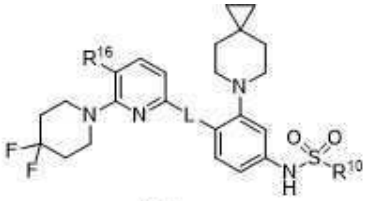
[0104] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)은 하기 구조를 가지며:



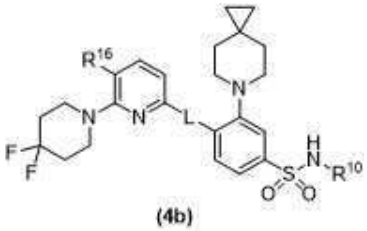
[0105]

[0106] 여기서 R^{16} 은 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, -OH, $-O-C_{1-4}$ 하이드로카르빌, $-O-C_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, $-O-C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-O-C_{3-6}$ 할로사이클로알킬, -SH, $-S-C_{1-6}$ 하이드로카르빌, $-S-C_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, $-S-C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-S-C_{3-6}$ 할로사이클로알킬, $-NR^{20}R^{21}$, 또는 $-NO_2$ 이고, 여기서 L, R^{10}, R^{20}, 및 R^{21} 은 특정예들에서 이미 설명 및 예시한 바와 같이 정의된다.

[0107] 다른 바람직한 실시예에서, 일반식 (1)은 하기 구조를 가지며:



(4a)



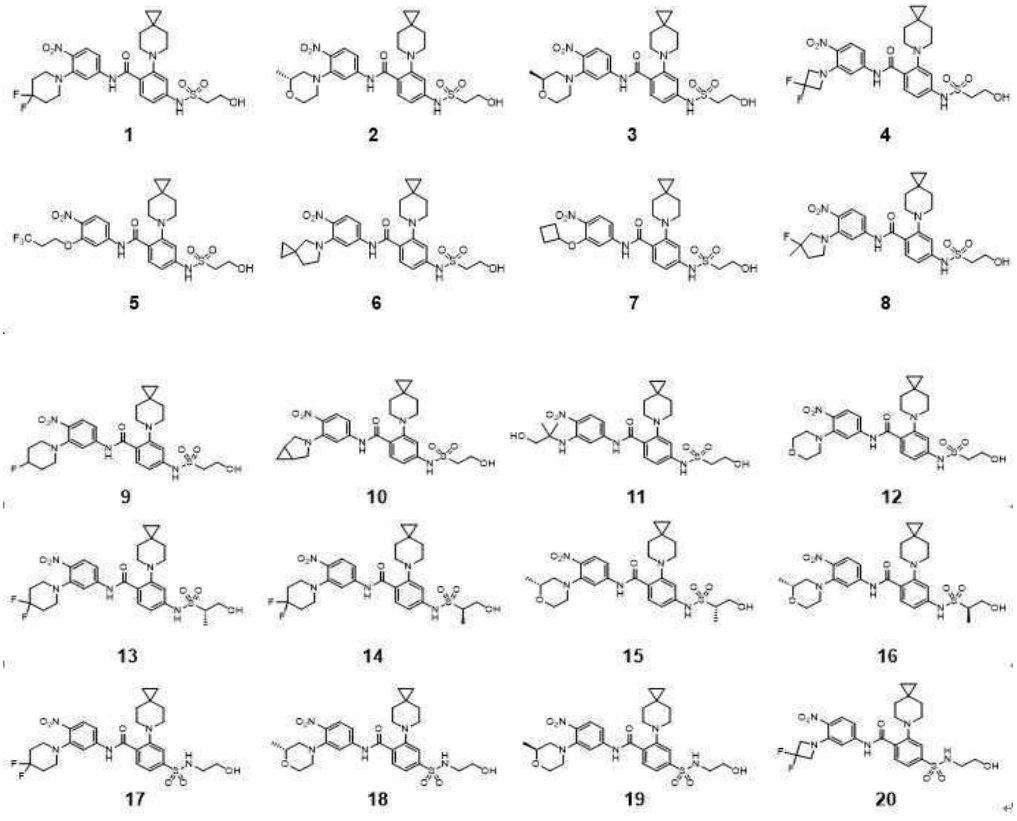
(4b)

[0108]

[0109] 여기서 R^{16} 은 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, -OH, $-O-C_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, $-O-C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-O-C_{3-6}$ 할로사이클로알킬, -SH, $-S-C_{1-6}$ 하이드로카르빌, $-S-C_{1-4}$ 할로하이드로카르빌, $-S-C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-S-C_{3-6}$ 할로사이클로알킬, $-NR^{18}R^{19}$, 또는 $-NO_2$ 이고, 여기서 L, R^{10}, R^{18}, 및 R^{19} 는 특정예들에서 이미 설명 및 예시한 바와 같이 정의된다.

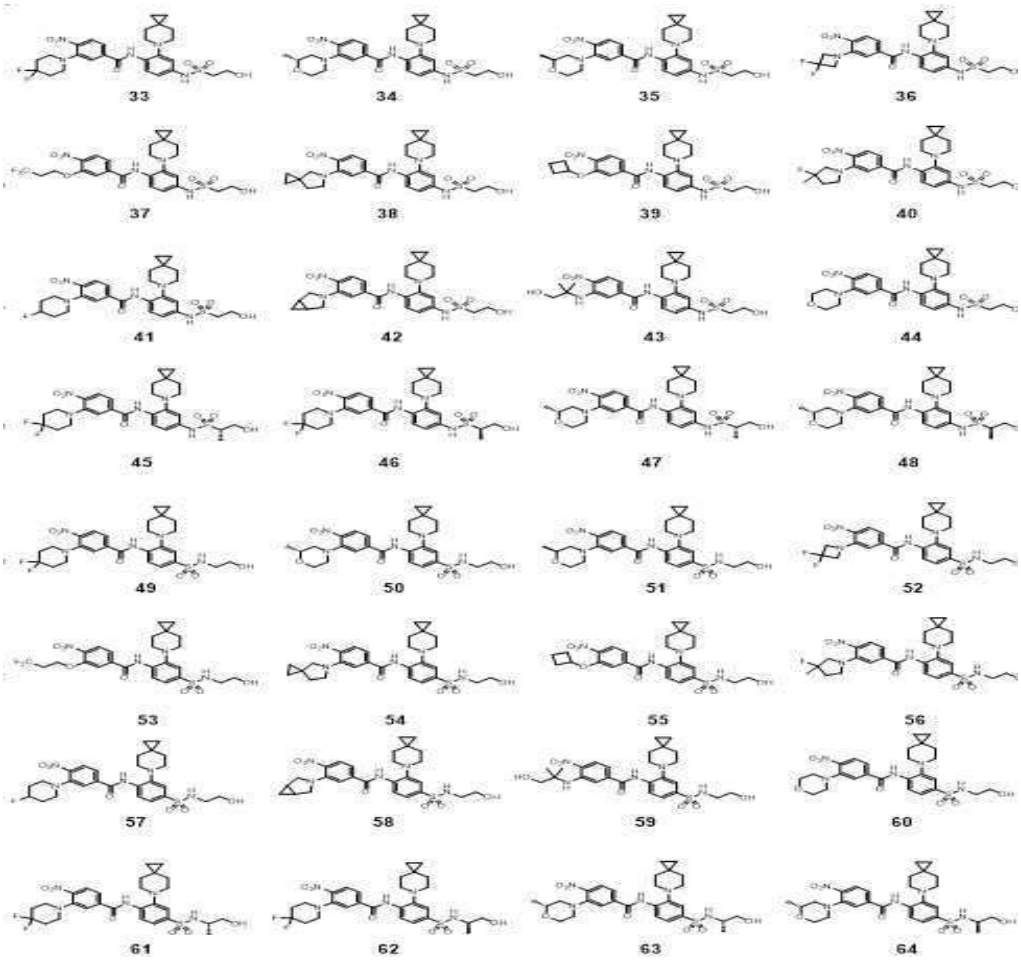
[0110] 본 발명의 다양한 다른 실시예들에서, 일반식(1)의 화합물은 하기 구조 중 하나를 가진다:

[0111]

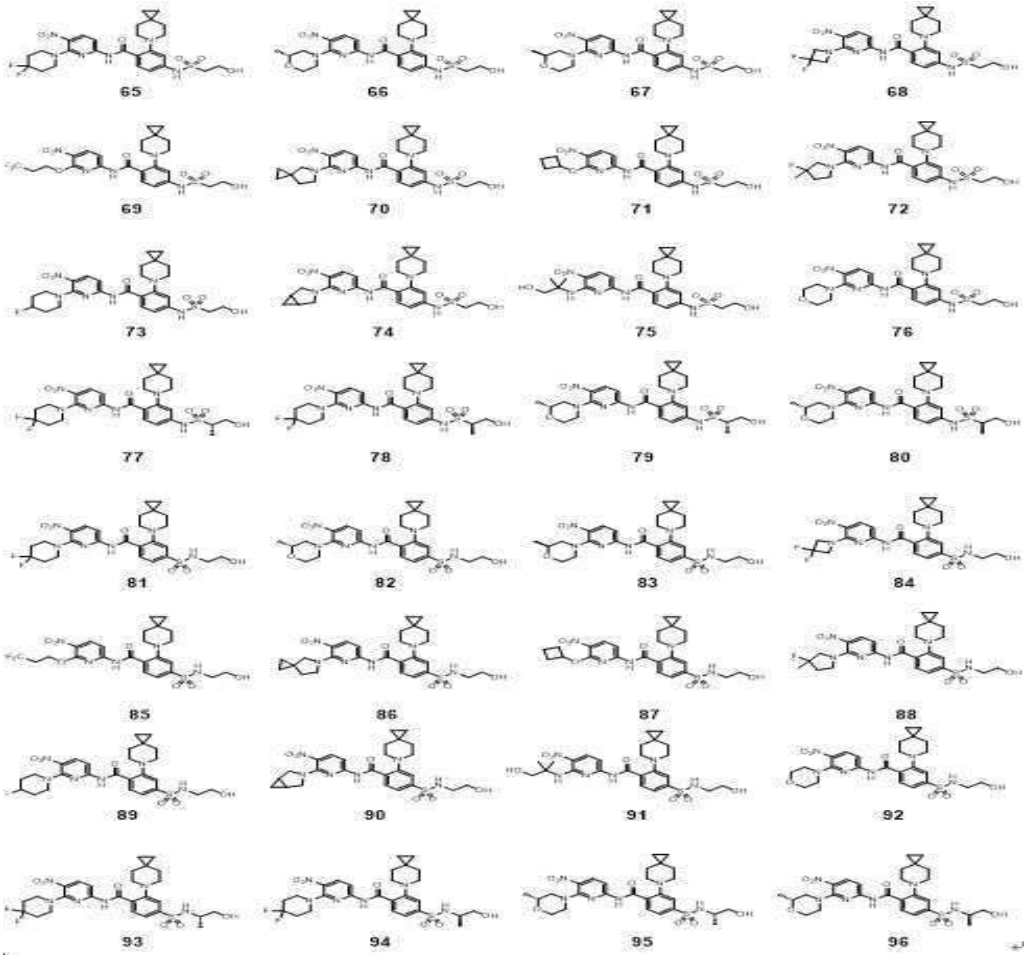


[0112]

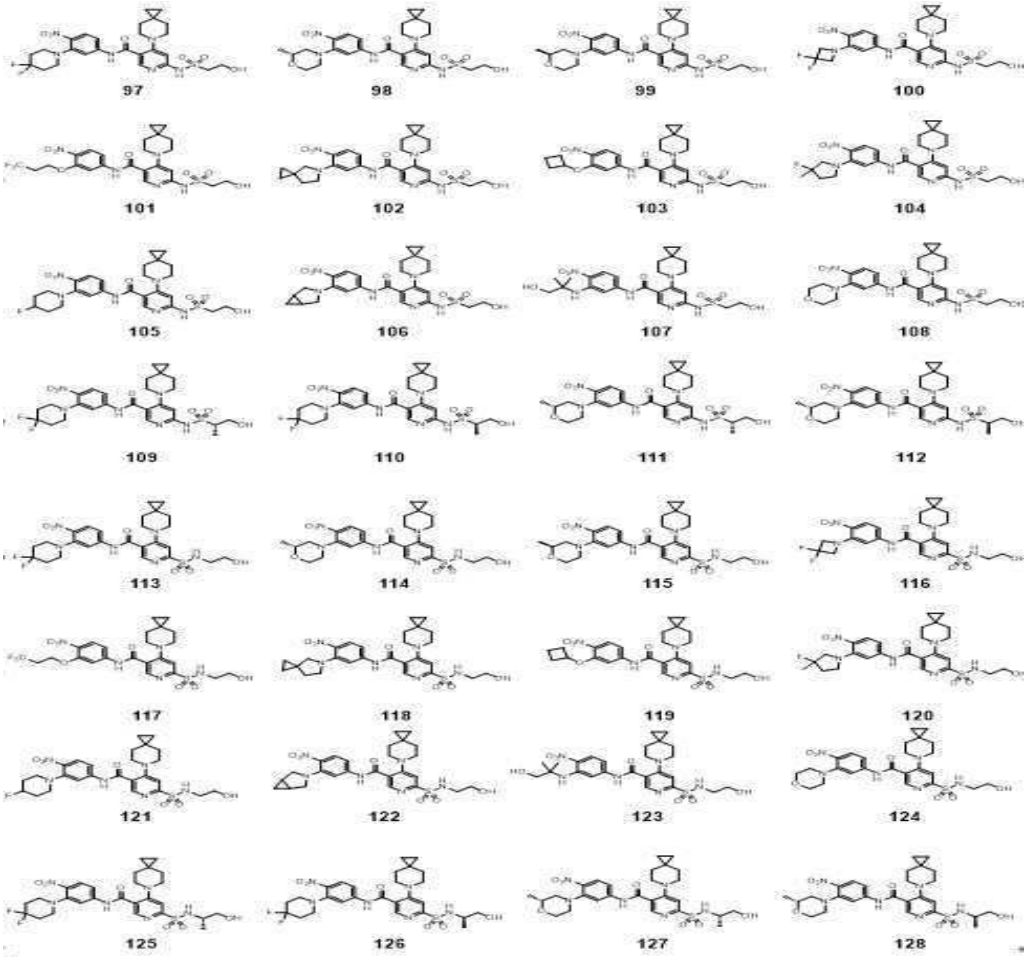
[0113]


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

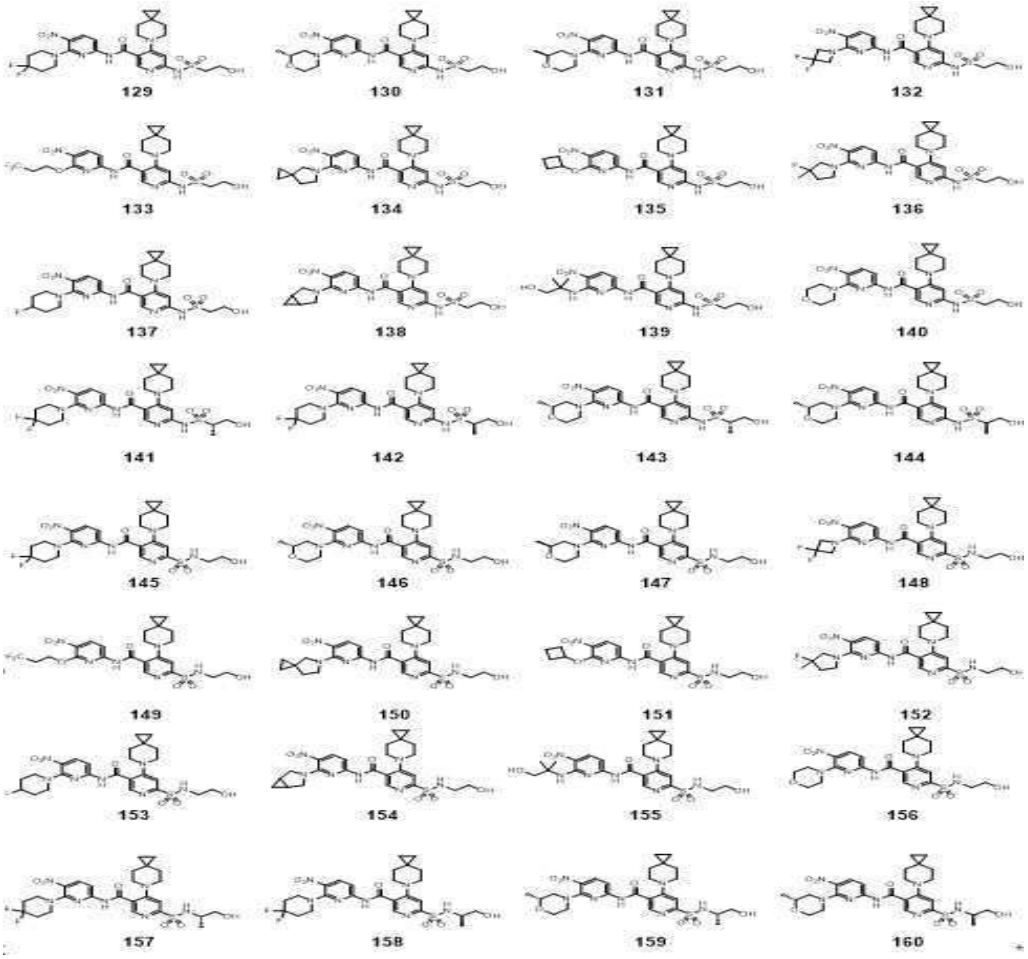
[0114]


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

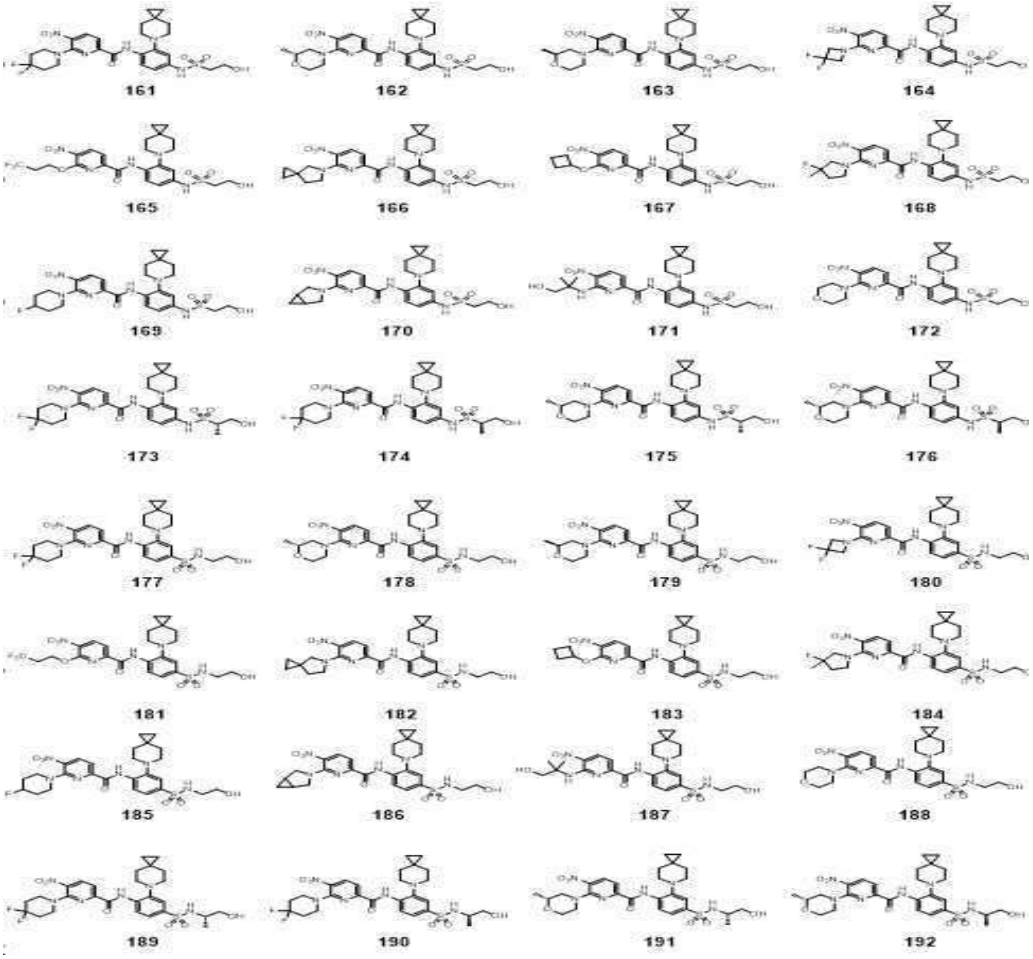
[0115]


97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128

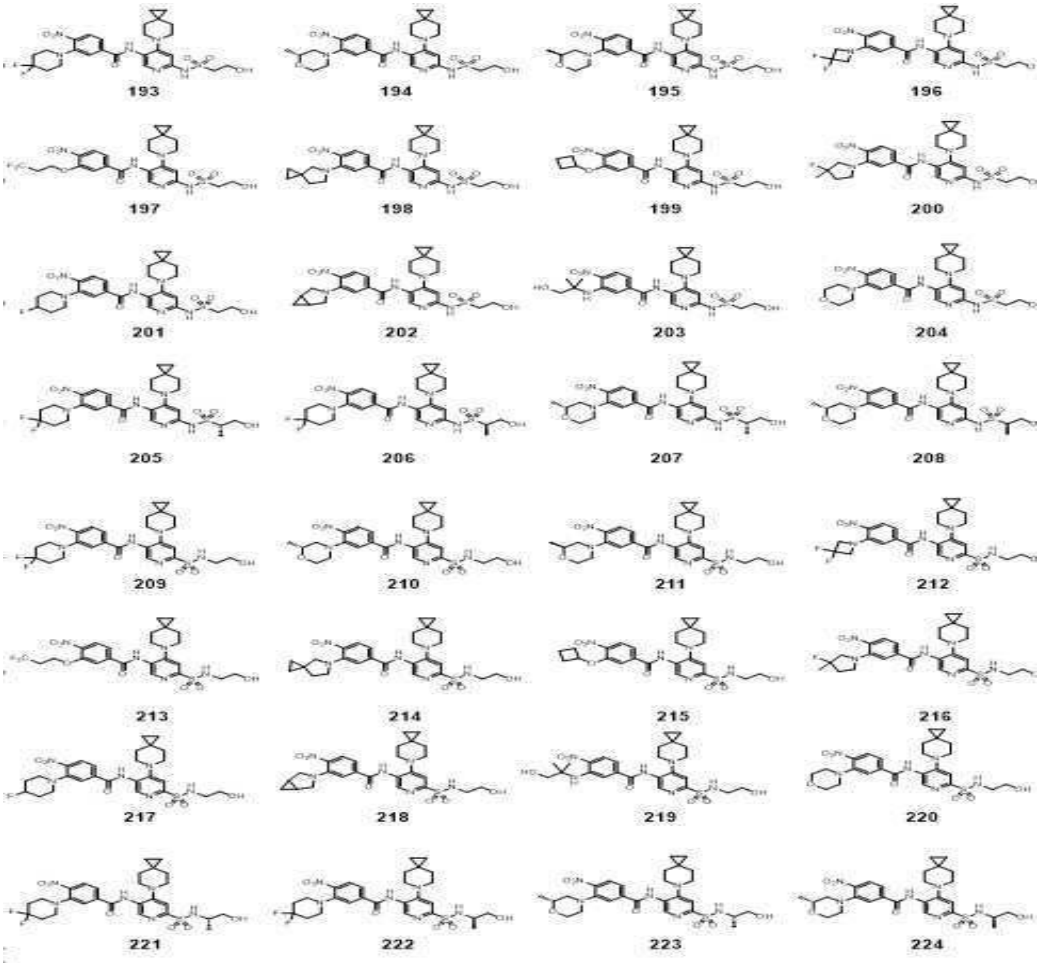
[0116]


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

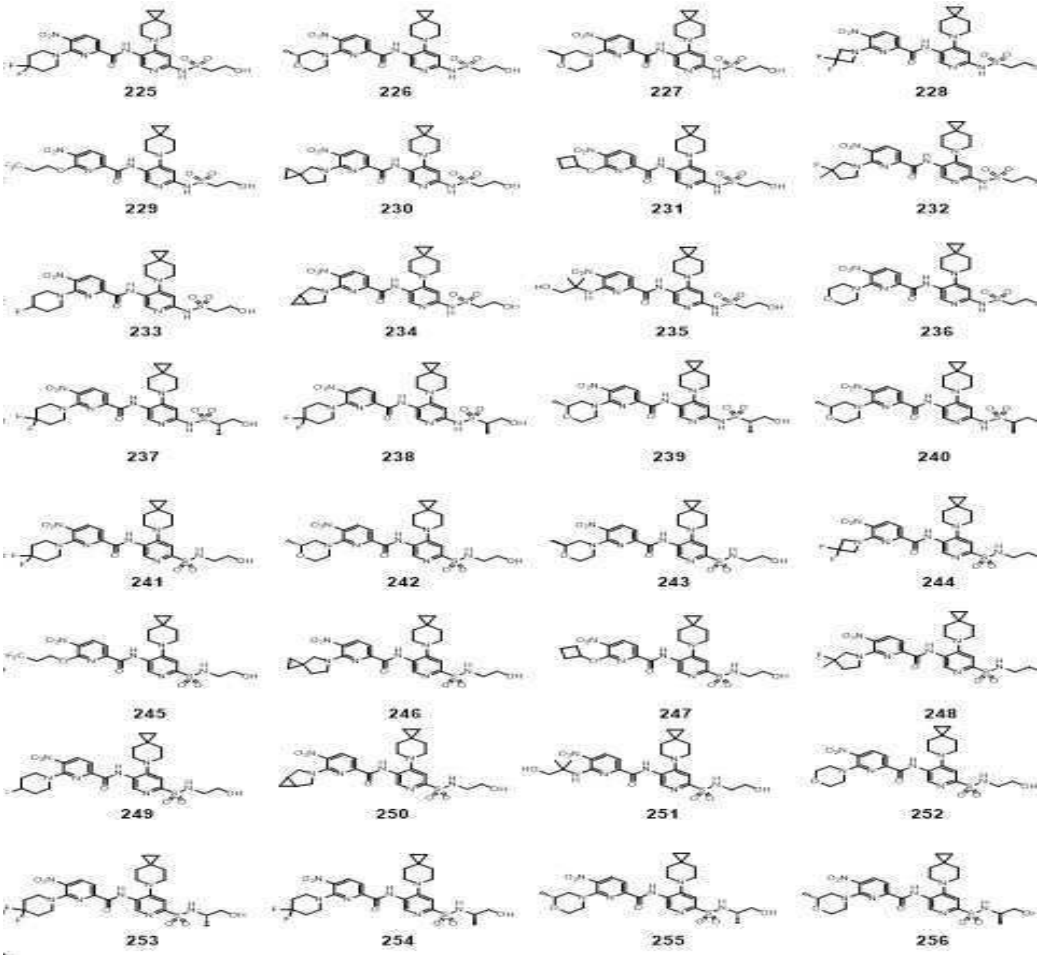
[0117]


161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192

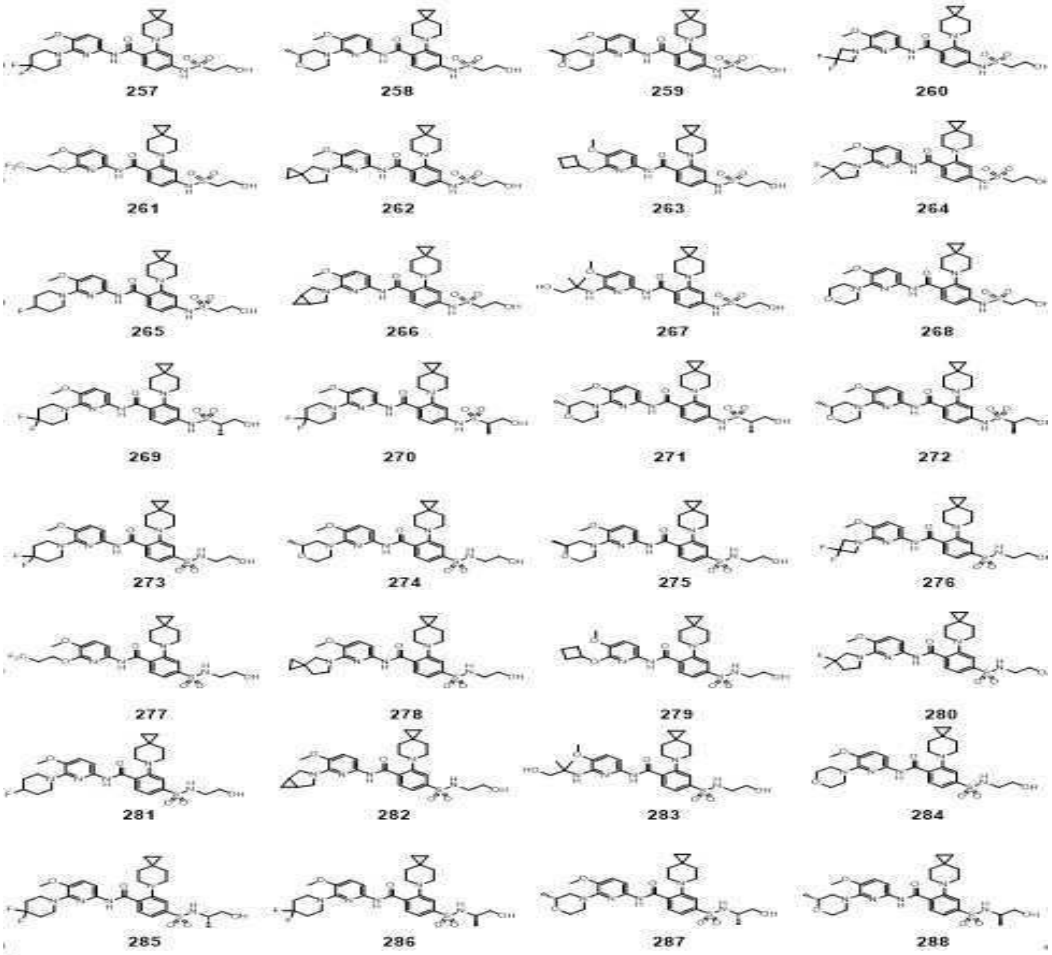
[0118]


193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224

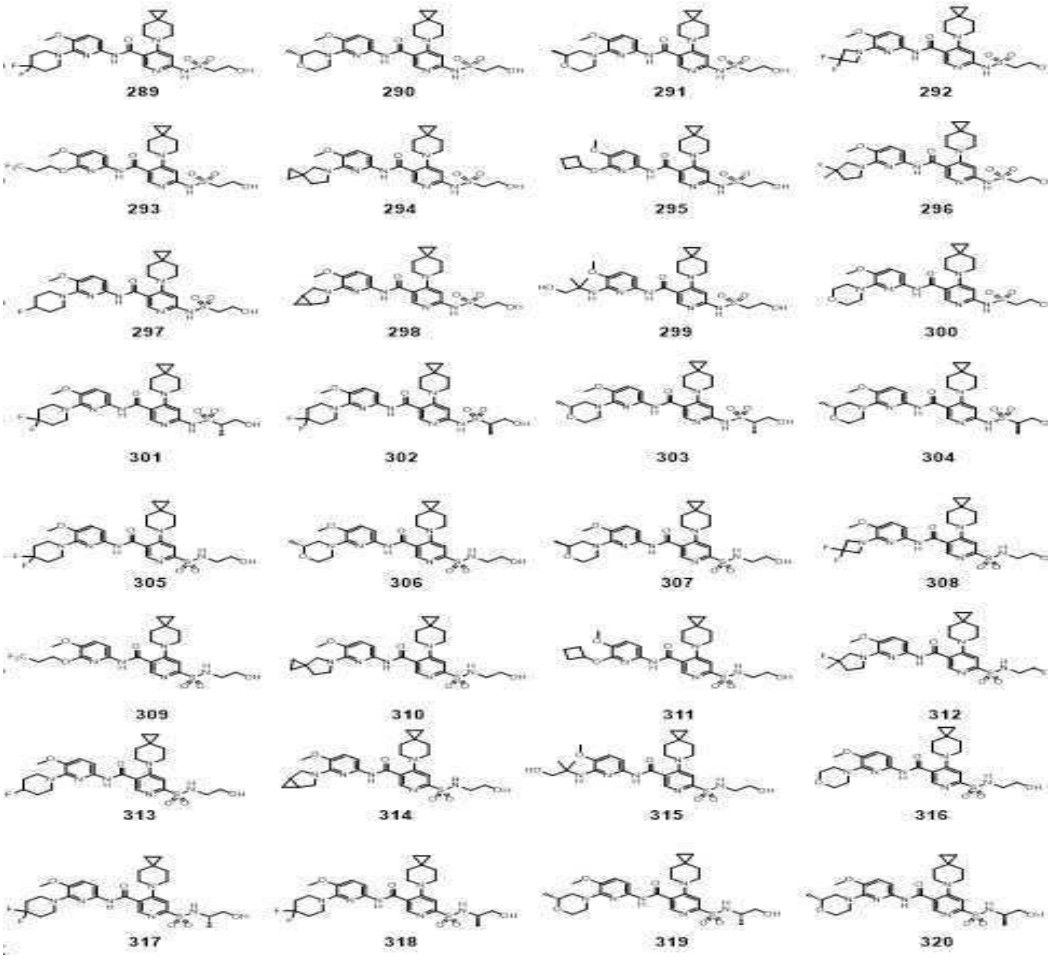
[0119]


225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256

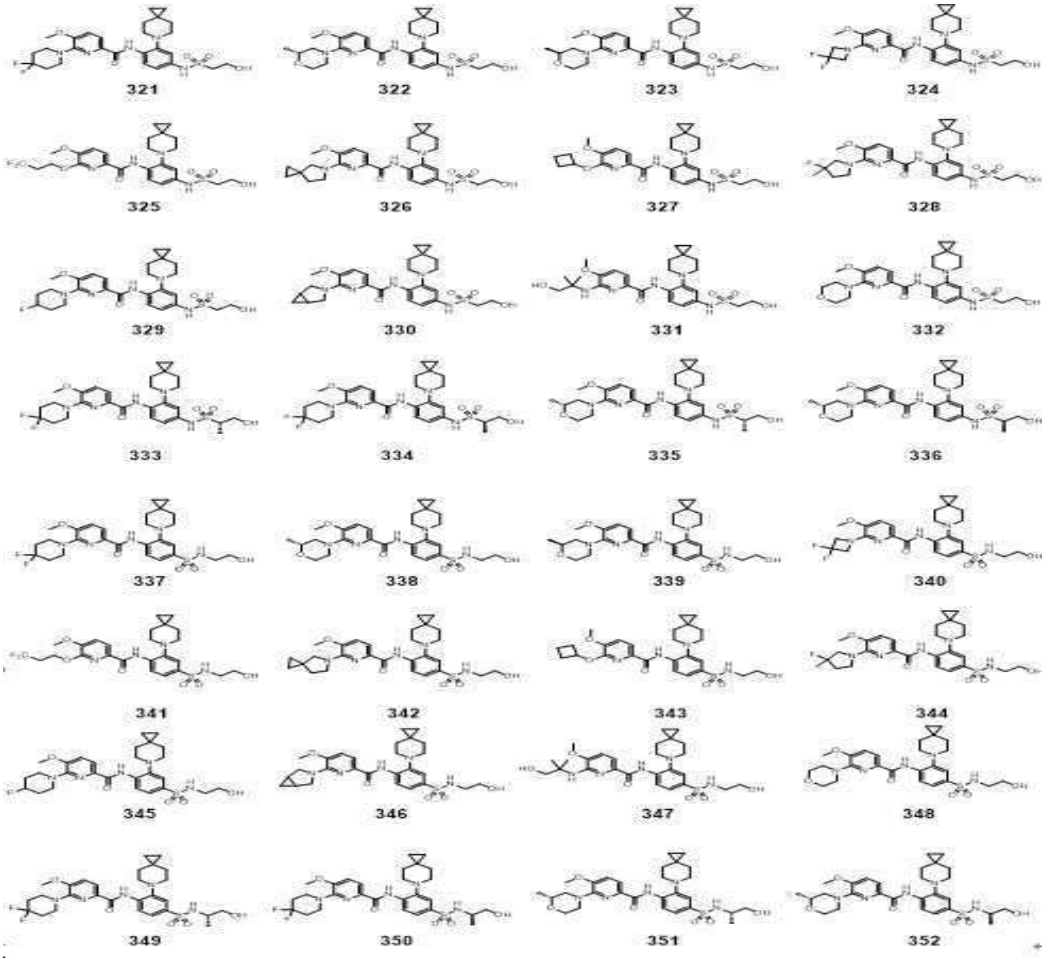
[0120]


257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288

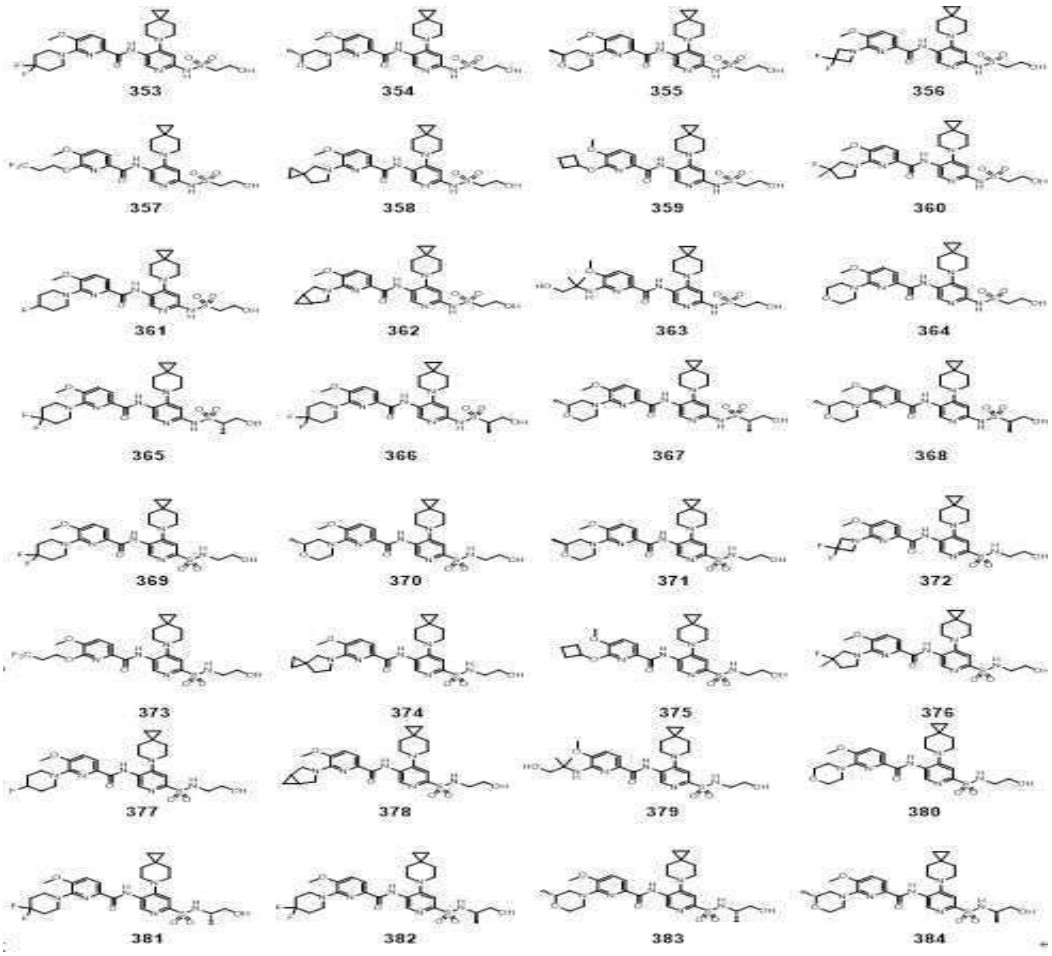
[0121]


289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320

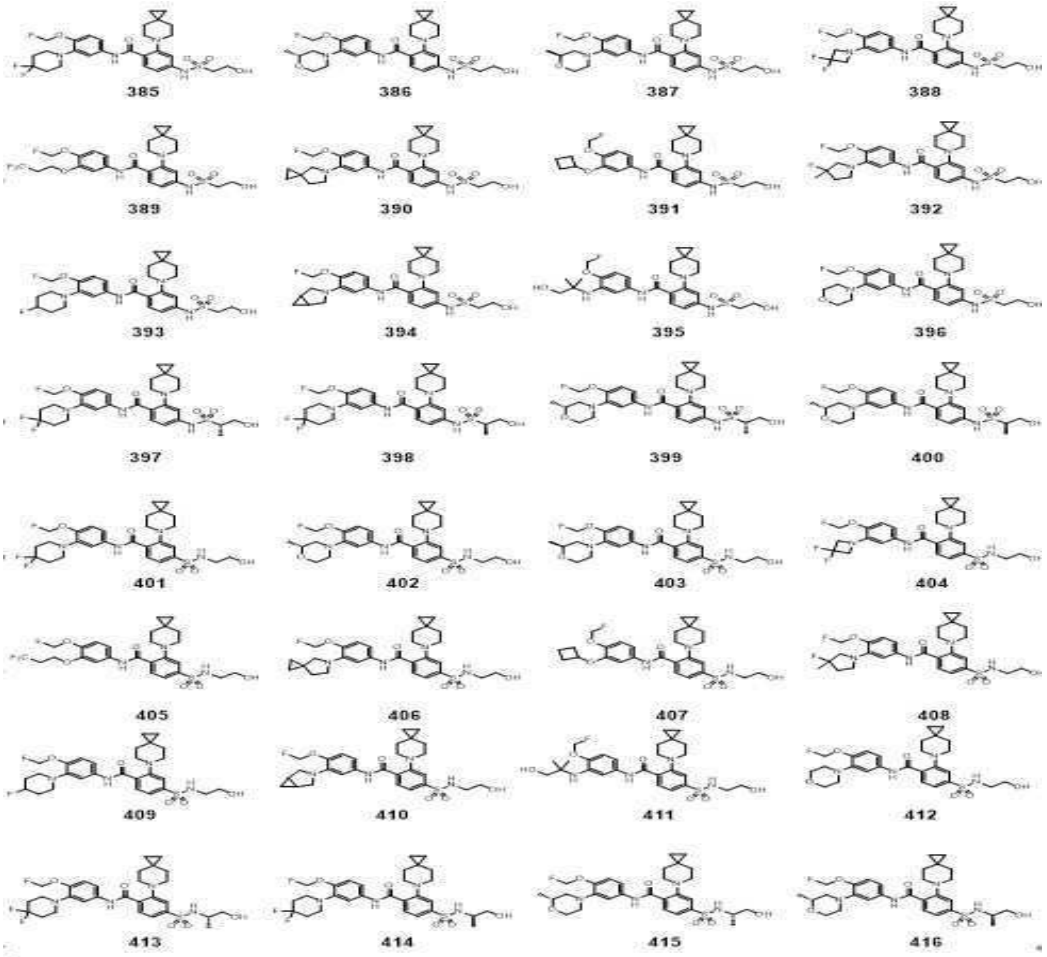
[0122]


321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352

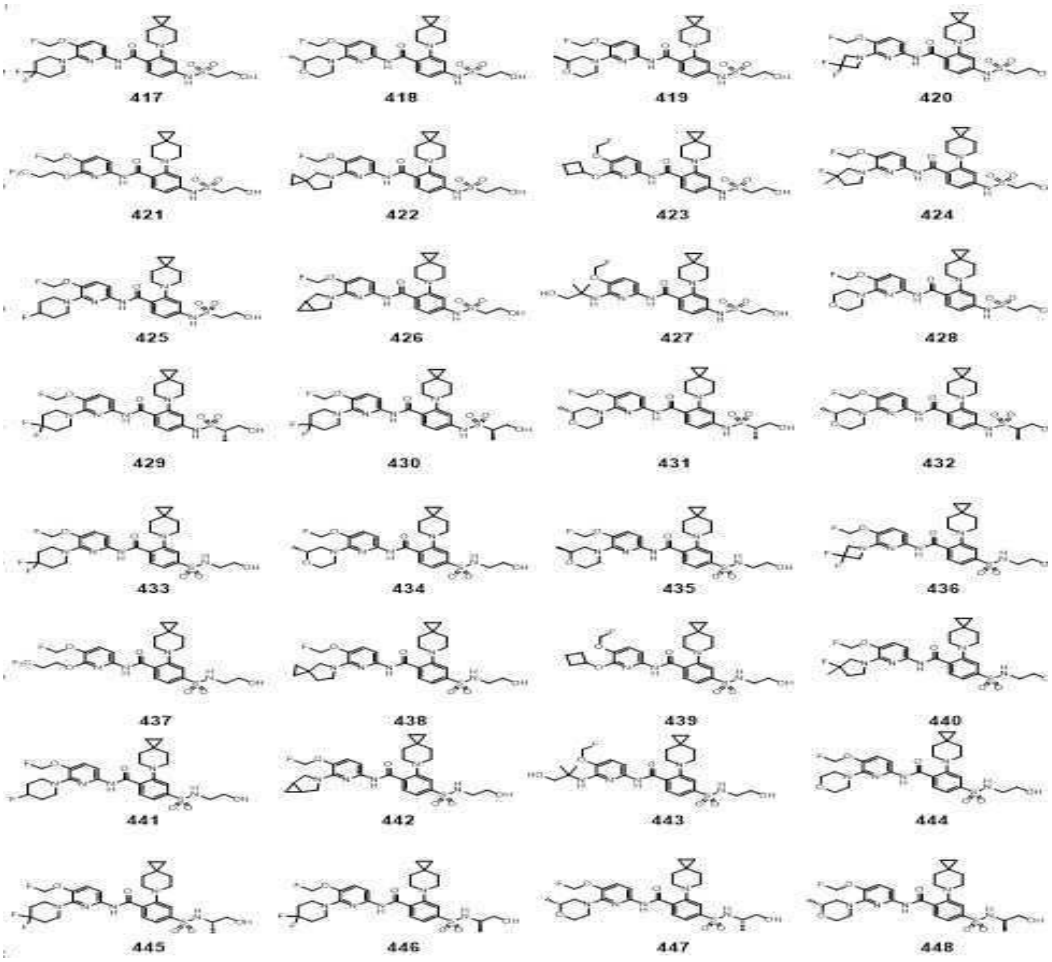
[0123]


353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384

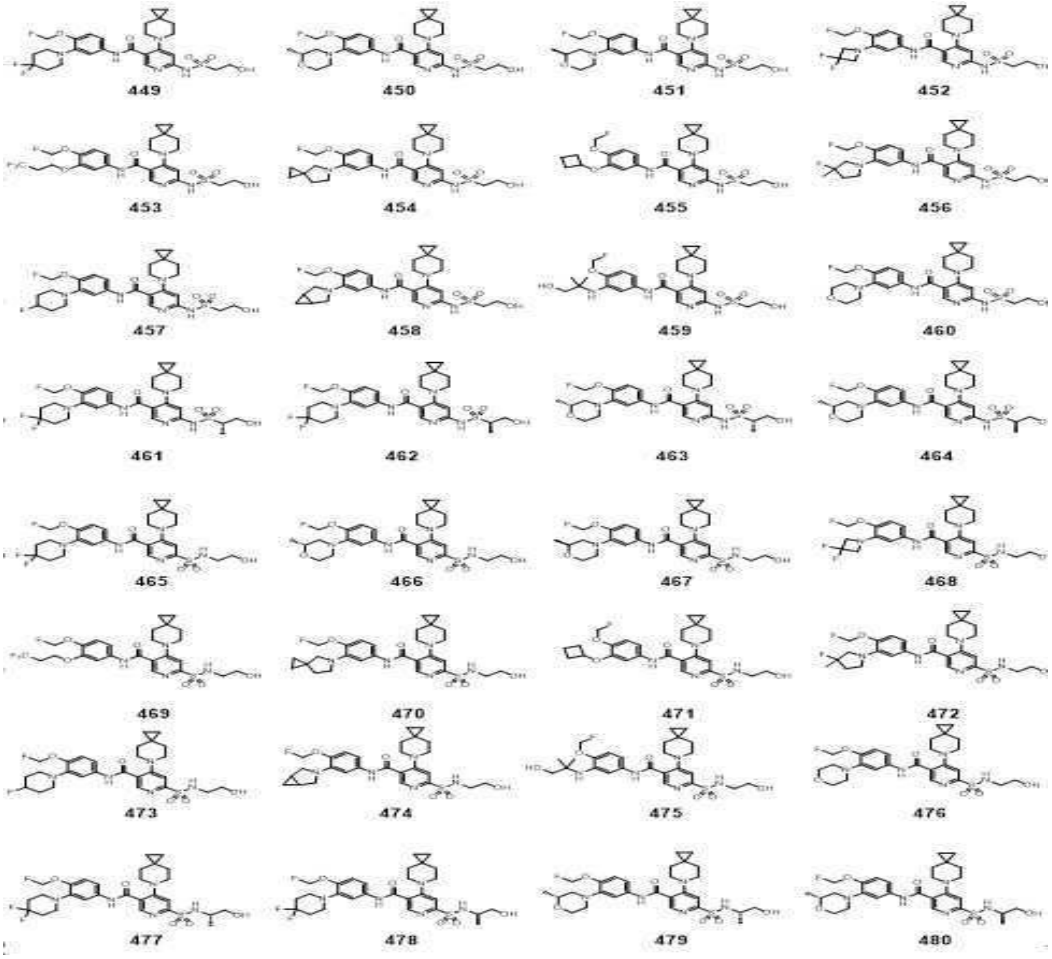
[0124]


385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416

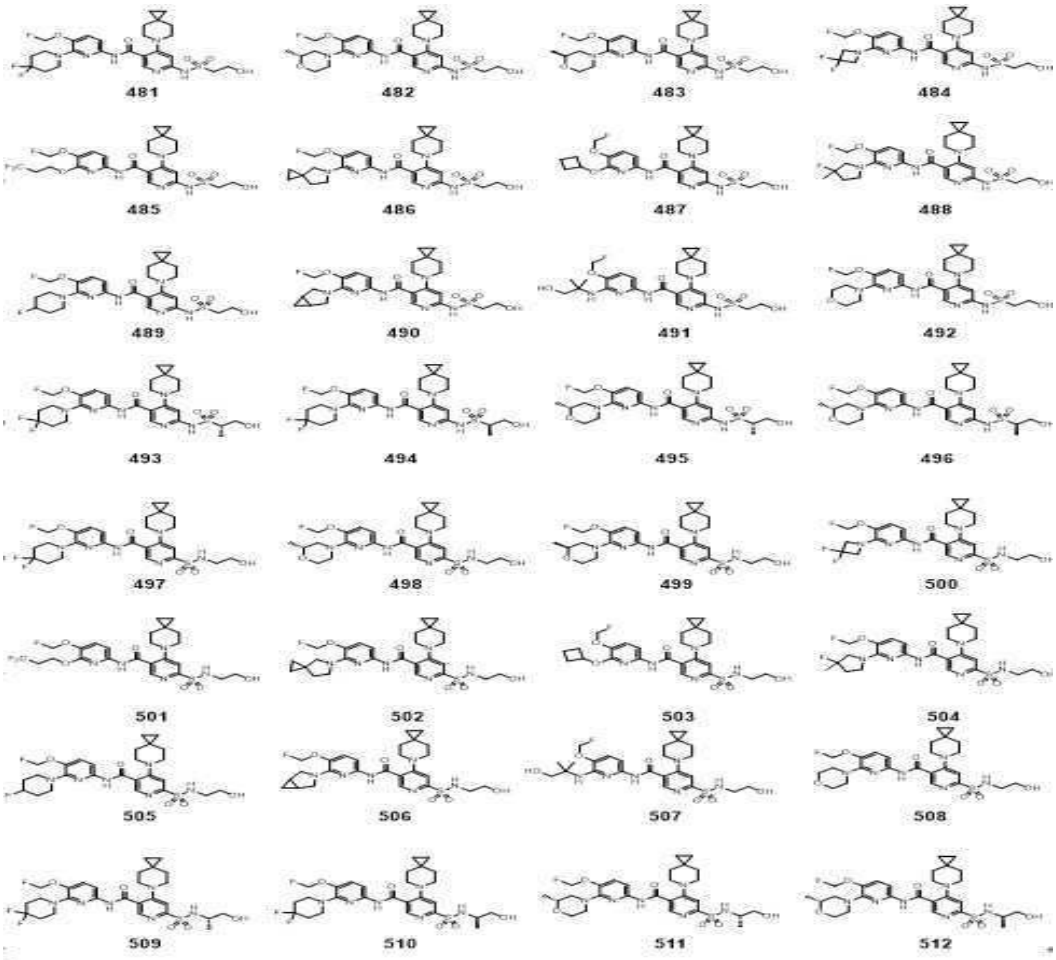
[0125]


417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448

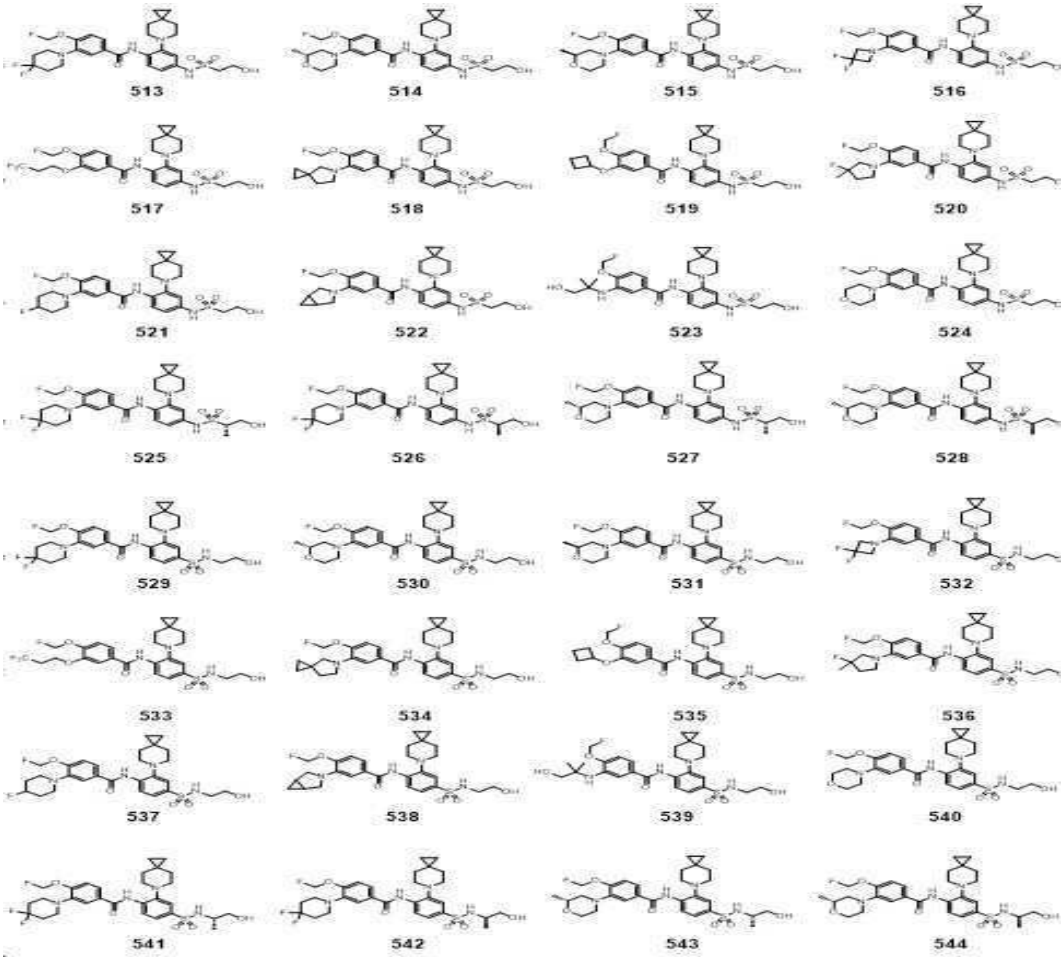
[0126]


449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480

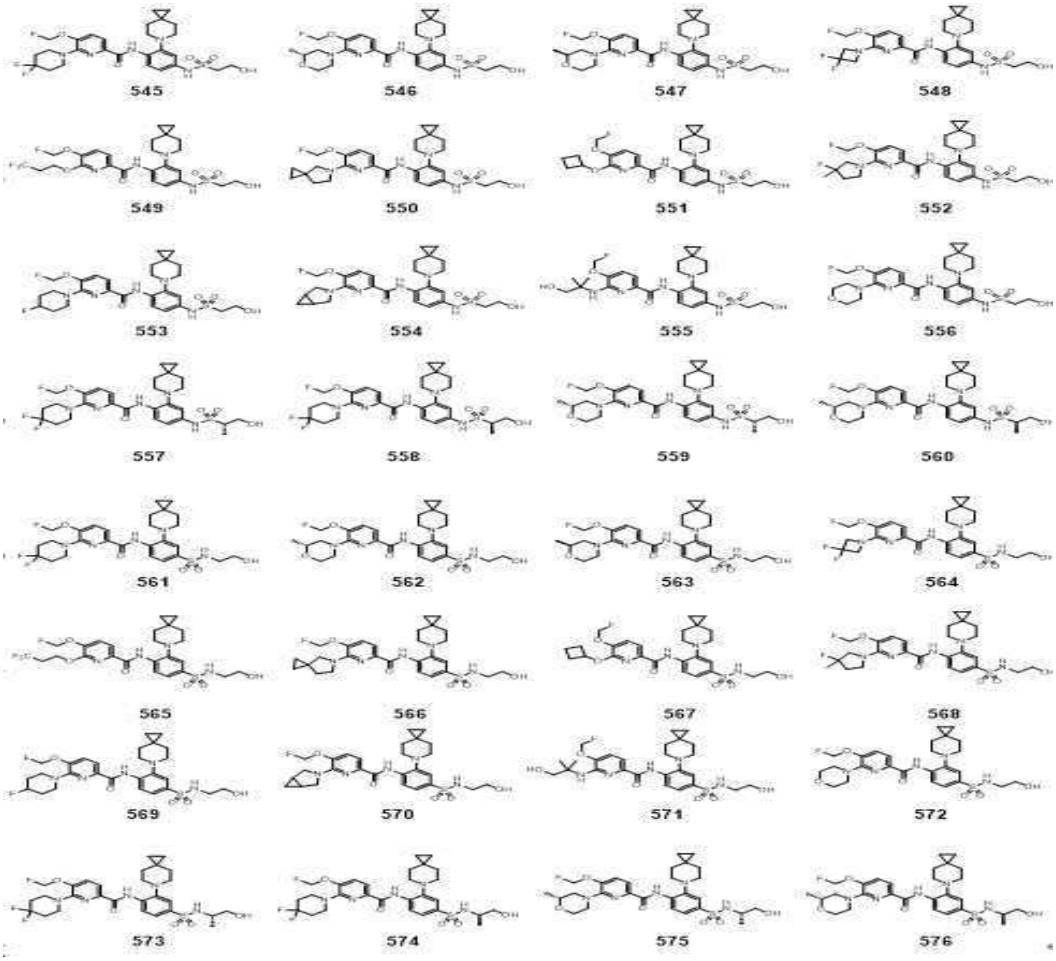
[0127]


481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512

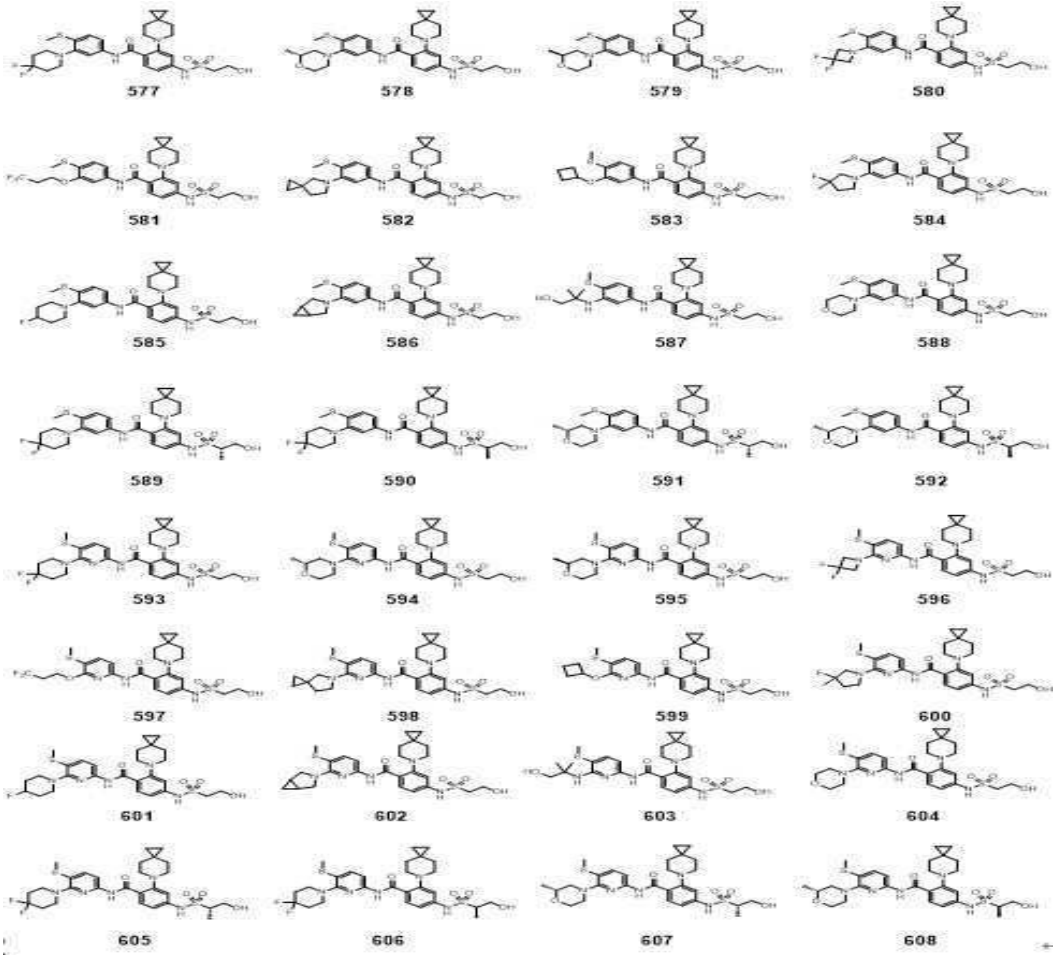
[0128]

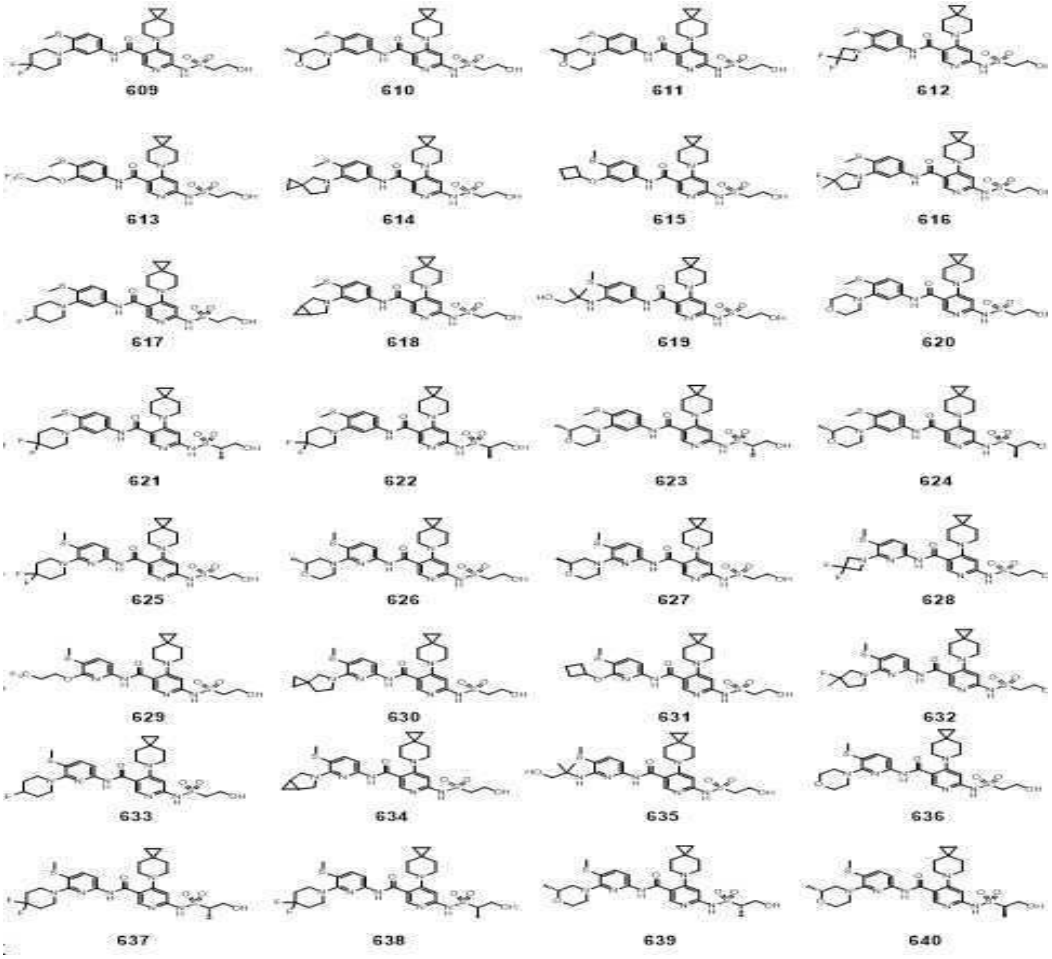

513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544

[0129]

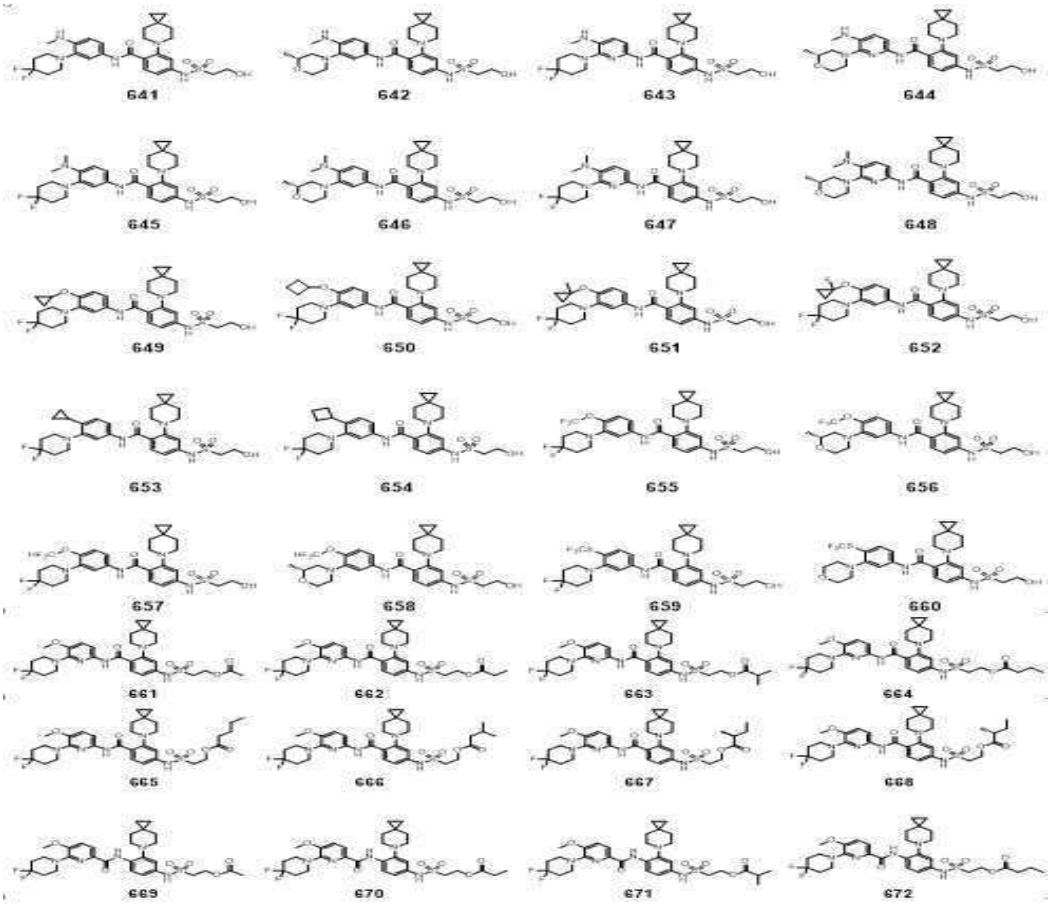

545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576

[0130]


577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608

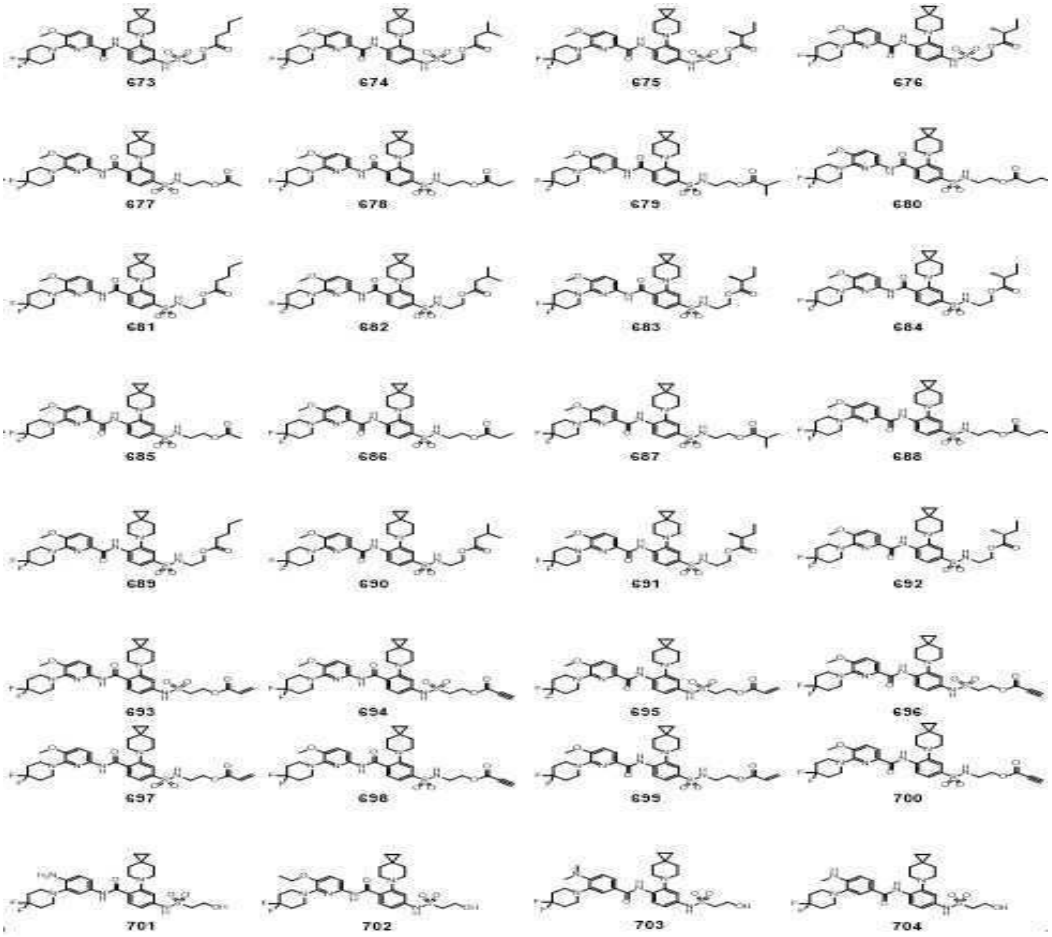

609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640

[0131]

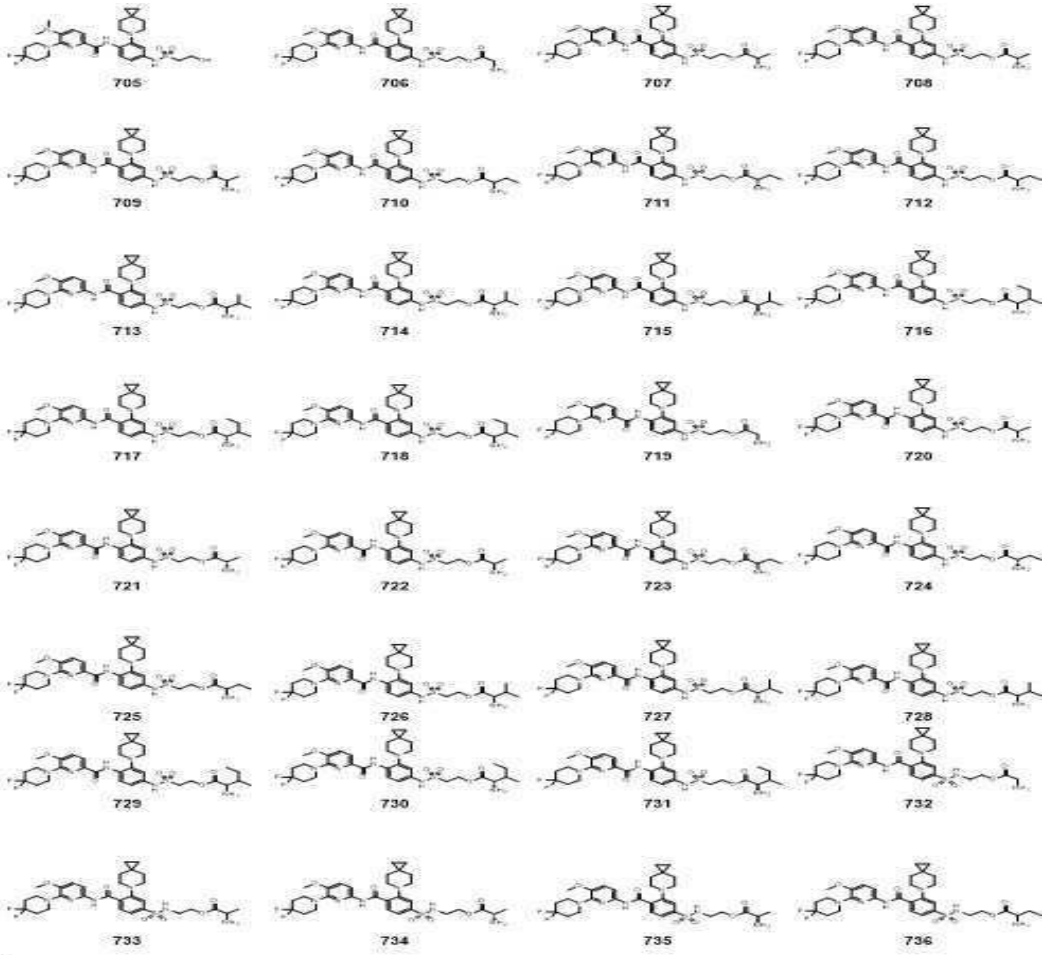

641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672

[0132]

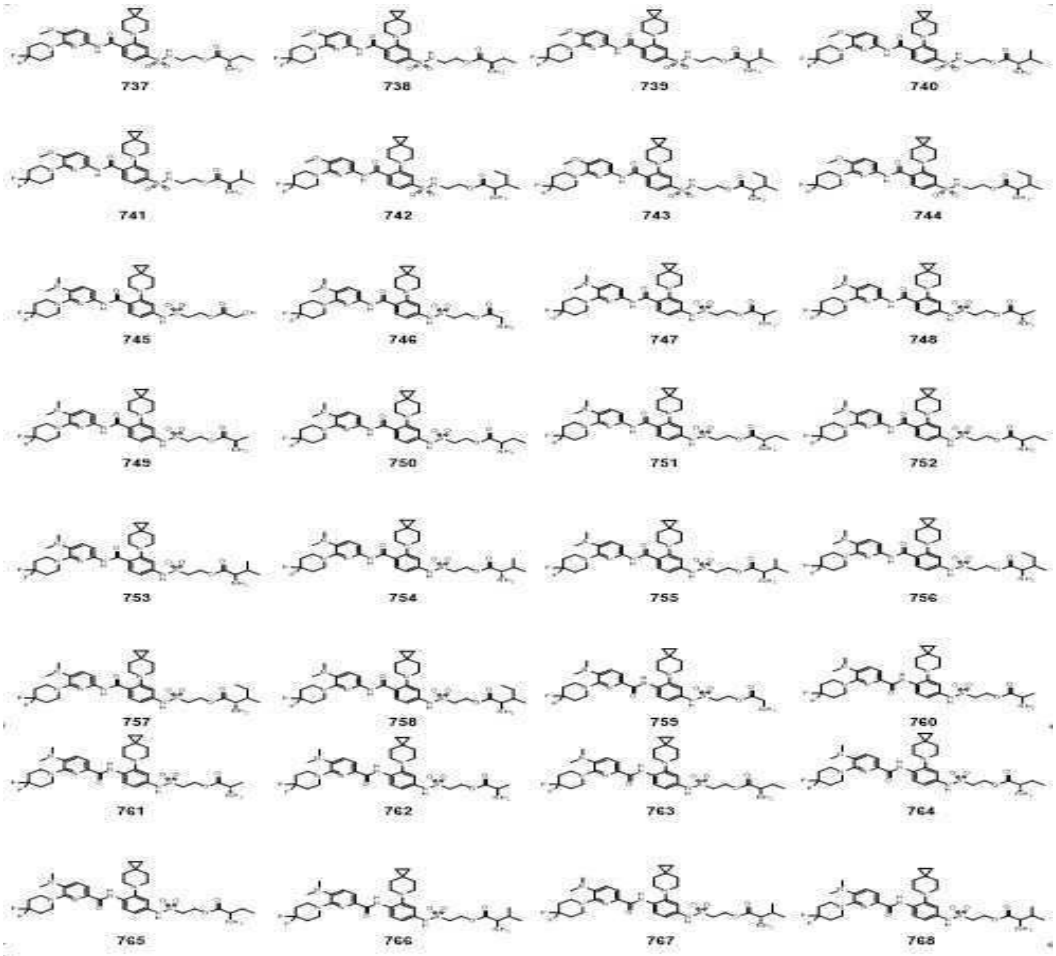
[0133]


673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704

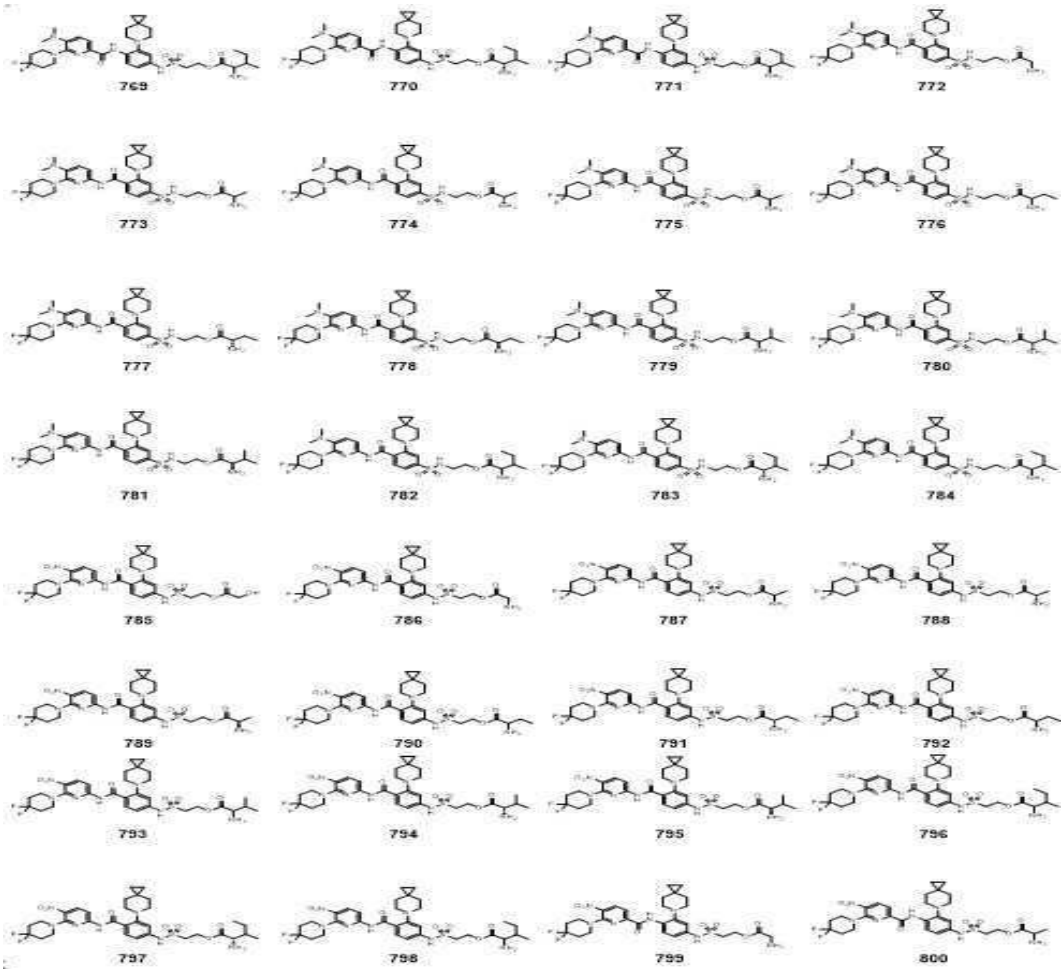
[0134]

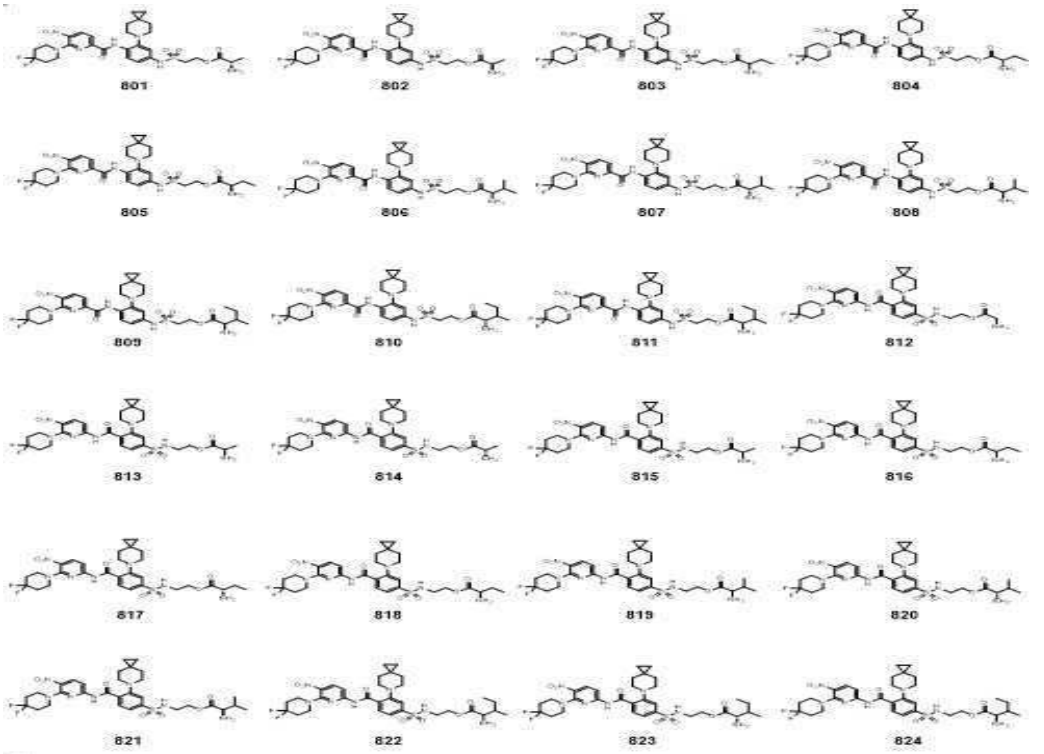

705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736

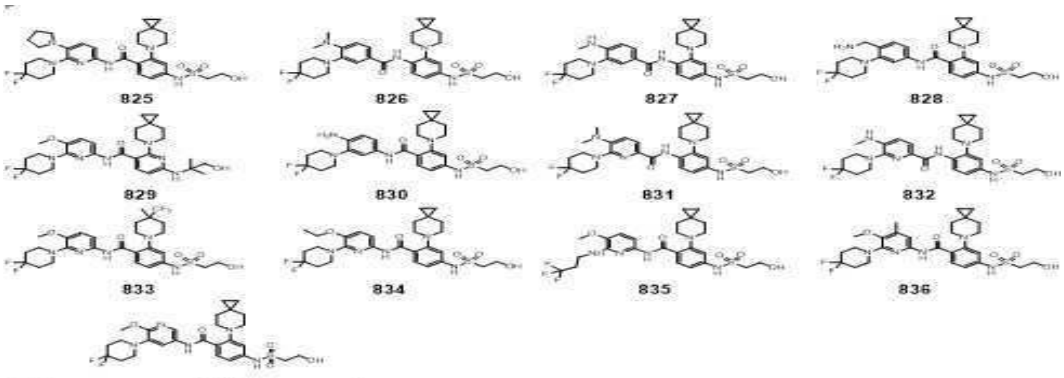
[0135]


737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768

[0136]


769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800

[0137] 

[0138] 또는 

[0139] 본 발명은 또한 본 명세서에 주요 성분으로서 개시된 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 및/또는 부형제, 및 일반식 (1)의 화합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물을 제공하고자 한다.

[0140] 본 발명은 더욱 또한 KIF18A 단백질과 관련된 질병을 치료, 조절, 또는 예방하기 위한 약제를 제조하는데 있어 본 명세서에 개시된 일반식 (1)의 화합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 상기 약학적 조성물의 용도를 제공하고자 하며, 여기서 상기 질병은 바람직하기로는 암이고, 상기 암은 혈액암 또는 고형 종양이다.

[0141] 본 발명은 더더욱 또한 본 명세서에 개시된, 치료적으로 유효한 양의 일반식 (1)의 화합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물 또는 상기 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, KIF18A 단백질과 관련된 질병을 치료, 조절, 또는 예방하는 방법을 제공하고자 한다.

[0142] KIF18A 단백질 억제 효과를 갖는 다양한 클래스의 신규 화합물의 합성 및 세심한 연구를 통해, 본 발명자들은 일반식 (1)의 화합물이 놀라울 정도로 강한 KIF18A 단백질 억제 활성을 갖는다는 것을 발견하였다.

[0143] 본 발명에 대한 상기 일반적인 설명과 하기 상세한 설명은 모두 예시적이고 설명적인 것으로서, 청구된 본 발명에 대한 추가적 설명을 제공하기 위한 것임을 이해하여야 한다.

[0144] **화합물 합성**

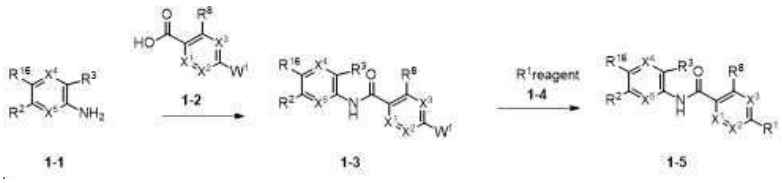
[0145] 본 명세서에 개시된 화합물을 제조하는 방법은 이하 구체적으로 설명되어 있지만, 이는 결코 본 발명을 제한하

려는 의도가 아님을 알아야 한다.

[0146] 상기 기재된 화합물은 표준 합성 기술 또는 널리 공지된 기술을 본 명세서에 기재된 방법과 조합하여 사용하여 합성할 수 있다. 또한, 본 명세서에 언급된 용매, 온도 및 기타 반응 조건은 다양할 수 있다. 화합물 합성을 위한 출발 물질은 합성적으로 또는 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.) 또는 Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.)와 같은 상업적 출처로부터 얻을 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 본 명세서에 개시된 화합물 및 다양한 치환기를 갖는 다른 관련 화합물들은 March, Advanced Organic Chemistry, 4th Ed., (Wiley 1992); Carey 및 Sundberg, Advanced Organic Chemistry, 4th Ed., Vols. A 및 B (Plenum 2000, 2001); 및 Green 및 Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., (Wiley 1999). 에서 발견된 방법들을 포함한 공지된 기술 및 출발 물질을 사용하여 합성할 수 있다. 화합물을 제조하기 위한 일반적인 방법은 본 명세서에 제공된 화학식들에 다양한 기를 도입하기 위한 적절한 시약들 및 조건들을 사용하여 변경할 수 있다.

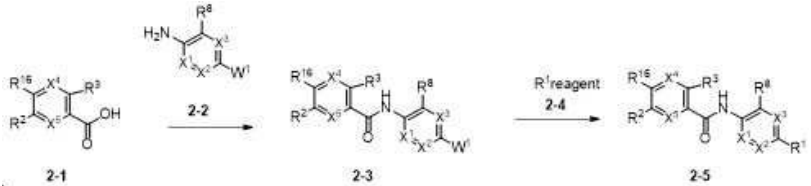
[0147] 일 측면에서, 본 명세서에 기재된 화합물들은 당업계에 널리 공지된 방법에 따라 제조된다. 그러나, 반응물, 용매, 염기, 사용된 화합물의 양, 반응온도, 반응에 소요되는 시간 등 방법에 관련된 조건은 하기 설명에 제한되지 않는다. 본 발명의 화합물들은 또한 본 명세서에 기재되었거나 또는 당업계에 공지된 다양한 합성 방법들을 선택적으로 조합함으로써 편리하게 제조될 수 있으며, 이러한 조합은 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 일 측면에서, 본 발명은 추가로 본 명세서에 기재된 화합물들의 제조 방법을 제공하며, 여기서 일반식 (1)의 화합물은 하기 일반 반응식 1, 2, 3, 또는 4 에 의해 제조될 수 있다.

[0148] **일반 반응식 1**

[0149] 

[0150] 실시예들에서 일반식(1)의 화합물은 일반 반응식 1에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^8, R^{16}, X^1, X^2, X^3, X^4, 및 X^5 는 상기 정의된 바와 같다: W^1 는 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 나타내고; H 는 수소를 나타내고; N 은 질소를 나타내고; R^1 시약은 예를 들어, (1) 1-메틸사이클로프로판-1-설폰아미드, (2) 3-메틸옥세탄-3-아민, (3) *tert*-부틸 3-머캅토아제티딘-1-카르복실레이트, (4) 에틸 2-설파모일프로피오네이트, (5) 2-히드록시프로판-1-설폰아미드, (6) 2-히드록시에탄-1-설폰아미드, (7) 요오도아세테이트에틸 요오도아세테이트, (8) 2-머캅토프로판-1-올, (9) 2-머캅토-2-메틸프로판-1-올, (10) 2-아미노에틸-1-올, 또는 (11) 사이클로프로판티올이다. 일반 반응식 1 에 나타낸 바와 같이, 화합물 1-1 과 화합물 1-2 는 아미드화 반응을 거쳐 화합물 1-3 을 생성하고, 화합물 1-3 은 R^1 시약 1-4 와 반응하여 화합물 1-5 를 생성한다.

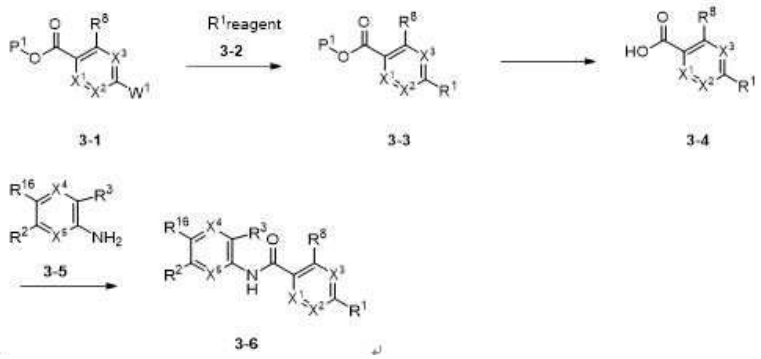
[0151] **일반 반응식 2**

[0152] 

[0153] 실시예들에서 일반식(1)의 화합물은 일반 반응식 2 에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^8, R^{16}, X^1, X^2, X^3, X^4, 및 X^5 는 상기 정의된 바와 같다: W^1 는 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 나타내고; H 는 수소를 나타내고; N 은 질소를 나타내고; R^1 시약은 예를 들어, (1) 1-메틸사이클로프로판-1-설폰아미드, (2) 3-메틸옥세탄-3-아민, (3) *tert*-부틸 3-머캅토아제티딘-1-카르복실레이트, (4) 에틸 2-설파모일프로피오네이트, (5) 2-히드록시프로판-1-설폰아미드, (6) 2-히드록시에탄-1-설폰아미드, (7) 요오도아세테이트에틸 요오도아세테이트, (8) 2-머캅토프로판-1-올, (9) 2-머캅토-2-메틸프로판-1-올, (10) 2-아미노에틸-1-올, 또는 (11) 사이클로프로판티올이다. 일반 반응식 2 에 나타낸 바와 같이, 화합물 2-1 및 화합물 2-2 는 아미드화 반응을 거쳐 화합물

2-3 을 생성하고, 화합물 2-3 은 R^1 시약 2-4 와 반응하여 화합물 2-5 를 생성한다.

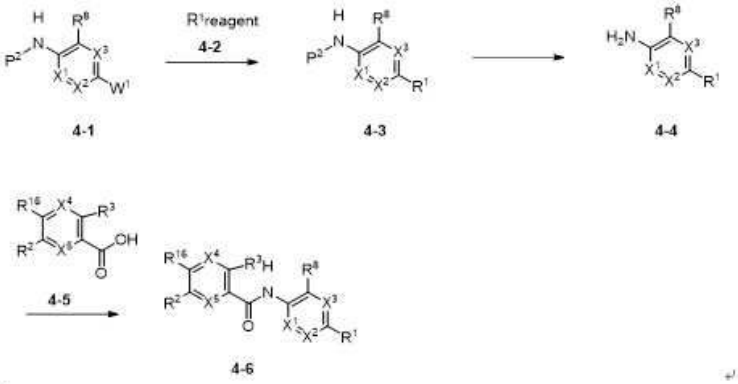
[0154] **일반 반응식 3**



[0155]

[0156] 실시예들에서 일반식(1)의 화합물은 일반 반응식 3 에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^8, R^{16}, X^1, X^2, X^3, X^4, 및 X^5 는 상기 정의된 바와 같다: W^1 는 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 나타내고; H 는 수소를 나타내고; N 은 질소를 나타내고; R^1 시약은 예를 들어, (1) 1-메틸사이클로프로판-1-설폰아미드, (2) 3-메틸옥세탄-3-아민, (3) *tert*-부틸 3-머캅토아제티딘-1-카르복실레이트, (4) 에틸 2-설파모일프로피오네이트, (5) 2-히드록시프로판-1-설폰아미드, (6) 2-히드록시에탄-1-설폰아미드, (7) 요오도아세테이트에틸 요오도아세테이트, (8) 2-머캅토프로판-1-올, (9) 2-머캅토-2-메틸프로판-1-올, (10) 2-아미노에틸-1-올, 또는 (11) 사이클로프로판티올이다. 일반 반응식 3 에 나타낸 바와 같이, 화합물 3-1 은 R^1 시약 3-2 와 반응하여 화합물 3-3 을 생성하고, 화합물 3-3 은 에스테르기 보호기 P^1 을 제거하여 화합물 3-4 를 생성하며, 및 화합물 3-4 및 화합물 3-5 는 아미드화 반응을 통하여 화합물 3-6을 생성한다.

[0157] **일반 반응식 4**



[0158]

[0159] 실시예들에서 일반식(1)의 화합물은 일반 반응식 4 에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^8, X^1, X^2, X^3, X^4, 및 X^5 는 상기 정의된 바와 같다: W^1 는 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 나타내고; H 는 수소를 나타내고; N 은 질소를 나타내고; P^2 는 에스테르기 보호기이고; R^1 시약은 예를 들어, (1) 1-메틸사이클로프로판-1-설폰아미드, (2) 3-메틸옥세탄-3-아민, (3) *tert*-부틸 3-머캅토아제티딘-1-카르복실레이트, (4) 에틸 2-설파모일프로피오네이트, (5) 2-히드록시프로판-1-설폰아미드, (6) 2-히드록시에탄-1-설폰아미드, (7) 요오도아세테이트에틸 요오도아세테이트, (8) 2-머캅토프로판-1-올, (9) 2-머캅토-2-메틸프로판-1-올, (10) 2-아미노에틸-1-올, 또는 (11) 사이클로프로판티올이다. 일반 반응식 4 에 나타낸 바와 같이, 화합물 4-1 은 R^1 시약 4-2 와 반응하여 화합물 4-3 을 생성하고, 화합물 4-3 은 상기 아미노 보호기 P^2 를 제거하여 화합물 4-4 를 생성하고, 및 화합물 4-4 및 화합물 4-5 는 아미드화 반응을 통하여 화합물 4-6 을 생성한다.

[0160] **화합물들의 추가 형태들**

[0161] 본 명세서에서 용어"약학적으로 허용가능한"는 화합물의 생물학적 활성 또는 특성의 손실을 초래하지 않고 상대적으로 독성이 없는 담체 또는 희석제와 같은 물질을 의미한다. 예를 들어, 개체에게 물질을 투여할 때 이러한 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 일으키거나 그 안에 포함된 임의의 구성 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않는다.

[0162] 상기 용어"약학적으로 허용가능한"는 투여를 받는 유기체에 심각한 자극을 초래하지 않거나 상기 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 제거하지 않는 화합물의 형태를 의미한다. 특정한 구체적 측면에서, 약학적으로 허용되는 염은 상기 일반식의 화합물을 산 또는 염기와 반응시켜 얻게되며, 여기서 이들 산 또는 염기는 Stahl and Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, 1st Ed. (Wiley, 2002)에 개시된 것들을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0163] 약학적으로 허용되는 염에 대한 참고사항으로서, 용매 첨가 형태 또는 결정형, 특히 용매화물 또는 다형체가 포함됨을 이해하여야 한다. 용매화물은 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 포함하며 물 및 에탄올과 같은 약학적으로 허용되는 용매에서 결정화하는 동안 선택적으로 형성된다. 용매가 물일 경우에는 수화물이 형성되고, 용매가 에탄올일 경우에는 알코올레이트(alcoholates)가 형성된다. 일반식(1)의 화합물의 용매화물은 편리하게 제조되거나 본 명세서에 기재된 방법들에 따라 형성된다. 예를 들어, 일반식(1)의 화합물의 수화물은 물/유기용매의 혼합용매에서 재결정화하여 편리하게 제조되며, 여기서 사용되는 상기 유기 용매에는 테트라히드로푸란, 아세톤, 에탄올, 또는 메탄올이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 또한, 본 명세서에 기재된 화합물은 비용매화 형태 또는 용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 상기 용매화된 형태는 본 명세서에 제공된 화합물들 및 방법의 목적상 비용매화된 형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0164] 다른 구체적인 실시예들에서, 일반식 (1)의 화합물은 비정질, 분쇄된 형태 및 나노입자 형태를 포함하는 다양한 형태로 제조되나 이에 제한되지 않는다. 또한, 일반식(1)의 화합물은 결정형을 포함하지만, 다형체일 수도 있다. 다형체는 화합물의 동일한 성분의 서로 다른 격자 배열을 포함한다. 다형체들은 일반적으로 X 선 회절 스펙트럼, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정형, 광학적 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도가 상이하다. 재결정화 용매, 결정화 속도, 저장 온도와 같은 다양한 요인으로 인해 단일 지배적인 결정 형태가 나타날 수 있다.

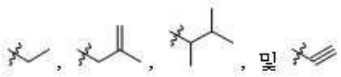
[0165] 또 다른 측면에서, 일반식 (1)의 화합물은 키랄 중심 및/또는 축 키랄성(axial chirality)을 가질 수 있으며, 이에 따라 라세미체, 라세미 혼합물, 단일 거울상이성체, 부분입체이성체 화합물, 단일 부분입체이성체 및 시스-트랜스 이성질체의 형태로 존재할 수 있다. 각 키랄 중심 또는 축 키랄성은 두 개의 광학 이성질체를 독립적으로 생성하며, 모든 가능한 광학 이성질체, 부분입체 이성질체 혼합물 및 순수 또는 부분적으로 순수한 화합물들이 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명은 이들 화합물의 모든 이성질체 형태를 포함하는 것을 의미한다.

[0166] 본 발명의 화합물은 상기 화합물을 구성하는 원자 중 하나 또는 그 이상에 비천연 비율의 원자 동위원소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 화합물은 삼중수소(^{3}H), 요오드-125(^{125}I) 및 C-14(^{14}C)와 같은 방사성 동위원소로 표지될 수 있다. 또 다른 예로서, 중수소는 수소 원자를 대체하여 중수소화된 화합물을 형성하는 데 사용될 수 있다. 중수소와 탄소에 의해 형성된 결합은 일반적인 수소와 탄소에 의해 형성된 결합보다 강하며, 중수소화되지 않은 약물과 비교하여, 중수소화된 약제는 일반적으로 부작용 감소, 약제 안정성 증가, 효능 강화, 생체 내 반감기 연장 등의 이점을 갖는다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형은 방사성이든 아니든 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0167] **용어**

[0168] 달리 명시되지 않는 한, 명세서 및 청구범위를 포함하여 본 출원에서 사용되는 용어의 정의는 다음과 같다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태 "하나의 (a" 및 "an")"는 달리 명확히 표시되지 않는 한 복수 의미를 포함한다는 점에 유의해야 한다. 달리 명시되지 않는 한, 질량분석법, 핵자기공명분광법, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 약리학의 통상적인 방법이 사용된다. 본 명세서에서 사용된 "또는(or)" 또는 "및(and)"은 달리 명시하지 않는 한 "및/또는(and/or)"을 의미한다.

[0169] 달리 명시되지 않는 한, "$C_{\alpha-\beta}$ 하이드로카르빌" 는 분지형 또는 선형 관계에서 최소 α 및 최대 â 탄소 원자를 포함하는 하이드로카르빌기를 의미하며, 여기서 α 및 â는 정수를 나타낸다. 본 섹션에 기재된 하이드로카르빌에는 하나 또는 두 개의 이중 또는 삼중 결합이 포함될 수도 있다. C_0 하이드로카르빌이라는 명칭은 직접적인 결

합을 나타낸다. 상기 C_{1-6} 하이드로카르빌의 예로서 

[0170] 을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

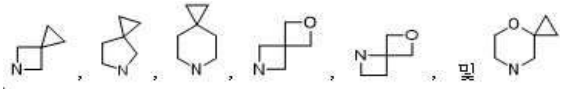
[0171] 달리 명시되지 않는 한, 상기한 바와 같이,"$C_{\alpha-\beta}$ 할로하이드로카르빌" 는 하이드로카르빌기를 의미하며, 하이드로카르빌 사슬에 부착된 임의의 수(적어도 하나)의 수소 원자가 F, Cl, Br, 또는 I로 대체된다.

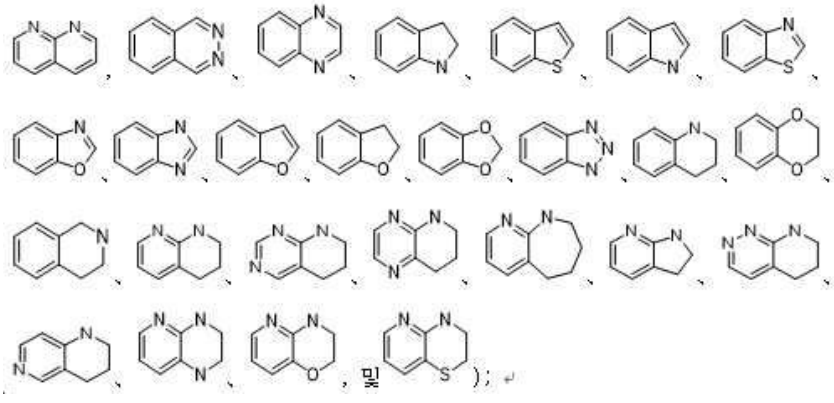
[0172] 달리 명시되지 않는 한, "oxo" 및 "thio" represent =O (예: carbonyl) 및 =S (예: thiocarbonyl), respectively.

[0173] 달리 명시되지 않는 한, "할로" 또는 "할로겐"은 F, Cl, Br 및 I 로부터 선택된 할로겐 원자를 의미한다.

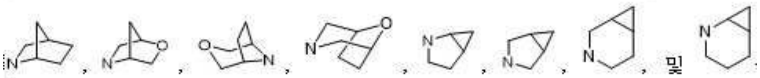
[0174] 달리 명시되지 않는 한, "알콕시"는 에테르 산소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 결합되는 알킬기를 의미한다. 대표적인 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, *sec*-부톡시 및 *tert*-부톡시와 같은 1-6 개의 탄소 원자를 갖는 것들이다. 본 명세서에 사용된 "알콕시"는 비치환 및 치환된 알콕시, 특히 하나 이상의 할로겐으로 치환된 알콕시를 포함한다. 바람직한 알콕시는 OCH_3, OCF_3, CHF_2O, CF_3CH_2O, ^{i-}PrO, ^{n-}PrO, ^{i-}BuO, ^{n-}BuO, 및 ^{t-}BuO 로부터 선택된다.

[0175] 달리 명시되지 않는 한, "사이클로알킬"은 모노사이클릭 비방향족 탄화수소 고리 시스템을 의미한다. 상기 사이클로알킬의 고리 탄소 원자는 선택적으로 산화되어 옥소 또는 설피도기를 형성할 수 있다. 상기 사이클로알킬은 추가로 사이클로알킬렌을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 사이클로알킬은 0 개, 1 개, 또는 2 개의 이중 결합을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 사이클로알킬은 1 개, 또는 2 개의 이중 결합(부분적으로 불포화된 사이클로알킬)을 포함한다. 상기 사이클로알킬의 예로서, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵타트리에닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0176] 달리 명시되지 않는 한, "바이사이클릭 고리"는 두 개의 연결 고리가 있는 그룹을 의미한다. 상기 바이사이클릭 고리는 카르보사이클릭 고리(카르보사이클릭 고리)(모든 고리 원자는 탄소 원자임) 또는 헤테로사이클릭 고리(고리 원자에는 탄소 원자 외에 1 개, 2 개, 또는 3 개의 헤테로원자, 예를 들어 N, O, 또는 S 가 포함됨)일 수 있다. 이들 두 고리는 지방족(예: 데칼린 및 노르보르난), 또는 방향족(예: 나프탈렌), 또는 지방족과 방향족의 조합(예: 테트랄린)일 수 있다. 바이사이클릭 고리들은 하기를 포함한다: (a) 스피로사이클릭 화합물 (여기서 2 개의 고리는 단 하나의 단일 원자(전형적으로 4 차 탄소인 스피로 원자)를 공유하며, 상기 스피로사이클릭 화합물은  를 포함하지만 이에 제한되지 않음); (b) 융합된 바이사이클릭 화합물 (여기서 상기 2 개의 고리는 2 개의 인접 원자를 공유함, 다시 말해서, 이들 고리는 하나의 공유 결합을 공유하고, 즉 브릿지헤드 원자가 직접 연결됨 (예: α-투젠(thujene) 및 데칼린); 상기 바이사이클릭 고리의 예로서 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않음:

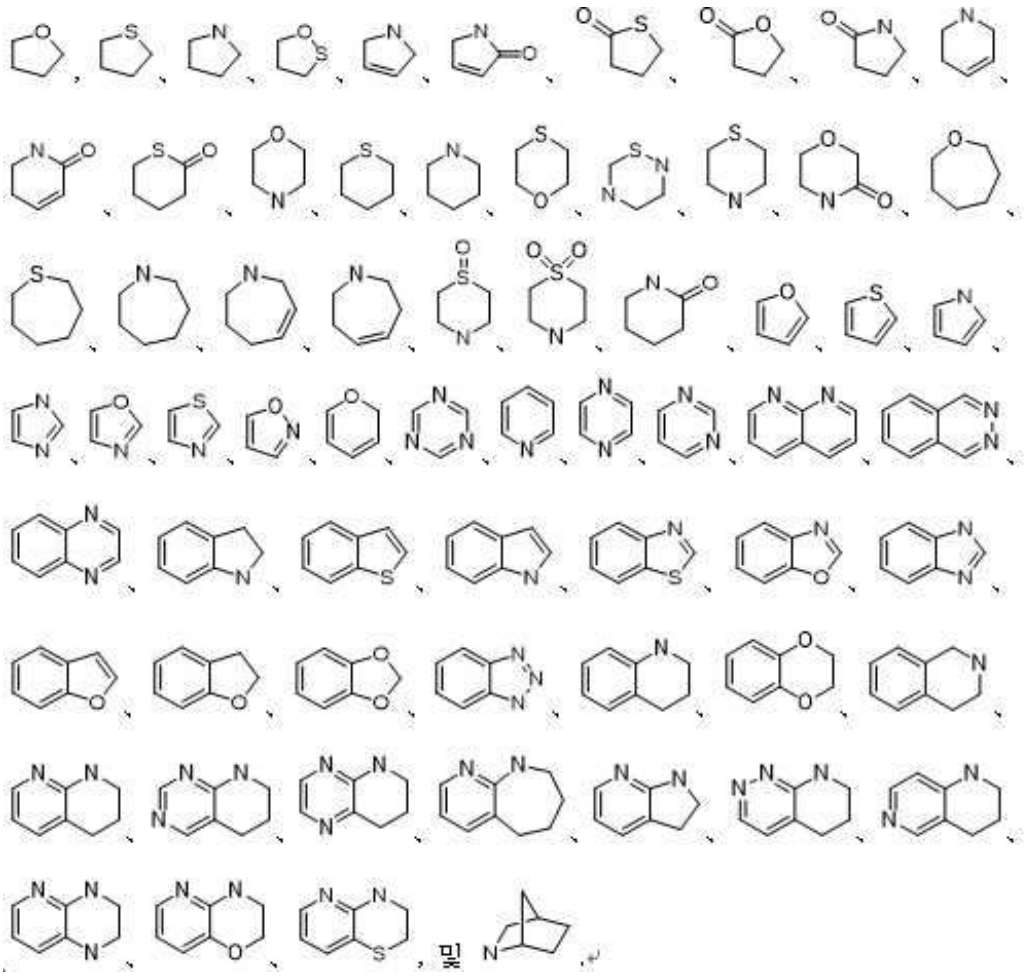


[0177] 및 (c) 브릿지된 바이사이클릭 화합물들 (여기서 상기 2 개의 고리가 3 개 이상의 원자를 공유하고, 상기 2 개의 브릿지헤드 원자들은 적어도 하나의 원자를 포함하는 브릿지에 의해 분리됨 (예를 들어, 바이사이클로[2.2.1]헵탄으로도 알려진 노르보르난은 각

각 5 개의 탄소 원자 중 3개를 공유하는 한 쌍의 사이클로펜탄 고리로 생각할 수 있으며, 상기 브릿지된 바이사이클릭 고리들 예로서 , 및 를 포함하지만, 이에 제한되지 않음).

[0178] 달리 명시되지 않는 한, "카르보사이클릭 고리" 또는 "카르보사이클릭 "은 그 자체로 또는 다른 용어와 조합하여 "$C_{\alpha-\beta}$ 하이드로카르빌"의 사이클릭 형태를 나타낸다. 카르보사이클릭 고리의 예로서 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵타트리에닐, 노르캄파닐, 노르피나닐, 노르카르닐, 바이사이클로[1.1.1]펜틸, 바이사이클로[2.1.1]헥실 등을 포함한다.

[0179] 달리 명시되지 않는 한, "헤테로사이클릭 고리" 또는 "헤테로사이클릭"은 적어도 하나의 탄소 원자 및 N, O 및 S 로부터 선택된 적어도 하나의 다른 원자를 포함하는 고리를 의미한다. 청구범위에서 찾을 수 있는 헤테로사이클릭 고리의 예는 하기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다:



[0180]

[0181] "임의의(optional)" 또는 "선택적으로(optionally)"는 이후에 기재된 사건 또는 상황이 꼭 필연적인 것은 아니지만 발생할 수 있음을 의미하며, 이러한 기재는 해당 사건 또는 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우를 포함한다.

[0182] "포화된, 부분적으로 포화된 또는 불포화된" 은 수소로 포화된 치환체, 수소로 완전히 불포화된 치환체 및 수소로 부분적으로 포화된 치환체를 포함한다.

[0183] 변수(variables) 중 하나가 화학 결합에서 선택되면, 이 변수에 의해 연결된 두 기(group)가 직접적으로 연결된다는 의미이다. 예를 들어, X-L-Y 에서 L 이 화학 결합을 나타내는 경우, 상기 구조가 실제로 X-Y 라는 의미이다.

[0184] 어느 하나의 기(group)의 수가 -N(C_0 하이드로카르빌)-C_{0-4} 하이드로카르빌- 에서와 같이 0 인 경우, 이는 상기 링커 그룹이 -NH-C_{0-4} 하이드로카르빌-이라는 의미이다.

[0185] 어느 하나의 기(group)의 수가 -$(CH_2)_0$- 에서와 같이 0 인 경우, 이는 상기 링커 그룹이 화학결합임을 의미한다.

[0186] 달리 언급되지 않는 한, 입체 중심(stereogenic center)의 절대적인 구성(absolute configuration)은 쐐기 모양의 단단한 결합 및 쐐기 모양의 점선으로 표시되며, 상기 입체 중심의 상대적 구성(relative configuration)은 곧은 실선 결합 및 직선 점선 결합으로 표시된다. 물결선은 쐐기형 실선 결합 또는 쐐기형 점선 결합을 나타내며, 또는 물결선은 직선형 실선 결합 또는 직선형 점선 결합을 나타낸다.

[0187] 달리 언급되지 않는 한, 단일 결합 또는 이중 결합은 로 표시된다.

[0188] **구체적 약학 및 의학 용어**

[0189] 본 명세서에서 사용되는 용어 "허용되는"은 제제 성분 또는 주요 성분이 일반적인 치료 대상의 건강에 부당하게 악영향을 미치지 않는다는 것을 의미한다.

[0190] 본 명세서에 사용된 용어 "치료", "치료 과정" 및 "요법(therapy)"은 질병의 증상이나 상태를 완화시키거나, 억제하거나, 개선시키는 것; 합병증의 발생을 억제하는 것; 근원적인(underlying) 대사증후군을 개선하거나 예방하는 것; 질병 또는 증상의 진전을 억제하는 것(예: 질병 또는 상태의 진행을 제어하는 것); 질병 또는 증상의 완화; 질병 또는 증상의 퇴행으로 이어지는 것; 및 질병 또는 증상으로 인한 합병증을 완화하는 것, 또는 질병 또는 증상으로 인한 징후(sign)를 예방하거나 치료하는 것을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 화합물 또는 약학적 조성물은 투여 시 질병, 증상, 또는 상태를 개선할 수 있으며, 이는 특히 중증도를 개선하는 것, 발병을 지연시키는 것, 진행을 늦추는 것, 또는 질병의 지속 기간을 줄이는 것을 의미한다. 고정된(fixed) 또는 일시적 투여, 또는 지속적 또는 간헐적 투여는 또는 관리와 관련된 것으로 간주될 수 있다.

[0191] "주요 성분"은 일반식(1)의 화합물, 및 일반식(1)의 화합물의 약학적으로 허용되는 무기 또는 유기염을 의미한다. 본 발명의 화합물들은 하나 또는 그 이상의 비대칭 중심(키랄 중심 또는 축 키랄성)을 포함할 수 있으므로, 라세미체, 라세미 혼합물, 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체 화합물 및 단일 부분입체이성질체의 형태로 발생한다. 존재할 수 있는 비대칭 중심은 분자의 다양한 치환기 특성에 따라 달라진다. 이들 비대칭 중심 각각은 독립적으로 2 개의 광학 이성질체를 생성하게 되며, 모든 가능한 광학 이성질체, 부분입체이성질체 혼합물 및 순수 또는 부분적으로 순수한 화합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0192] "화합물", "조성물", "작용제(agent)", 또는 "약물 또는 제약(medicine 또는 medicament)"과 같은 용어는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되며, 이들 용어 모두는 개체(인간 또는 동물)에게 투여될 때 국소적 및/또는 전신적 작용에 의해 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 반응을 유도할 수 있는 화합물 또는 조성물을 의미한다.

[0193] 본 명세서에서 "투여되는, 투여하는, 또는 투여"라는 용어는 화합물 또는 조성물의 직접적인 투여, 또는 활성 화합물의 전구약물, 유도체, 유사체 등의 투여를 의미한다.

[0194] 본 발명의 넓은 범위를 정의하는 수치 범위들 및 매개변수들은 근사치들(approximations)이지만, 특정 실시예에 제시된 관련 수치 값들은 본 명세서에서 아주 정확하게 제시되었다. 그러나 모든 수치 값에는 본질적으로 특정 테스트 방법으로 인해 필연적으로 발생하는 표준 편차가 포함되어 있다. 여기서, "약"은 일반적으로 실제 수치가 특정 수치 또는 범위 ± 10%, 5%, 1%, 또는 0.5% 내에 있음을 의미한다. 대안적으로, 용어 "약"은 당업자가 고려하는 바와 같이 실제 수치 값이 평균의 허용 가능한 표준 오차 내에 속함을 나타낸다. 여기에 사용된 모든 범위, 수량, 수치 및 백분율(예: 재료의 양, 시간 길이, 온도, 작동 조건, 정량 비율 등을 설명하기 위함)은 달리 명시적으로 표시된 실험예들을 제외하고는 "약"이라는 단어로 변경되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 달리 명시하지 않는 한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 제시된 수치적 매개변수들은 모두 원하는 대로 변경될 수 있는 근사치들이다. 최소한 이러한 수치 매개변수들은 표시된 유효 숫자들 또는 기존의 반올림 규칙을 사용하여 얻은 수치들로 이해하여야 한다.

[0195] 본 명세서에서 다르게 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 과학 및 기술 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 또한, 본 명세서에 사용된 단수형 명사는 문맥상 모순되지 않는 한 복수형도 포

함한다: 사용된 복수형 명사는 이들의 단수형도 포함한다.

[0196] **치료 용도**

[0197] 본 발명은 본 명세서에 개시된 일반식 (1)의 화합물 또는 약학적 조성물의 KIF18A 단백질을 억제, 따라서 KIF18A 단백질의 활성과 관련된 하나 이상의 장애를 치료하는 용도를 제공하는데 있다. 따라서, 특정 실시예에서, 본 발명은 KIF18A 단백질-매개 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 조성물을 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0198] 일부 실시예에서, 구조적 일반식 (1)의 화합물을 포함하는 상기 임의의 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시예에서, 상기 암은 KIF18A 단백질에 의해 매개된다. 다른 실시예에서, 상기 암은 혈액학적 악성종양(백혈병, 림프종, 다발성 골수종을 포함한 골수종, 골수이형성증후군, 골수증식가족증후군)을 포함하나 이에 제한되지 않는 혈액암 또는 고형 종양, 및 고형 종양(전립선암, 유방암, 폐암, 대장암, 췌장암, 신장암, 난소암, 연조직암, 골육종, 간질종양 등의 암종) 등이다.

[0199] **투여 경로**

[0200] 본 명세서에 개시된 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 안전하고 유효한 양의 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 다양한 제제로 제조될 수 있으며, 여기서 상기 "안전하고 유효한 양"은 상기 화합물의 양이 심각한 부작용을 일으키지 않고 상태를 크게 개선하기에 충분하다는 것을 의미한다. 상기 화합물의 안전하고 유효한 양은 연령, 상태, 치료 과정 및 치료 대상의 기타 특정 상태들에 따라 결정된다.

[0201] 상기 "약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체"는 인간에게 사용하기 적합하고 순도가 충분하고 독성이 충분히 낮아야 하는 하나 이상의 호환가능한(compatible) 고체 또는 액체 충전제 또는 겔 물질을 의미한다. "호환가능한"이란 조성물의 성분들이 상기 화합물의 약학적 효능을 크게 감소시키지 않고 본 발명의 화합물 및 성분들 상호 간에 혼합될 수 있음을 의미한다.

[0202] 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체의 예로서 셀룰로오스 및 그 유도체(예: 소듐카르복시메틸셀룰로오스, 소듐 에틸셀룰로오스, 또는 셀룰로오스 아세테이트), 젤라틴, 탈크, 고체 윤활제(예: 스테아르산 또는 스테아르산 마그네슘), 칼슘 설페이트, 식물성 기름(예: 콩기름, 참기름, 땅콩기름, 또는 올리브유), 폴리올(예: 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 만니톨, 또는 소르비톨), 유화제(예: Tween®), 습윤제(예: 소듐 라우릴 설페이트), 착색제, 향료, 안정제, 항산화제, 방부제, 발열원 없는 물(pyrogen-free water) 등이 포함된다.

[0203] 본 발명의 화합물을 투여 시, 이는 경구, 직장, 비경구(정맥내, 근육내, 또는 피하), 또는 국소적으로 투여될 수 있다.

[0204] 경구 투여용 고형제로서는 캡슐, 정제, 알약, 가루약(pulvises), 및 과립제를 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 상기 활성 화합물은 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트, 또는 하기 성분과 같은 적어도 하나의 통상적인 불활성 부형제(또는 담체)와 혼합된다: (a) 충전제 또는 증량제(예: 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 실리식 산); (b) 결합제(예: 히드록시메틸 셀룰로오스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아; (c) 습윤제(예: 글리세롤); (d) 붕해제(예: 한천, 탄산 칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 복합 규산염 및 탄산 나트륨); (e) 용해 지연제(예: 파라핀); (f) 흡수 촉진 제(예: 제4차 암모늄 화합물); (g) 습윤제(예: 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트); (h) 흡착제(예: 카올린); 및 (i) 윤활제(예: 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜 및 소듐 라우릴 설페이트, 또는 이들의 혼합물). 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 투여 형태는 완충제를 추가로 포함할 수 있다.

[0205] 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립과 같은 고형 투여 형태는 장용 코팅과 같은 코팅과 쉘 및 당업계에 잘 알려진 기타 물질들을 사용하여 제조될 수 있다. 이들 제제는 불투명화제(opacifying agents)를 포함할 수 있으며, 이러한 조성물의 활성 화합물 또는 화합물은 소화관의 특정 부분에서 지연된 방식으로 방출될 수 있다. 사용할 수 있는 내장 구성 성분들(embedding components)의 예로는 고분자 물질 및 왁스-계 물질들이 있다. 필요 시, 상기 활성 화합물은 상기 언급한 하나 또는 그 이상의 부형제들과 함께 마이크로캡슐 형태일 수도 있다.

[0206] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태로서는 약학적으로 허용가능한 유제, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서가 포함된다. 상기 활성 화합물 외에도, 상기 액체 투여 형태는 물 또는 기타 용매와 같이 당업계에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 가용화제 및 유화제(예: 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 프로필

렌 글리콜, 1,3-부탄디올, 디메틸포름아미드, 및 오일(특히 면실유, 땅콩기름, 옥수수배아유, 올리브유, 피마자유, 참기름)) 또는 이들 물질의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0207] 이러한 불활성 희석제 외에, 상기 조성물은 습윤제, 유화제, 현탁화제, 감미제, 향미제 및 향수제(perfuming agents)와 같은 보조제를 추가로 포함할 수 있다.

[0208] 현탁액으로서는, 상기 활성 화합물 외에도 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로오스, 알루미늄 메틸레이트 및 한천, 또는 이들 물질의 혼합물과 같은 현탁제를 포함할 수 있다.

[0209] 비경구 주사용 조성물은 생리학적으로 허용가능한 멸균 수성 또는 무수 용액, 분산액, 현탁액 또는 유제, 및 멸균 주사용 용액 또는 분산액으로 재용해하기 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매, 또는 부형제로서는 물, 에탄올, 폴리올 및 이들의 적합한 혼합물이 포함된다.

[0210] 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 투여 형태로서는 연고, 가루약(pulvises), 패치, 스프레이 및 흡입제(inhalants)가 포함된다. 상기 활성 성분은 멸균 조건에서 생리학적으로 허용가능한 담체 및 필요 시 요구될 수 있는 임의의 방부제, 완충제, 또는 추진제와 혼합된다.

[0211] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 약학적으로 허용가능한 화합물과 조합하여 투여될 수 있다. 상기 약학적으로 허용가능한 조성물이 사용되는 경우, 본 발명의 화합물의 안전하고 유효한 양은 치료할 포유동물(예: 인간)에게 투여되며, 여기서 상기 투여 용량은 약학적으로 유효한 투여 용량이다. 60 kg의 인간의 경우, 일일 투여량은 일반적으로 1-2000 mg이고, 바람직하기로는 50-1000 mg 이다. 구체적인 용량을 결정함에 있어서, 숙련된 의사에게 잘 알려진 투여 경로, 환자의 건강 상태 등과 같은 요인들도 고려될 수 있다.

[0212] 본 발명에서 언급된 상기 특징들 또는 실시예에서 언급된 특징들은 임의로 조합될 수 있다. 본 명세서에 개시된 모든 특징들은 임의의 조성물 형태로 사용될 수 있으며, 본 명세서에 개시된 다양한 기능들은 동일하거나, 동등한, 또는 유사한 목적을 제공하는 대안적 기능들로 대체될 수 있다. 따라서 달리 명시적으로 언급하지 않는 한, 본 명세서에 개시된 특징들은 단지 동등한 또는 유사한 특징들의 일반적인 예일 뿐이다.

[0213] DETAILED DESCRIPTION

[0214] 상기 기재된 화합물들, 방법 및 약학적 조성물들의 다양한 특정 측면, 특징, 및 이점들은 하기 기재에서 상세히 설명될 것이며, 이는 본 발명의 내용을 매우 명확하게 할 것이다. 하기의 상세한 기재 및 실시예들은 단지 참조용으로 특정 구현예들을 설명하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 기재를 읽은 후, 당업자는 본 발명에 대해 다양한 변경 또는 수정을 가할 수 있으며, 그러한 등가물들도 본 명세서에 정의된 본 발명의 범위 내에 속한다.

[0215] 모든 실시예에서, ^{1}H-NMR 스펙트럼은 Varian Mercury 400 핵자기공명 분광계를 사용하여 기록되었으며 화학적 이동(chemical shifts)은 δ(ppm)로 표시되었고; 분리용 실리카겔은 별도의 규정이 없으면 200-300 메쉬 실리카겔을 사용하였고, 용리액의 비율은 부피비로 하였다.

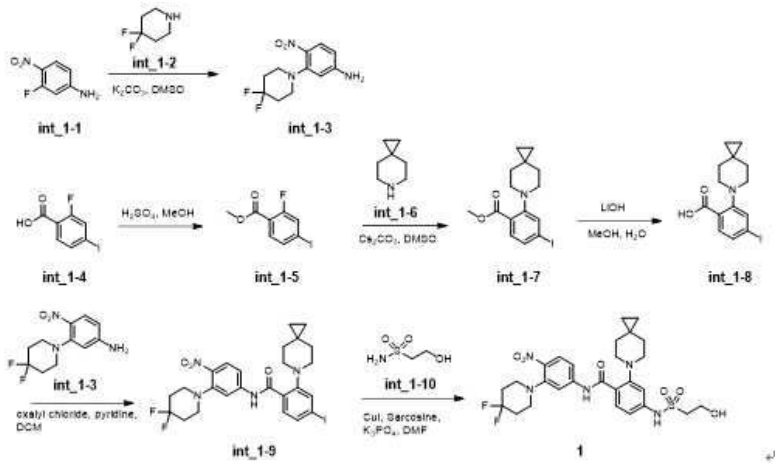
[0216] 본 발명에서는 하기 약어들이 사용된다: 디-*tert*-디카보네이트는 $(Boc)_2O$ 로; 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀산 클로라이드는 BOPCl 로; 중수소화 클로로포름은 $CDCl_3$ 로; 세슘 카보네이트는 Cs_2CO_3 로; 요오드화구리는 CuI 로; 에틸 아세테이트는 EtOAc 로; *n*-헥산은 헥산으로; 고성능 액체 크로마토 그래피는 HPLC 로; 아세토니트릴은 MeCN 으로; 1,2-디클로로에탄은 DCE 로; 디클로로메탄은 DCM 으로; 디이소프로필에틸아민은 DIPEA로; 1,4-디옥산은 1,4-디옥산(1,4-디옥산)으로; *N*,*N*-디메틸포름아미드는 DMF 로; 4-(디메틸아미노)피리딘은 DMAP 로; 디메틸설폭사이드는 DMSO 로; 시간은 h 로; *N*-[(디메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]피리딘-1-메틸렌]-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트- *N*-옥사이드는 HATU 로; 이소프로판올은 IPA 로; 분은 min 로; 포타슘 카보네이트는 K_2CO_3 로; 포타슘 아세테이트는 KOAc 로; 포타슘 포스페이트는 K_3PO_4 로; 리튬 보로하이드라이드는 $LiBH_4$ 로; 분은 min 로; 메탄올은 MeOH 로; 질량 분석은 MS 로; 핵자기공명은 NMR 로; 팔라듐 탄소는 Pd/C 로; 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐은 $Pd(PPh_3)_4$ 로; 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)은 $Pd_2(dba)_3$ 로; 석유 에테르는 PE 로; (2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'- 비페닐릴)]팔라듐(II)메탄술폰네이트는 RuPhos-Pd-G_3 로; 사르코신은 사르코신(사르코신)으로; 트리플루오로아세트산은 TFA 로; 트리메틸클로로실란은 TMSCl 로; 1-프로판포스폰산 무수물은 T_3P 로; 4,5-비스(디페닐포스피노)-

9,9-디메틸잔텐은 XantPhos 로; 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐은 X-Phos 로; 박층 크로마토그래피는 TLC 로; 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐은 X-Phos 로; 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐은 XantPhos 로 약칭된다.

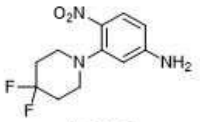
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0217] **[실시예]**

[0218] **실시예 1. 화합물 1 의 합성**



단계 1: 화합물 int_1-3 의 합성



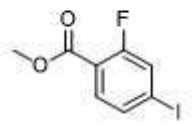
Int_1-3

[0219]

[0220] **Int_1-1** (800 mg, 5.124 mmol)를 DMSO (10 mL)에 용해한 후, 포타슘 카보네이트 (1.41 g, 10.249 mmol) 및 **int_1-2** (1.24 g, 10.249 mmol) 를 첨가하였다. 상기 혼합물을 80℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 24 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 수상층을 에틸 아세테이트(50 mL X 3)로 추출하였다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 조 생성물을 얻고, 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피하여 목적 생성물을 얻었다 (1.2 g, 수율: 91.6%).

[0221] ESI-MS m/z: 258 $[M+H]^+$.

[0222] **단계 2: 화합물 int_1-5 의 합성**



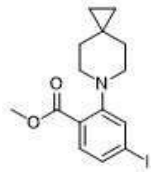
int_1-5

[0223]

[0224] **Int_1-4** (15 g, 56.3 mmol)를 메탄올(150 mL)에 용해시킨 후, 진한 황산(2.5 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 80℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 4 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었고, 조 생성물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 유기상을 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척한 후 포화 염수로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 백색 고체를 얻었다 (14 g, 수율: 89%). 상기 고체는 다음 반응에 직접 사용되었다.

[0225] ESI-MS m/z: 281 $[M+H]^+$.

[0226] **단계 3: 화합물 int_1-7 의 합성**



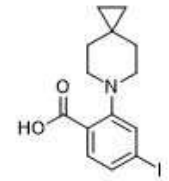
int_1-7

[0227]

[0228] **Int_1-5** (14 g, 49.9 mmol)를 DMSO (100 mL)에 용해시킨 후, 세슘 카보네이트 (23.4 g, 71.7 mmol) 및 **int_1-6** (6.98 g, 62.8 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 90℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 24 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 물(500 mL)로 희석하고, 수상층을 아세테이트(100 mL X 3)로 추출하였다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 증류하여 조 생성물을 얻은 후, 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc:헥산 = 1:1)하여 목적 생성물(16.3 g, 수율: 88%)을 얻었다.

[0229] ESI-MS m/z: 372 $[M+H]^+$.

[0230] **단계 4: 화합물 int_1-8 의 합성**



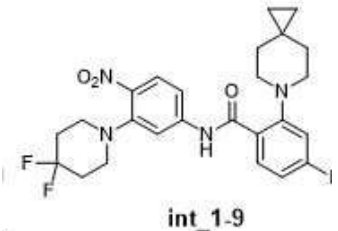
Int_1-8

[0231]

[0232] **Int_1-7** (16.3 g, 43.9 mmol)을 메탄올(100 mL)과 물(10 mL)의 혼합용매에 용해시키고 상온에서 수산화리튬 (2.1 g, 87.8 mmol)을 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 혼합물을 실온에서 6 시간 교반하여 반응시켰다. 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물(17 g)을 얻었다. 상기 조 생성물을 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0233] ESI-MS m/z: 358 $[M+H]^+$.

[0234] **단계 5: 화합물 int_1-9 의 합성**



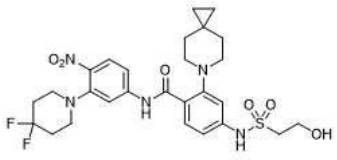
int_1-9

[0235]

[0236] **Int_1-8** (1.1 g, 3.08 mmol)를 DCM (10 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (888.4 mg, 7 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 교반한 후, 감압 농축하여 용매를 제거하여 고체를 얻었다. 상기 고체를 를 DCM (10 mL)에 용해시킨 후 **int_1-3** (792 mg, 3.08 mmol) 및 피리딘(730 mg, 9.24 mmol)을 첨가하였다. LC-MS가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 40℃에서 10 시간 교반하였다. 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE:EtOAC = 100:1)로 정제하여 고체 (1.4 g, 수율: 76.1%)를 얻었다.

[0237] ESI-MS m/z: 597 $[M+H]^+$.

[0238] **단계 6: 화합물 1 의 합성**



1

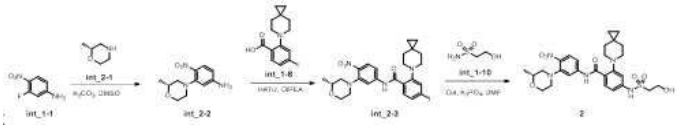
[0239]

[0240] **Int_1-10** (291 mg, 2.374 mmol), 사르코신 (209.1 mg, 2.348 mmol), 요오드화구리 (227 mg, 1.174 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (1.5 g, 7.041 mmol)를 DMF (20 mL)에 용해시켰다. **int_1-9** (1.4 g, 2.347 mmol)를 첨가하기 전에, 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 반응 용액을 90℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 3 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전 증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc:헥산 = 1:1)로 정제하여 고체(1 g, 수율: 71.8%)를 얻었다.

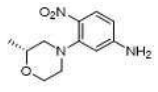
[0241] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.92 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 3.74 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.32 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.95 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.11 (tq, *J* = 14.6, 8.9, 7.2 Hz, 4H), 1.50 (s, 4H), 0.33 (s, 4H).

[0242] ESI-MS m/z: 594 $[M+H]^+$.

[0243] **실시예 2. 화합물 2 의 합성**

[0244] 

[0245] **단계 1: 화합물 int_2-2 의 합성**



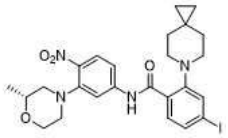
int_2-2

[0246]

[0247] **Int_1-1** (200 mg, 1.281 mmol)를 DMSO (5 mL)에 용해시킨 후 포타슘 카보네이트 (354 mg, 2.562 mmol) 및 **int_2-1** (259 mg, 2.562 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 80℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 24 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 수상층을 에틸 아세테이트(50 mL X 3)로 추출하였다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 조 생성물을 얻고, 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피하여 목적 생성물(300 mg, 수율: 99%)을 얻었다.

[0248] ESI-MS m/z: 238 $[M+H]^+$.

[0249] **단계 2: 화합물 int_2-3 의 합성**



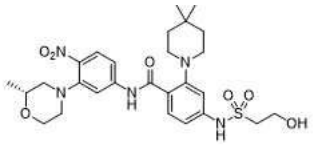
int_2-3

[0250]

[0251] **Int_1-8** (151 mg, 0.422 mmol)를 DMF (4 mL)에 용해시킨 후 HATU (240 mg, 0.632 mmol), DIPEA (163 mg, 1.264 mmol), 및 **int_2-2** (100 mg, 0.422 mmol)을 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 80℃에서 10 시간 교반하였다. 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(60 mg, 수율: 24.6%)를 얻었다.

[0252] ESI-MS m/z: 577 $[M+H]^+$.

[0253] **단계 3: 화합물 2 의 합성**



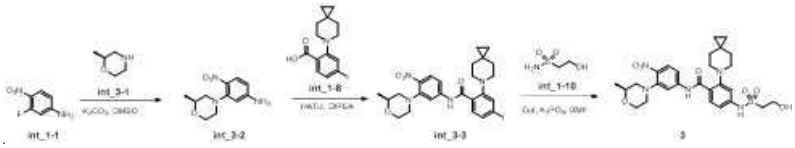
[0254] **2**

[0255] **Int_1-10** (20 mg, 0.15 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*,*N*-디메틸사이클로헥산 (7 mg, 0.05 mmol), 요오드화구리 (10 mg, 0.05 mmol) 및 포타슘 포스페이트 (63 mg, 0.3 mmol)을 DMF (5 mL)에 용해시켰다. **int_2-3** (60 mg, 0.1 mmol)를 첨가하기 전에, 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 반응 용액을 90℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(20 mg, 수율: 34.9%)를 얻었다.

[0256] ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 12.95 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.97 - 3.82 (m, 3H), 3.35 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.07 (q, *J* = 7.6, 6.5 Hz, 4H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.70 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H), 1.66 (s, 4H), 1.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.45 (s, 4H).

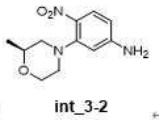
[0257] ESI-MS m/z: 574 $[M+H]^+$.

[0258] **실시예 3. 화합물 Compound 3 의 합성**



[0259]

[0260] **단계 1: 화합물 int_3-2 의 합성**

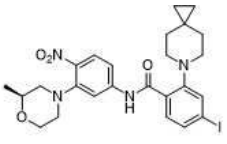


[0261] **int_3-2**

[0262] **Int_1-1** (200 mg, 1.281 mmol)를 DMSO (10 mL)에 용해시킨 후 포타슘 카보네이트 (354 mg, 2.562 mmol) 및 **int_3-1** (259 mg, 2.562 mmol) 을 첨가하였다. 상기 혼합물을 80℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 24 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 수상층을 에틸 아세테이트(50 mL X 3)로 추출하였다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 조 생성물을 얻었고, 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피하여 목적 생성물(280 mg, 수율: 92%)을 얻었다.

[0263] ESI-MS m/z: 238 $[M+H]^+$.

[0264] **단계 2: 화합물 int_3-3 의 합성**



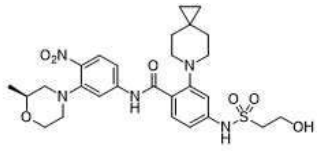
[0265] **int_3-3**

[0266] **Int_1-8** (151 mg, 0.422 mmol)를 DMF (4 mL)에 용해시킨 후 HATU (240 mg, 0.632 mmol), DIPEA (163 mg, 1.264 mmol) 및 **int_3-2** (100 mg, 0.422 mmol)을 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 80℃에서 10 시간 교반하였다. 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물

을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(119 mg, 수율: 48.9%)를 얻었다.

[0267] ESI-MS m/z: 577 $[M+H]^+$.

[0268] **단계 3: 화합물 3 의 합성**



3

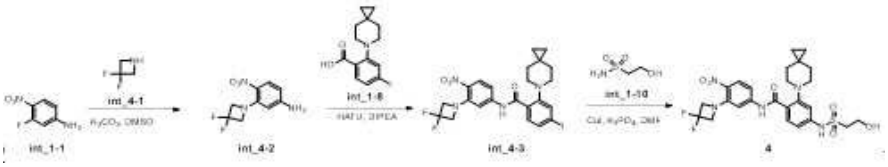
[0269]

[0270] **Int_1-10** (39 mg, 0.310 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*,*N*-디메틸사이클로헥산 (15 mg, 0.103 mmol), 요오드화구리 (20 mg, 0.103 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (132 mg, 0.620 mmol)을 DMF (5 mL)에 용해시켰다. **int_3-3** (119 mg, 0.207 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 반응 용액을 90 ℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 3 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(50 mg, 수율: 42.3%)를 얻었다.

[0271] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.00 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 11.4, 2.6 Hz, 1H), 3.79 - 3.60 (m, 4H), 3.07 (dd, *J* = 29.4, 12.0 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.59 (dd, *J* = 11.9, 9.8 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 4.7 Hz, 4H), 1.10 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.33 (s, 4H).

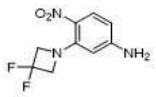
[0272] ESI-MS m/z: 574 $[M+H]^+$.

[0273] **실시예 4. 화합물 4 의 합성**



[0274]

[0275] **단계 1: 화합물 int_4-2 의 합성**



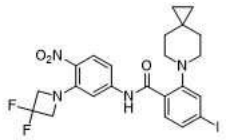
int_4-2

[0276]

[0277] **Int_1-1** (200 mg, 1.281 mmol)를 DMSO (5 mL)에 용해시킨 후 포타슘 카보네이트 (710 mg, 5.124 mmol) 및 **int_4-1** (hydrochloride, 310 mg, 2.562 mmol) 을 첨가하였다. 상기 혼합물을 80℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 24 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 수상층을 에틸 아세테이트(50 mL X 3)로 추출하였다, 유기상을 무수황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 조 생성물을 얻고, 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피하여 목적 생성물(300 mg, 수율: 100%)을 얻었다.

[0278] ESI-MS m/z: 230 $[M+H]^+$.

[0279] **단계 2: 화합물 int_4-3 의 합성**



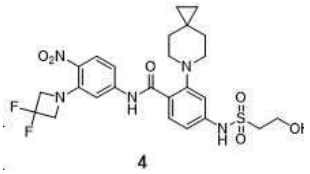
int_4-3

[0280]

[0281] **Int_1-8** (156 mg, 0.436 mmol)를 DMF (3 mL)에 용해시킨 후 HATU (342 mg, 0.872 mmol), DIPEA (165 mg, 1.308 mmol), 및 **int_4-2** (100 mg, 0.436 mmol) 을 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응 용액을 80℃에서 10 시간 교반하였다. 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(130 mg, 수율: 52.6%)를 얻었다.

[0282] ESI-MS m/z: 569 $[M+H]^+$.

[0283] **단계 3: 화합물 4 의 합성**

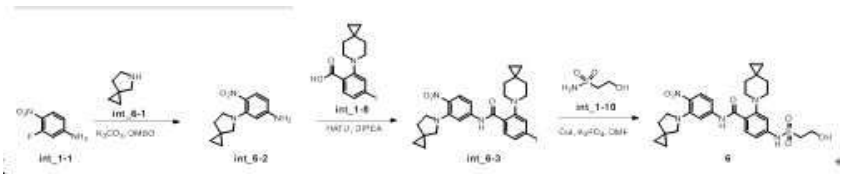
[0284] 
4

[0285] **Int_1-10** (16 mg, 0.123 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*,*N*-디메틸사이클로헥산 (9 mg, 0.062 mmol), 요오드화구리 (12 mg, 0.062 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (80 mg, 0.369 mmol)를 DMF (5 mL)에 용해시켰다. **int_4-3** (70 mg, 0.123 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 반응 용액을 90℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 3 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(54 mg, 수율: 77.1%)를 얻었다.

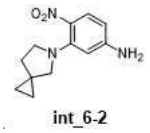
[0286] ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 12.85 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 11.9 Hz, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.34 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.08 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 1.63 (s, 4H), 0.45 (s, 4H).

[0287] ESI-MS m/z: 566 $[M+H]^+$.

[0288] **실시예 5. 화합물 6 의 합성**

[0289] 

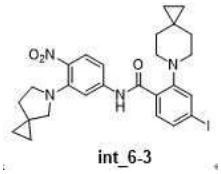
[0290] **단계 1: 화합물 int_6-2 의 합성**

[0291] 
int_6-2

[0292] **Int_1-1** (200 mg, 1.281 mmol)를 DMSO (5 mL)에 용해시킨 후 포타슘 카보네이트 (710 mg, 5.124 mmol) 및 **int_6-1** (hydrochloride, 171 mg, 1.281 mmol) 을 첨가하였다. 상기 혼합물을 80℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 24 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 수상층을 에틸 아세테이트(50 mL X 3)로 추출하였다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 조 생성물을 얻고, 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피하여 목적 생성물(290 mg, 수율: 97.0%)을 얻었다.

[0293] ESI-MS m/z: 234 $[M+H]^+$.

[0294] **단계 2: 화합물 int_6-3 의 합성**

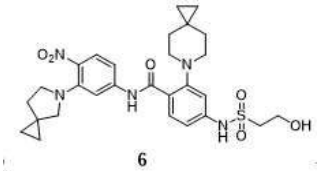
[0295] 

int_6-3

[0296] **Int_1-8** (100 mg, 0.28 mmol)를 DMF (3 mL)에 용해시킨 후 HATU (342 mg, 0.872 mmol), DIPEA (165 mg, 1.308 mmol), 및 **int_6-2** (65 mg, 0.28 mmol) 을 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응 용액을 80 ℃에서 16 시간 교반하였다. 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(70 mg, 수율: 43.8%)를 얻었다.

[0297] ESI-MS m/z: 573 $[M+H]^+$.

[0298] **단계 3: 화합물 6 의 합성**

[0299] 

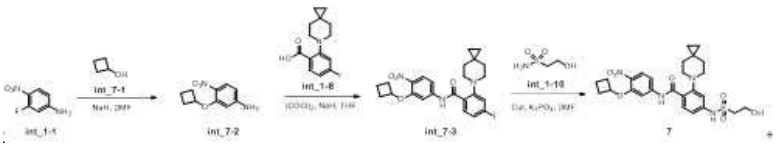
6

[0300] **Int_1-10** (16 mg, 0.123 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*,*N*-디메틸사이클로헥산 (9 mg, 0.062 mmol), 요오드화구리 (12 mg, 0.062 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (80 mg, 0.369 mmol)를 DMF (5 mL)에 용해시켰다. **int_6-3** (70 mg, 0.122 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 90℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 3 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(45 mg, 수율: 64.7%)를 얻었다.

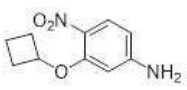
[0301] ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 12.71 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.85 - 6.71 (m, 1H), 4.14 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.34 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.07 (d, *J* = 5.5 Hz, 4H), 1.90 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.65 (s, 4H), 0.62 (d, *J* = 5.3 Hz, 4H), 0.43 (s, 4H).

[0302] ESI-MS m/z: 570 $[M+H]^+$.

[0303] **실시예 6. 화합물 7 의 합성**

[0304] 

[0305] **단계 1: 화합물 int_7-2 의 합성**

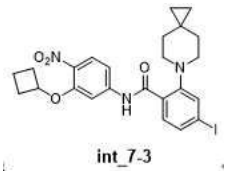
[0306] 

int_7-2

[0307] **Int_7-1** (372 mg, 5.17 mmol)를 DMF (30 mL)에 용해시킨 후 0℃ 질소 분위기에서 NaH (820 mg, 20.5 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. **int_1-1** (400 mg, 2.564 mmol)를 첨가하기 전에 상기 반응 용액을 0℃에서 질소 분위기에서 1시간 반응시켰다. 상기 혼합물을 80℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 24 시간 인큐베이션하였다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하고 감압 증류하여 조 생성물을 얻고, 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피하여 목적 생성물(170 mg, 수율: 32%)을 얻었다.

[0308] ESI-MS m/z: 209 $[M+H]^+$.

[0309] **단계 2: 화합물 int_7-3 의 합성**

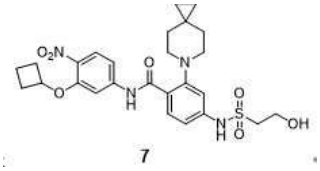


[0310]

[0311] **Int_1-8** (129 mg, 0.361 mmol)를 DCM (2 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (1 mL)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 교반 후 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다. **Int_7-2** (50 mg, 0.24 mmol)를테트라히드로푸란 (5 mL)에 용해시킨 후 소듐 하이드라이드 (100 mg)를 얼음조 하에 천천히 첨가하였다. 상기 반응용액을 상온에서 배양하여 1 시간 반응시킨 후, 제조된 아실 클로라이드 생성물을 상기 반응용액에 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 상기 반응 용액을 40℃에서 5 시간 배양하였다. 상기 반응 용액을 물(50 mL)로 희석 후, 수상층을 디클로로메탄(50 mL X 3)으로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 여과하고, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물(77 mg, 수율: 59%)을 얻었다.

[0312] ESI-MS m/z: 548 $[M+H]^+$.

[0313] **단계 3: 화합물 7 의 합성**



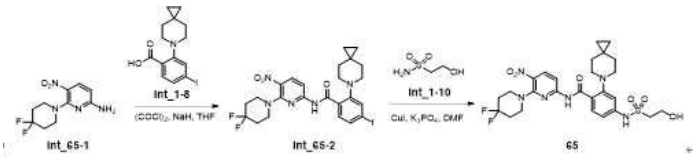
[0314]

[0315] **Int_1-10** (36 mg, 0.29 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*,*N*-디메틸사이클로헥산 (10 mg, 0.021 mmol), 요오드화구리 (14 mg, 0.07 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (90 mg, 0.42 mmol)을 DMF (7 mL)에 용해시켰다. **int_7-3** (77 mg, 0.14 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 반응 용액을 90℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 16 시간 배양하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(44 mg, 수율: 57%)를 얻었다.

[0316] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.80 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 4.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.74 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.22 - 2.04 (m, 2H), 1.91 - 1.61 (m, 2H), 1.49 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 0.32 (s, 4H).

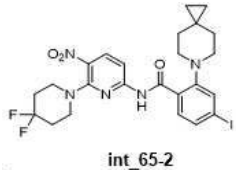
[0317] ESI-MS m/z: 545 $[M+H]^+$.

[0318] **실시예 7. 화합물 65 의 합성**



[0319]

[0320] **단계 1: 화합물 int_65-2 의 합성**

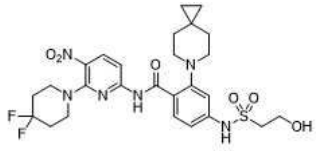


[0321]

[0322] **Int_1-8** (100 mg, 0.279 mmol)를 DCM (8 mL)용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (1 mL)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 교반 후 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다. **Int_65-1** (72 mg, 0.279 mmol)를 테트라히드로푸란 (5 mL)에 용해시킨 후 소듐 하이드라이드 (60 mg)를 얼음조 하에 천천히 첨가하였다. 상기 반응용액을 상온에서 배양하여 1 시간 반응시키고, 제조된 아실 클로라이드 생성물을 상기 반응용액에 첨가하였다. 상기 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지, 반응을 위하여 상기 반응 용액을 40℃에서 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 물(50 mL)로 희석 후, 수상층을 디클로로메탄(50 mL X 3)으로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물(130 mg, 수율: 78%)을 얻었다.

[0323] ESI-MS m/z: 598 $[M+H]^+$.

[0324] **단계 2: 화합물 65 의 합성**

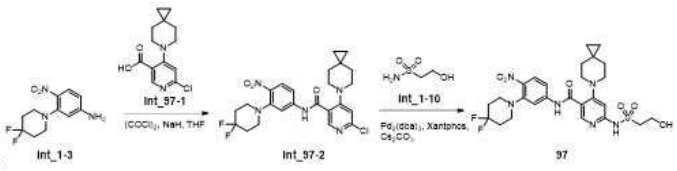
[0325] 
65

[0326] **Int_1-10** (40 mg, 0.325 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*,*N*-디메틸사이클로헥산 (15 mg, 0.108 mmol), 요오드화구리 (20 mg, 0.108 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (138 mg, 0.651 mmol)를 DMF (10 mL)용해시켰다. **int_65-2** (130 mg, 0.217 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, LC-MS가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 90℃로 가열 후 반응을 위해 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(10 mg, 수율: 7.7%)를 얻었다.

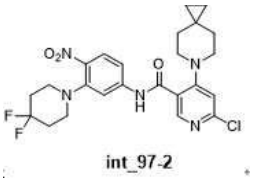
[0327] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.70 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 3.75 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.50 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 3.33 (s, 2H), 2.99 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 1.86 - 1.48 (m, 4H), 0.40 (s, 4H).

[0328] ESI-MS m/z: 595 $[M+H]^+$.

[0329] **실시예 8. 화합물 97 의 합성**

[0330] 

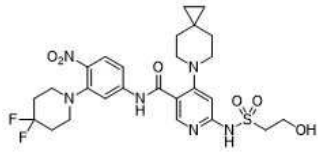
[0331] **단계 1: 화합물 int_97-2 의 합성**

[0332] 
int_97-2

[0333] **Int_97-1** (100 mg, 0.375 mmol)를 DCM (8 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (1 mL)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 동안 교반 후 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다. **Int_1-3** (96 mg, 0.375 mmol) 를 테트라히드로푸란 (5 mL)에 용해시킨 후 소듐 하이드라이드 (60 mg)를 얼음조 하에 천천히 첨가하였다. 상기 반응용액을 상온에서 반응을 위해 1 시간 반응시킨 후, 제조된 아실 클로라이드 생성물을 상기 반응용액에 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지, 반응을 위해 상기 반응 용액을 40℃에서 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 물(50 mL)로 희석 후, 수상층을 디클로로메탄(50 mL X 3)으로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물(128 mg, 수율: 68.1%)을 얻었다.

[0334] ESI-MS m/z: 506 $[M+H]^+$.

[0335] **단계 2: 화합물 97 의 합성**



97

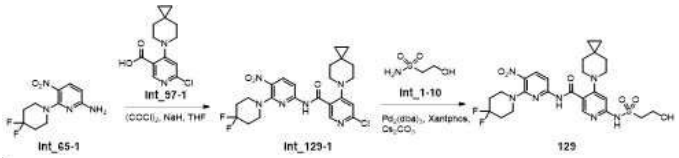
[0336]

[0337] **Int_1-10** (52 mg, 0.414 mmol), 세슘 카보네이트 (135 mg, 0.414 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12 mg, 0.0138 mmol), 산트포스(XantPhos) (19 mg, 0.033 mmol), 및 **int_97-2** (128 mg, 0.253 mmol)를 디옥산 (10 mL)에 용해시킨 후 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 90℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(10 mg, 수율: 6.7%)를 얻었다.

[0338] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.69 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.74 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.11 (dd, *J* = 13.5, 6.6 Hz, 8H), 2.09 (d, *J* = 15.1 Hz, 4H), 1.37 (m, 4H), 0.28 (s, 4H).

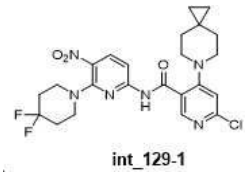
[0339] ESI-MS m/z: 595 $[M+H]^+$.

[0340] **실시예 9. 화합물 129 의 합성**



[0341]

[0342] **단계 1: 화합물 int_129-1 의 합성**



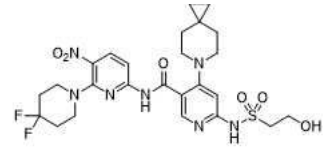
int_129-1

[0343]

[0344] **Int_97-1** (100 mg, 0.375 mmol)를 DCM (8 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (1 mL)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 교반 후 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다. **Int_65-1** (96 mg, 0.375 mmol)를 테트라히드로푸란 (5 mL)에 용해시킨 후 소듐 하이드라이드 (60 mg)를 얼음조 하에 천천히 첨가하였다. 상기 반응용액을 상온에서 배양하여 1 시간 반응시킨 후, 제조된 아실 클로라이드 생성물을 상기 반응용액에 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위하여 상기 반응 용액을 40℃에서 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 물(50 mL)로 희석 후, 수상층을 디클로로메탄(50 mL X 3)으로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물(140 mg, 수율: 74.4%)을 얻었다.

[0345] ESI-MS m/z: 507 $[M+H]^+$.

[0346] **단계 2: 화합물 129 의 합성**



129

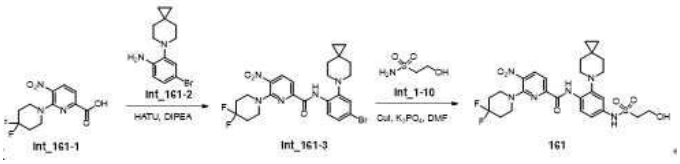
[0347]

[0348] **Int_1-10** (52 mg, 0.414 mmol), 세슘 카보네이트 (135 mg, 0.414 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12 mg, 0.0138 mmol), XantPhos (19 mg, 0.033 mmol), 및 **int_129-1** (140 mg, 0.276 mmol)를 디옥산 (10 mL)에 용해시킨 후, 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 90℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(20 mg, 수율: 12.2%)를 얻었다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체를 얻었다.

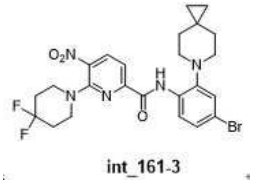
[0349] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.65 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.48 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 3.17 - 3.12 (m, 2H), 2.93 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.08 (d, *J* = 14.6 Hz, 4H), 1.65 (s, 4H), 0.35 (s, 4H).

[0350] ESI-MS m/z: 596 $[M+H]^+$.

[0351] **실시예 10. 화합물 161 의 합성**

[0352] 

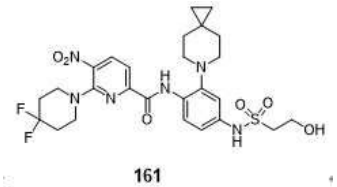
[0353] **단계 1: 화합물 int_161-3 의 합성**

[0354] 

[0355] **Int_161-1** (100 mg, 0.348 mmol)를 DMF (4 mL)에 용해시킨 후 HATU (264 mg, 0.696 mmol), DIPEA (163 mg, 1.264 mmol), 및 **int_161-2** (98 mg, 0.348 mmol) 을 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 60℃에서 4 시간 교반하였다. 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(150 mg, 수율: 78%)를 얻었다.

[0356] ESI-MS m/z: 550 $[M+H]^+$.

[0357] **단계 2: 화합물 161 의 합성**

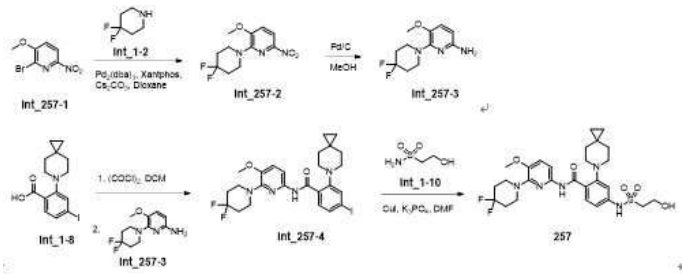
[0358] 

[0359] **Int_1-10** (24 mg, 0.191 mmol), 사르코신 (6 mg, 0.064 mmol), 요오드화구리 (12 mg, 0.062 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (80 mg, 0.369 mmol)을 DMF (5 mL)에 용해시켰다. **int_161-3** (70 mg, 0.127 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 마이크로웨이브를 사용하여 130℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 3 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(22 mg, 수율: 19%)를 얻었다.

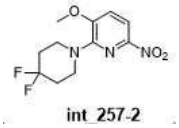
[0360] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.74 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 3.21 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.25 - 2.13 (m, 4H), 1.53 (s, 4H), 0.37 (s, 4H).

[0361] ESI-MS m/z: 595 $[M+H]^+$.

[0362] **실시예 11. 화합물 257 의 합성**

[0363] 

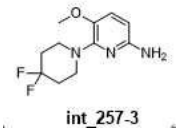
[0364] **단계 1: 화합물 int_257-2 의 합성**

[0365] 

[0366] **Int_257-1** (25 g, 107 mmol)를 디옥산 (400 mL)에 용해시킨 후 **int_1-2** (20 g, 161 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 g, 5.4 mmol), Xantphos (3 g, 5.4 mmol), 및 Cs_2CO_3 (104 g, 321 mmol) 을 첨가하였다. 질소 분위기에서, 상기 혼합물을 100℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 여과하여 여액을 얻고, 상기 여액을 물(500 mL)로 희석하였다. 수상층을 에틸 아세테이트 (500 mL X 3)로 추출한 후 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 (SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 5:1) 적용하여 목적 생성물(5.5 g, 수율: 19%)을 얻었다.

[0367] ESI-MS m/z: 274 $[M+H]^+$.

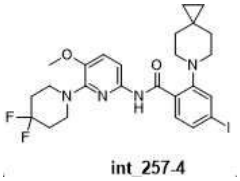
[0368] **단계 2: 화합물 int_257-3 의 합성**

[0369] 

[0370] **Int_257-2** (5.5 g, 20 mmol)를 메탄올 (100 mL)에 용해시킨 후 Pd/C (2.00 g, 10% 순도)를 첨가하였다. 상기 반응 시스템을 수소로 3 회 퍼징하였다. 수소 분위기에서, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 반응을 위해 60℃에서 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 여과 후, 여액을 감압 농축하여 조 생성물(4.2 g, 수율: 86%)을 얻었다. 상기 조 생성물을 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0371] ESI-MS m/z: 244 $[M+H]^+$.

[0372] **단계 3: 화합물 int_257-4 의 합성**

[0373] 

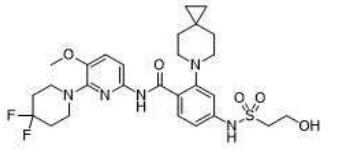
[0374] **Int_1-8** (1.2 g, 3.36 mmol)를 DCM (50 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (888.4 mg, 7 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 동안 교반 후 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다.

[0375] **Int_257-3** (0.7 g, 3.4 mmol)를 테트라히드로푸란 (40 mL) 에 용해시킨 후 질소 분위기에서 NaH (720 mg, 18

mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 0.5 시간 동안 교반 후, 앞서 제조한 아실 클로라이드를 상온에서 첨가하였다. 상기 반응 용액을 40℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 10 시간 교반하였다. 메탄올을 얼음조 하에 첨가하여 반응을 종결시킨 후 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하여 고체(1.2 g, 수율: 71%)를 얻었다.

[0376] ESI-MS m/z: 583 $[M+H]^+$.

[0377] **단계 4: 화합물 257 의 합성**



257

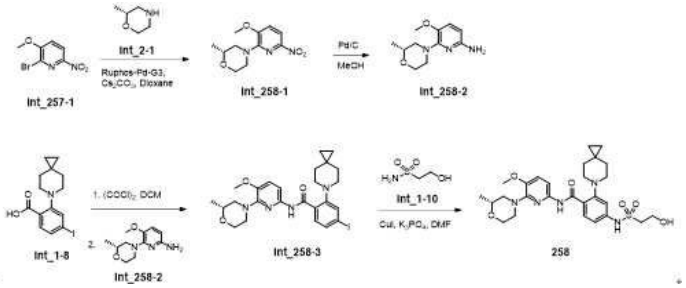
[0378]

[0379] **Int_257-4** (1 g, 1.7 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*,*N*'-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민 (122 mg, 0.85 mmol), 요오드화구리 (164 mg, 0.85 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (1.1 g, 5.1 mmol)를 DMF (20 mL)에 용해시켰다. **int_1-10** (0.43 g, 3.4 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 90℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 고체(0.77 g, 수율: 77%)를 얻었다.

[0380] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.81 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.35 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.09 (td, *J* = 14.1, 6.7 Hz, 4H), 1.72 (s, 4H), 0.38 (s, 4H).

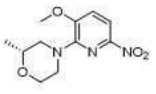
[0381] ESI-MS m/z: 580 $[M+H]^+$.

[0382] **실시예 12. 화합물 258 의 합성**



[0383]

[0384] **단계 1: 화합물 int_258-1 의 합성**



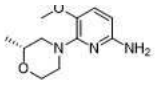
int_258-1

[0385]

[0386] **Int_257-1** (1 g, 4.29 mmol)를 디옥산 (30 mL)에 용해시킨 후 **int_2-1** (480 mg, 4.72 mmol), Ruphos-Pd-G3 (360 mg, 0.429 mmol), 및 Cs_2CO_3 (2.8 g, 8.58 mmol) 을 첨가하였다. 질소 분위기에서, 혼합물을 100℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 여과하여 여액을 얻고, 상기 여액을 물(100 mL)로 희석하였다. 수상층을 에틸 아세테이트 (100 mL X 3)로 추출 후, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 5:1)에 적용하여 목적 생성물(780 mg, 수율: 71.8%)을 얻었다.

[0387] ESI-MS m/z: 254 $[M+H]^+$.

[0388] **단계 2: 화합물 int_258-2 의 합성**

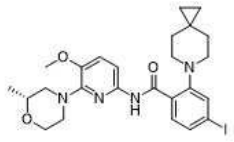


[0389] int_258-2

[0390] **Int_258-1** (780 mg, 3.08 mmol)를 메탄올 (20 mL)에 용해시킨 후 Pd/C (200 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 상기 반응 시스템을 수소로 3 회 퍼징하였다. 수소 분위기에서, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 상기 반응 용액을 상온에서 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 여과 후, 여액을 감압 농축하여 조 생성물.(550 mg, 수율: 80%)을 얻었다. 상기 조 생성물을 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0391] ESI-MS m/z: 224 $[M+H]^+$.

[0392] **단계 3: 화합물 int_258-3 의 합성**



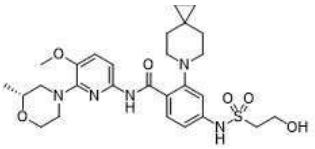
[0393] int_258-3

[0394] **Int_1-8** (190 mg, 0.532 mmol)을 DCM (10 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (888.4 mg, 7 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 동안 교반 후, 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다.

[0395] **Int_258-2** (120 mg, 0.532 mmol)를 테트라히드로푸란 (10 mL)에 용해시킨 후 질소 분위기에서 NaH (72 mg, 1.8 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 0.5 시간 교반 후, 앞서 제조한 아실 클로라이드를 상온에서 첨가하였다. 상기 반응 용액을 40℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 2 시간 교반하였다. 반응을 종결시키기 위해 메탄올을 얼음조 하에 첨가 후, 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 5:1) 로 정제하여 고체(250 mg, 수율: 82.7%)를 얻었다.

[0396] ESI-MS m/z: 563 $[M+H]^+$.

[0397] **단계 4: 화합물 258 의 합성**



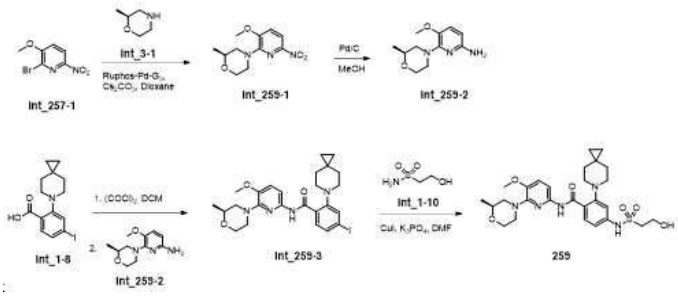
[0398] 258

[0399] **Int_258-3** (250 mg, 0.444 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*,*N*'-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민 (32 mg, 0.222 mmol), 요오드화구리 (42 mg, 0.222 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (282 mg, 1.332 mmol)를 DMF (20 mL)에 용해시켰다. **int_1-10** (111 mg, 0.888 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 90℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(150 mg, 수율: 60.4%)를 얻었다.

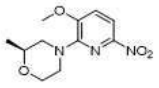
[0400] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.77 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 6H), 3.65 (td, *J* = 11.7, 3.0 Hz, 2H), 2.95 (d, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.76 (td, *J* = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.71 (s, 4H), 1.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.36 (s, 4H).

[0401] ESI-MS m/z: 560 $[M+H]^+$.

[0402] **실시예 13. 화합물 259 의 합성**

[0403] 

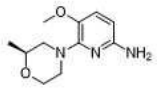
[0404] **단계 1: 화합물 int_259-1 의 합성**

[0405] 
int_259-1

[0406] **Int_257-1** (1 g, 4.29 mmol)를 디옥산 (30 mL)에 용해시킨 후 **int_3-1** (480 mg, 4.72 mmol), Ruphos-Pd-G3 (360 mg, 0.429 mmol), 및 Cs_2CO_3 (2.7 g, 8.38 mmol) 을 첨가하였다. 질소 분위기에서, 상기 혼합물을 100℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 여과하여 여액을 얻고, 상기 여액을 물(100 mL)로 희석하였다. 수상층을 에틸 아세테이트 (100 mL X 3)로 추출 후, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 5:1)에 적용하여 목적 생성물(750 mg, 수율: 69.4%)을 얻었다.

[0407] ESI-MS m/z: 254 $[M+H]^+$.

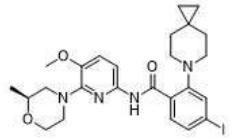
[0408] **단계 2: 화합물 int_259-2 의 합성**

[0409] 
int 259-2

[0410] **Int_259-1** (750 mg, 2.964 mmol)를 메탄올 (20 mL)에 용해시킨 후 Pd/C (200 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 상기 반응 시스템을 수소로 3 회 퍼징하였다. 수소 분위기에서, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 반응을 위해 상온에서 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 여과 후, 여액을 감압 농축하여 조 생성물(560 mg, 수율: 84.7%)을 얻었다. 상기 조 생성물을 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0411] ESI-MS m/z: 224 $[M+H]^+$.

[0412] **단계 3: 화합물 int_259-3 의 합성**

[0413] 
int_259-3

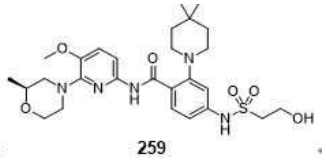
[0414] **Int_1-8** (335 mg, 0.938 mmol)를 DCM (10 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (888.4 mg, 7 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 교반 후 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다.

[0415] **Int_259-2** (200 mg, 0.893 mmol)를 테트라히드로푸란 (10 mL) 에 용해시킨 후 질소 분위기에서 NaH (170 mg, 4.465 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 0.5 시간 교반 후, 앞서 제조한 아실 클로라이드

를 상온에서 첨가하였다. 상기 반응 용액을 40℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 2 시간 교반하였다. 메탄올을 얼음조 하에 첨가하여 반응을 종결시킨 후, 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하여 고체(340 mg, 수율: 67.7%)를 얻었다.

[0416] ESI-MS m/z: 563 $[M+H]^+$.

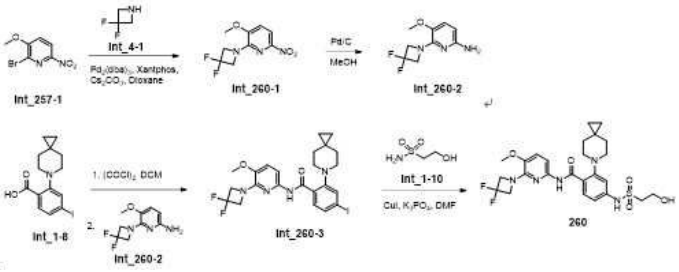
[0417] **단계 4: 화합물 259 의 합성**

[0418] 
259

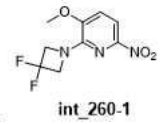
[0419] **Int_259-3** (340 mg, 0.604 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*,*N*'-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민 (44 mg, 0.302 mmol), 요오드화구리 (58 mg, 0.302 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (384 mg, 1.810 mmol)를 DMF (15 mL)에 용해시켰다. **int_1-10** (151 mg, 1.210 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 90℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(150 mg, 수율: 44.4%)를 얻었다.

[0420] ESI-MS m/z: 560 $[M+H]^+$.

[0421] **실시예 14. 화합물 260 의 합성**

[0422] 

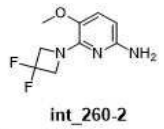
[0423] **단계 1: 화합물 int_260-1 의 합성**

[0424] 
int_260-1

[0425] **Int_257-1** (200 mg, 0.858 mmol)를 디옥산 (15 mL)에 용해시킨 후 **int_4-1** (hydrochloride, 167 mg, 1.287 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (78 mg, 0.086 mmol), Xantphos (49 mg, 0.086 mmol), 및 Cs_2CO_3 (839 mg, 2.575 mmol) 을 첨가하였다. 질소 분위기에서, 상기 혼합물을 100℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 여과하여 여액을 얻고, 상기 여액을 물(50 mL)로 희석하였다. 수상층을 에틸 아세테이트 (50 mL X 3)로 추출 후, 및 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었고, 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 목적 생성물(80 mg, 수율: 36.7%)을 얻었다.

[0426] ESI-MS m/z: 246 $[M+H]^+$.

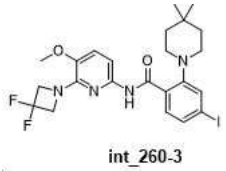
[0427] **단계 2: 화합물 int_260-2 의 합성**

[0428] 
int_260-2

[0429] **Int_260-1** (80 mg, 0.858 mmol)를 메탄올 (10 mL)에 용해시킨 후 Pd/C (20 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 상기 반응 시스템을 수소로 3 회 퍼징하였다. 수소 분위기에서, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 상기 반응 용액을 상온에서 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 여과 후, 여액을 감압 농축하여 조 생성물(60 mg, 수율: 89.5%)을 얻었다. 상기 조 생성물을 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0430] ESI-MS m/z: 216 $[M+H]^+$.

[0431] **단계 3: 화합물 int_260-3 의 합성**

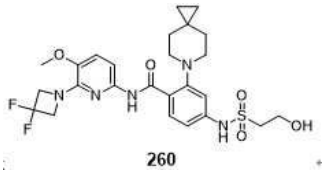
[0432] 
int_260-3

[0433] **Int_1-8** (95 mg, 0.266 mmol)를 DCM (10 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (380.7 mg, 3 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 교반 후 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다.

[0434] **Int_260-2** (60 mg, 0.279 mmol)를 테트라히드로푸란 (5 mL)에 용해시킨 후 질소 분위기에서 NaH (100 mg, 4.166 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 0.5 시간 교반 후, 앞서 제조한 아실 클로라이드를 상온에서 첨가하였다. 상기 반응 용액을 40℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 2 시간 교반하였다. 메탄올을 얼음조 하에 첨가하여 반응을 종결시킨 후 , 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하여 고체(80 mg, 수율: 51.9%)를 얻었다.

[0435] ESI-MS m/z: 555 $[M+H]^+$.

[0436] **단계 4: 화합물 260 의 합성**

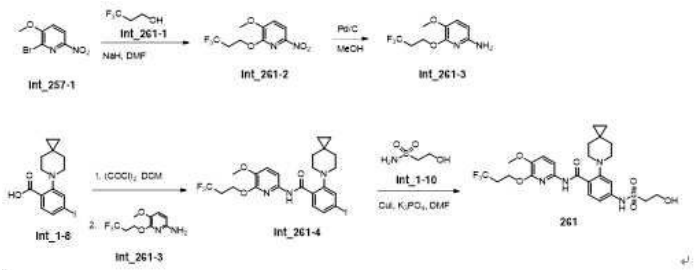
[0437] 
260

[0438] **Int_260-3** (80 mg, 0.144 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*,*N*'-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민 (11 mg, 0.072 mmol), 요오드화구리 (14 mg, 0.072 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (92 mg, 0.433 mmol)을 DMF (5 mL)에 용해시켰다. **int_1-10** (36 mg, 0.289 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 90℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(40 mg, 수율: 50.6%)를 얻었다.

[0439] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.03 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 12.6 Hz, 4H), 3.74 (d, *J* = 3.4 Hz, 5H), 3.33 (m, 2H), 2.94 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 1.94-1.58 (m, 4H), 0.37 (s, 4H).

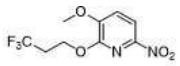
[0440] ESI-MS m/z: 552 $[M+H]^+$.

[0441] **실시예 15. 화합물 261 의 합성**



[0442]

[0443] **단계 1: 화합물 int_261-2 의 합성**

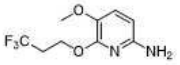


[0444] int_261-2

[0445] **Int_261-1** (300 mg, 2.618 mmol)를 DMF (30 mL)에 용해시킨 후 NaH (208 mg, 5.2 mmol, 60% 순도)를 0℃, 질소 분위기에서 첨가하였다. **int_257-1** (610 mg, 2.618 mmol)를 첨가하기 전에 상기 반응 용액을 0℃에서 질소 분위기에서 1 시간 반응시켰다. 상기 혼합물을 80℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 24 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 수상층을 에틸 아세테이트(50 mL X 3)로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 목적 생성물(500 mg, 수율: 71.8%)을 얻었다.

[0446] ESI-MS m/z: 267 $[M+H]^+$.

[0447] **단계 2: 화합물 int_261-3 의 합성**

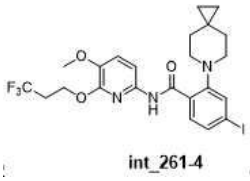


[0448] int_261-3

[0449] **Int_261-2** (500 mg, 1.880 mmol)를 메탄올 (20 mL)에 용해시킨 후 Pd/C (50 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 상기 반응 시스템을 수소로 3 회 퍼징하였다. 수소 분위기에서, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 상온에서 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 여과 후, 여액을 감압 농축하여 조 생성물(410 mg, 수율: 92.3%)을 얻었다. 상기 조 생성물을 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0450] ESI-MS m/z: 237 $[M+H]^+$.

[0451] **단계 3: 화합물 int_261-4 의 합성**



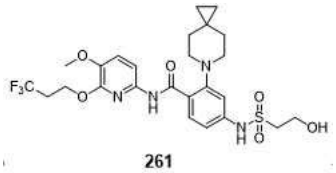
[0452] int_261-4

[0453] **Int_1-8** (682 mg, 1.910 mmol)를 DCM (10 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (482 mg, 3 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 교반 후 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다.

[0454] **Int_261-3** (450 mg, 1.910 mmol)를 테트라히드로푸란 (10 mL)에 용해시킨 후 질소 분위기에서 NaH (366 mg, 9.550 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 0.5 시간 교반 후, 앞서 제조한 아실 클로라이드를 상온에서 첨가하였다. 상기 반응 용액을 40℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 2 시간 교반하였다. 메탄올을 얼음조 하에 첨가하여 반응을 종결시킨 후 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하여 고체(500 mg, 수율: 45.9%)를 얻었다.

[0455] ESI-MS m/z: 576 $[M+H]^+$.

[0456] **단계 4: 화합물 261 의 합성**



261

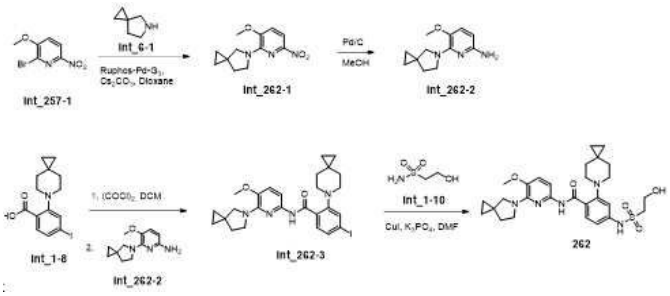
[0457]

[0458] **Int_261-4** (100 mg, 0.174 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*,*N*'-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민 (13 mg, 0.087 mmol), 요오드화구리 (17 mg, 0.087 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (111 mg, 0.523 mmol)를 DMF (5 mL)에 용해시켰다. **int_1-10** (44 mg, 0.348 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 90℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(25 mg, 수율: 25.3%)를 얻었다.

[0459] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 2H), 7.14 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.94 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.36 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.75 (qt, *J* = 10.9, 6.3 Hz, 2H), 1.79 (s, 4H), 0.42 (s, 4H).

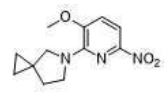
[0460] ESI-MS m/z: 573 $[M+H]^+$.

[0461] **실시예 16. 화합물 262 의 합성**



[0462]

[0463] **단계 1: 화합물 int_262-1 의 합성**



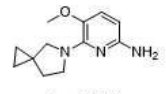
int_262-1

[0464]

[0465] **Int_257-1** (348 mg, 1.5 mmol)를 디옥산 (15 mL)에 용해시킨 후 **int_6-1** (hydrochloride, 200 mg, 1.5 mmol), Ruphos-Pd-G3 (125 mg, 0.15 mmol), 및 Cs_2CO_3 (977 mg, 3 mmol) 을 첨가하였다. 질소 분위기에서, 상기 혼합물을 100℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 여과하여 여액을 얻고, 상기 여액을 물(50 mL)로 희석하였다. 수상층을 에틸 아세테이트 (50 mL X 3)로 추출 후, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 목적 생성물(320 mg, 수율: 68.6%)을 얻었다.

[0466] ESI-MS m/z: 250 $[M+H]^+$.

[0467] **단계 2: 화합물 int_262-2 의 합성**



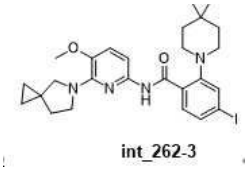
int_262-2

[0468]

[0469] **Int_262-1** (320 mg, 1.28 mmol)를 메탄올 (20 mL)에 용해시킨 후 Pd/C (30 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 상기 반응 시스템을 수소로 3 회 퍼징하였다. 수소 분위기에서, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응 용액을 상온에서 배양하여 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 여과 후, 여액을 감압 농축하여 조 생성물(165 mg, 수율: 57.8%)을 얻었다. 상기 조 생성물을 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0470] ESI-MS m/z: 220 $[M+H]^+$.

[0471] **단계 3: 화합물 int_262-3 의 합성**

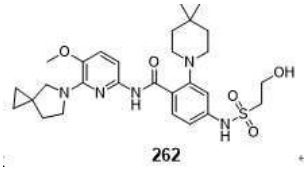
[0472] 
int_262-3

[0473] **Int_1-8** (270 mg, 0.752 mmol)를 DCM (10 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (380.7 mg, 3 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 교반 후, 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다.

[0474] **Int_262-2** (165 mg, 0.752 mmol)를 테트라히드로푸란 (5 mL)에 용해시킨 후 질소 분위기에서, NaH (150 mg, 3.76 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 0.5 시간 동안 교반 후, 앞서 제조한 아실 클로라이드를 상온에서 첨가하였다. 상기 반응 용액을 40℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 2 시간 교반하였다. 메탄올을 얼음조 하에 첨가하여 반응을 종결시킨 후, 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하여 고체(170 mg, 수율: 40.4%)를 얻었다.

[0475] ESI-MS m/z: 559 $[M+H]^+$.

[0476] **단계 4: 화합물 262 의 합성**

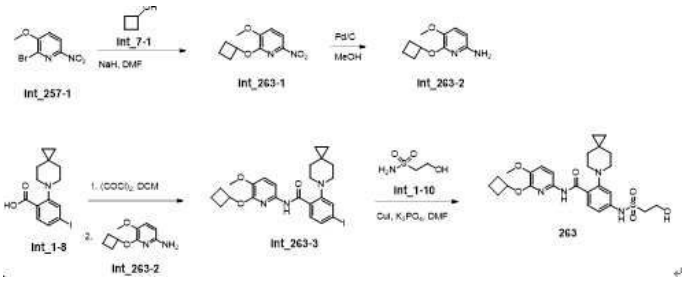
[0477] 
262

[0478] **Int_262-3** (170 mg, 0.304 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*,*N*'-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민 (22 mg, 0.152 mmol), 요오드화구리 (29 mg, 0.152 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (193 mg, 912 mmol)를 DMF (10 mL)에 용해시켰다. **int_1-10** (76 mg, 0.608 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 90℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(120 mg, 수율: 71%)를 얻었다.

[0479] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.75 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.74 (dt, *J* = 7.0, 3.6 Hz, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.93 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 1.79 (s, 6H), 0.57 (s, 4H), 0.33 (s, 4H).

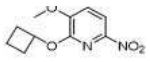
[0480] ESI-MS m/z: 556 $[M+H]^+$.

[0481] **실시예 17. 화합물 263 의 합성**



[0482]

[0483] **단계 1: 화합물 int_263-1 의 합성**

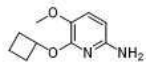


[0484] int_263-1

[0485] **Int_7-1** (460 mg, 1.974 mmol)를 DMF (20 mL)에 용해시킨 후 NaH (510 mg, 3.948 mmol, 60% 순도)를 0℃, 질소 분위기에서 첨가하였다. **int_257-1** (1.5 g, 1.974 mmol)를 첨가하기 전에 상기 반응 용액을 0℃에서 질소 분위기에서 1시간 반응시켰다. 상기 혼합물을 80℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 24 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 수상층을 에틸 아세테이트(50 mL X 3)로 추출하였다 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 목적 생성물(300 mg, 수율: 67.9%)을 얻었다.

[0486] ESI-MS m/z: 225 $[M+H]^+$.

[0487] **단계 2: 화합물 int_263-2 의 합성**

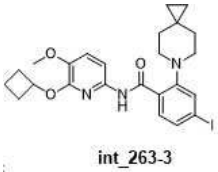


[0488] int_263-2

[0489] **Int_263-1** (300 mg, 1.339 mmol)를 메탄올 (30 mL)에 용해시킨 후 Pd/C (30 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 상기 반응 시스템을 수소로 3 회 퍼징하였다. 수소 분위기에서, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 상온에서 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 여과 후, 여액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다.(255 mg, 수율: 98%). 상기 조 생성물을 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0490] ESI-MS m/z: 195 $[M+H]^+$.

[0491] **단계 3: 화합물 int_263-3 의 합성**



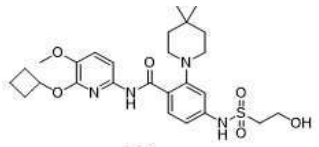
[0492] int_263-3

[0493] **Int_1-8** (552 mg, 1.546 mmol)를 DCM (10 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (482 mg, 3 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 교반 후 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다.

[0494] **Int_263-2** (300 mg, 1.546 mmol)를 테트라히드로푸란 (10 mL)에 용해시킨 후 및 질소 분위기에서, NaH (180 mg, 4.5 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 0.5 시간 교반 후, 앞서 제조한 아실 클로라이드를 상온에서 첨가하였다. 상기 반응 용액을 40℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 2 시간 교반하였다. 메탄올을 얼음조 하에 첨가하여 반응을 종결시킨 후 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(510 mg, 수율: 63.8%)를 얻었다.

[0495] ESI-MS m/z: 534 $[M+H]^+$.

[0496] **단계 4: 화합물 263 의 합성**



263

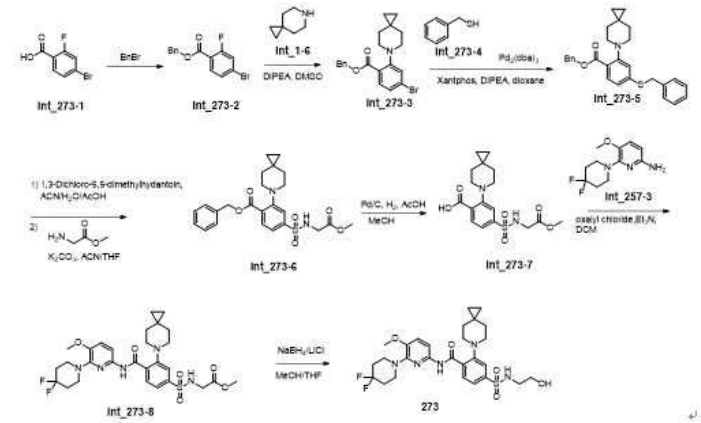
[0497]

[0498] **Int_263-3** (150 mg, 0.281 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*,*N*'-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민 (21 mg, 0.141 mmol), 요오드화구리 (27 mg, 0.141 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (180 mg, 0.843 mmol)를 DMF (5 mL)에 용해시켰다. **int_1-10** (70 mg, 0.562 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 90℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(55 mg, 수율: 36.9%)를 얻었다.

[0499] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.63 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 5.31-5.19 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 4.5 Hz, 5H), 2.96 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.08 (dtd, *J* = 12.5, 10.0, 8.0 Hz, 2H), 1.80-1.53 (m, 6H), 0.41 (s, 4H).

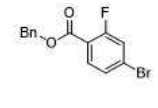
[0500] ESI-MS m/z: 531 $[M+H]^+$.

[0501] **실시예 18. 화합물 273 의 합성**



[0502]

[0503] **단계 1: 화합물 int_273-2 의 합성**



int_273-2

[0504]

[0505] **Int_273-1** (5 g, 22.8 mmol)를 DMF (50 mL)에 용해시킨 후 소듐 카보네이트 (4.9 g, 46.2 mmol) 및 벤질 브로마이드 (5.9 g, 34.5 mmol)를 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 혼합물을 반응을 위해 상온에서 24 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 물(200 mL)로 희석 후, 수상층을 에틸 아세테이트 (200 mL X 3)로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 30:1) 로 정제하여 목적 생성물(6.9 g, 수율: 99%)을 얻었다.

[0506] ESI-MS m/z: 309 $[M+H]^+$.

[0507] **단계 2: 화합물 int_273-3 의 합성**



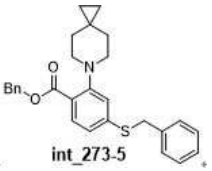
int_273-3

[0508]

[0509] **Int_273-2** (5 g, 16.2 mmol)를 DMSO (20 mL)에 용해시킨 후 DIPEA (6.3 g, 48.8 mmol) 및 **int_1-6** (hydrochloride, 4.8 g, 32.5 mmol) 을 첨가하였다. 상기 혼합물을 100℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 물(100 mL)로 희석 후, 수상층을 에틸 아세테이트(100 mL X 3)로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 30:1)로 정제하여 목적 생성물(6.1 g, 수율: 92%)을 얻었다.

[0510] ESI-MS m/z: 400 $[M+H]^+$.

[0511] **단계 3: 화합물 int_273-5 의 합성**



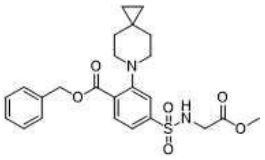
int_273-5

[0512]

[0513] **Int_273-3** (6.1 g, 15.3 mmol)를 디옥산 (40 mL)에 용해시킨 후 벤질머캅탄 (5.7 g, 45.9 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2 g, 2.2 mmol), Xantphos (2 g, 3.6 mmol), 및 DIPEA (7.9 g, 61.2 mmol) 을 첨가하였다. 질소 분위기에서, 상기 혼합물을 100℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 물(100 mL)로 희석 후, 수상층을 에틸 아세테이트(100 mL X 3)로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 10:1)로 정제하여 목적 생성물(6.7 g, 수율: 97%)을 얻었다.

[0514] ESI-MS m/z: 444 $[M+H]^+$.

[0515] **단계 4: 화합물 int_273-6 의 합성**



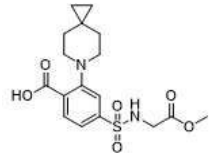
int_273-6

[0516]

[0517] **Int_273-5** (16.3 g, 43.9 mmol)를 아세토니트릴/물/아세트산(40 mL/1 mL/0.5 mL)의 혼합용매에 용해시킨 후, 디클로로히단토인 (3.4 g, 17.3 mmol) 얼음조 하에 첨가하였다. 질소 분위기에서, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 혼합물을 반응을 위해 0℃에서 0.5 시간 교반하였다. 상기 반응 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 수상층을 에틸 아세테이트(50 mL X 3)로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 아세토니트릴 및 테트라히드로푸란(30 mL/10 mL)의 혼합용액에 용해시킨 후 글리신 메틸 에스테르 염산염 (5.4 g, 43 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (12 g, 87 mmol) 을 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 혼합물을 상온에서 1 시간 교반하였다. 상기 반응 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 수상층을 에틸 아세테이트(50 mL X 3)로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 3:1)로 정제하여 목적 생성물(3.2 g, 수율: 80%)을 얻었다.

[0518] ESI-MS m/z: 473 $[M+H]^+$.

[0519] **단계 5: 화합물 int_273-7 의 합성**



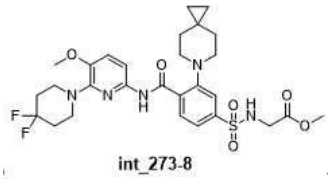
int_273-7

[0520]

[0521] **Int_273-6** (3.2 g, 6.8 mmol)를 메탄올 (30 mL)에 용해시킨 후 Pd/C (1.00 g, 10% 순도) 및 아세트산 5 방울을 첨가하였다. 상기 반응 시스템을 수소로 3 회 퍼징하였다. 수소 분위기에서, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 반응을 위해 50℃에서 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 여과 후, 여액을 감압 농축하여 조 생성물(2.5 g, 수율: 96%)을 얻었다. 상기 조 생성물을 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0522] ESI-MS m/z: 383 $[M+H]^+$.

[0523] **단계 6: 화합물 int_273-8 의 합성**



int_273-8

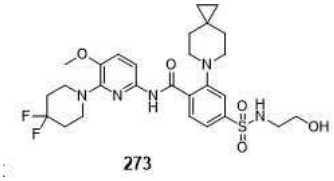
[0524]

[0525] **Int_273-7** (0.5 g, 1.3 mmol)를 DCM (15 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (888 mg, 7 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 교반 후 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다. 상기 아실 클로라이드를 테트라히드로푸란 (20 mL)에 용해시킨 후 **int_257-3** (318 mg, 1.3 mmol) 및 트리에틸아민 (1.3 g, 13 mmol) 을 얼음조 하에 천천히 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 혼합물을 반응을 위해 상온에서 1 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 수상층을 에틸 아세테이트(50 mL X 3)로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 목적 생성물(250 mg, 수율: 31%)을 얻었다.

[0526] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.77 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.66 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.52 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.39 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.06 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 1.70 (s, 4H), 0.36 (s, 4H).

[0527] ESI-MS m/z: 608 $[M+H]^+$.

[0528] **Step 7: 화합물 273 의 합성**



273

[0529]

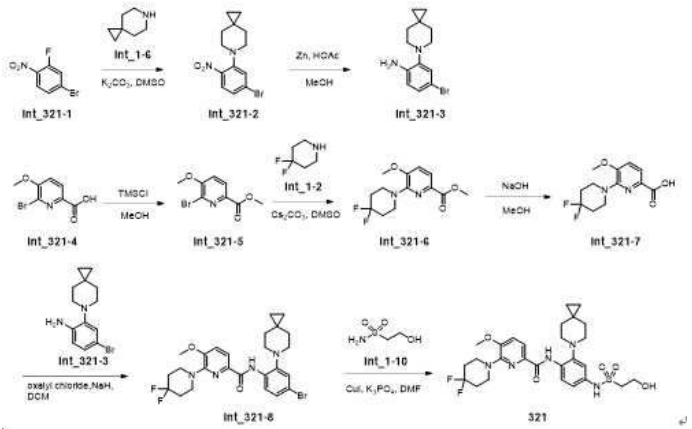
[0530] **Int_273-8** (230 mg, 0.38 mmol)을 메탄올 및 테트라히드로푸란 (5 mL/5 mL)의 혼합 용매에 용해시킨 후 소듐 보로하이드라이드 (43 mg, 1.1 mmol) 및 리튬 클로라이드 (48 mg, 1.1 mmol) 을 얼음조 하에 천천히 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 반응을 위해 상온에서 3 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 물(20 mL)로 희석 후, 수상층을 에틸 아세테이트(20 mL X 3)로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 목적 생성물(210 mg, 수율: 95%)을 얻었다.

[0531] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.75 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 2H),

7.67 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.03 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.81 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.05 (q, J = 11.2, 8.5 Hz, 4H), 1.70 (m, 4H), 0.36 (s, 4H).

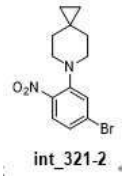
[0532] ESI-MS m/z: 580 $[M+H]^+$.

[0533] **실시예 19. 화합물 321 의 합성**



[0534]

[0535] **단계 1: 화합물 int_321-2 의 합성**

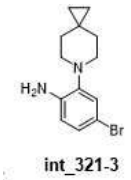


[0536]

[0537] **Int_321-1** (1 g, 4.55 mmol)을 DMF (20 mL)에 용해시킨 후 **int_1-6** (670 mg, 4.55 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (1.8 g, 13.64 mmol) 을 첨가하였다. 아르곤 분위기에서, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 혼합물을 반응을 위해 100℃에서 3 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 감압 농축 후 물 100 mL 를 첨가하였다. 상기 수상층을 에틸 아세테이트 (200 mL X 3)으로 추출한 후, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물(1.5 g, 수율: 100%)을 얻었다.

[0538] ESI-MS m/z: 311 $[M+H]^+$.

[0539] **단계 2: 화합물 int_321-3 의 합성**

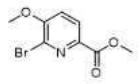


[0540]

[0541] **Int_321-2** (1.5 g, 4.82 mmol)를 메탄올 (50 mL)에 용해시킨 후 20 mL 의 아세트산을 첨가하였다. 상기 혼합물을 얼음조 하에서 10 분 교반 후, 아연 분말(1.5 g, 24.10 mmol)을 작은 배치로 첨가하였다. 상기 반응 용액을 상온으로 가열 후— LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 1 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 여과하여 여액을 얻은 후, 상기 여액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물에 물 100 mL 를 첨가 후, 수상층을 디클로로메탄(200 mL X 3)으로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다.(1 g, 수율: 77%).

[0542] ESI-MS m/z: 281 $[M+H]^+$.

[0543] **단계 3: 화합물 int_321-5 의 합성**

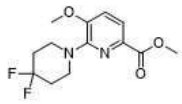


[0544] int_321-5

[0545] **Int_321-4** (5 g, 21.55 mmol)를 메탄올 (100 mL)에 현탁시킨 후 트리메틸클로로실란 (7 g, 64.65 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 용액을 상온에서 4 시간 인큐베이션한 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 서서히 정화시켰다(gradually clarified). 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물(5.2 g, 수율: 98%)을 얻었다.

[0546] ESI-MS m/z: 246 $[M+H]^+$.

[0547] **단계 4: 화합물 int_321-6 의 합성**

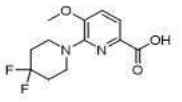


[0548] int_321-6

[0549] **Int_321-5** (5 g, 16.2 mmol)를 1,4-디옥산 (100 mL)에 용해시킨 후 세슘 카보네이트 (20 g, 63.4 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1.9 g, 2.11 mmol), 및 Xantphos (1.2 g, 2.11 mmol) 을 첨가하였다. 아르곤 분위기에서, 혼합물을 100℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 18 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 물(300 mL)로 희석 후, 수상층을 디클로로메탄(300 mL X 3)으로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 10:1)로 정제하여 목적 생성물(4.3 g, 수율: 71%)을 얻었다.

[0550] ESI-MS m/z: 287 $[M+H]^+$.

[0551] **단계 5: 화합물 int_321-7 의 합성**

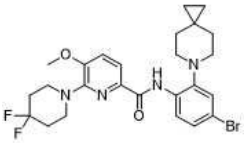


[0552] int_321-7

[0553] **Int_273-6** (4.3 g, 15.02 mmol)를 메탄올 (50 mL)에 용해시킨 후 NaOH (2 M, 20 mL)를 상온에서 교반하면서 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 반응을 위해 상온에서 4 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 여과하여 여액을 얻은 후, 상기 여액을 감압 농축하여 고체를 얻었다. 상기 수상층을 디클로로메탄(50 mL X 2)으로 추출한 후 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 얻었다 (2 g, 수율: 58%).

[0554] ESI-MS m/z: 273 $[M+H]^+$.

[0555] **단계 6: 화합물 int_321-8 의 합성**



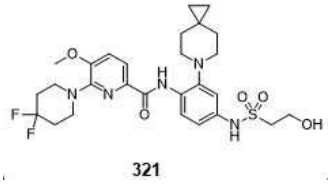
[0556] int_321-8

[0557] **Int_321-7** (2 g, 7.37 mmol)를 DCM (100 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (1.4 g, 11 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 교반 후 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다. **Int_321-3** (2.1 g, 7.37 mmol)를 테트라히드로푸란 (50 mL)에 용해시킨 후 소듐 하이드라이드 (2.9 g, 73.7 mmol, 60% 순도) 얼음조 하에 천천히 첨가하였다. 상기 반응용액을 반응을 위하여 상온에서 1 시간 인큐베이션한 후, 제조된 아실 클로라이드 생성물을 상기 반응용액에 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼

때까지 상기 반응 용액을 반응을 위해 40℃에서 5 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 물(100 mL)로 희석 후, 수상층을 디클로로메탄(100 mL X 3)으로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하여 목적 생성물(3.7 g, 수율: 95%)을 얻었다.

[0558] ESI-MS m/z: 535 $[M+H]^+$.

[0559] **Step 7: 화합물 321 의 합성**

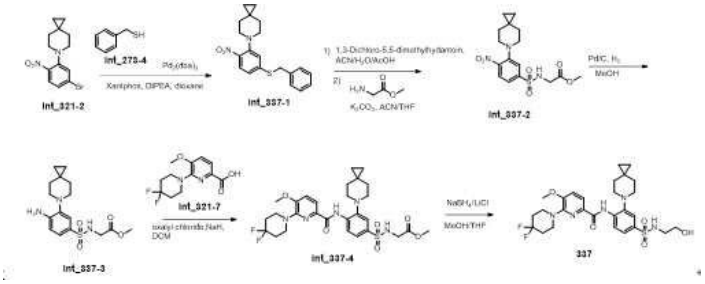
[0560] 

[0561] **Int_321-8** (500 mg, 0.94 mmol), *N*,*N*-디메틸글리신 (66 mg, 0.47 mmol), 요오드화구리 (89 mg, 0.47 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (596 mg, 2.8 mmol)을 DMF (20 mL)에 용해시켰다. **int_1-10** (266 mg, 1.87 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 마이크로웨이브를 사용하여 130℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 3.5 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(260 mg, 수율: 48%)를 얻었다.

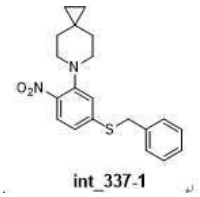
[0562] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.56 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 3.18 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.13 (tt, *J* = 13.7, 5.6 Hz, 4H), 1.52 (s, 4H), 0.33 (s, 4H).

[0563] ESI-MS m/z: 580 $[M+H]^+$.

[0564] **실시예 20. 화합물 337 의 합성**

[0565] 

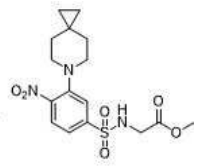
[0566] **단계 1: 화합물 int_337-1 의 합성**

[0567] 

[0568] **Int_321-2** (2 g, 6.43 mmol)를 디옥산 (30 mL)에 용해시킨 후 벤질머캅탄 (2.4 g, 19.28 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (300 mg, 0.33 mmol), Xantphos (300 mg, 0.54 mmol), 및 DIPEA (3.3 g, 25.72 mmol) 을 첨가하였다. 질소 분위기에서, 상기 혼합물을 100℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 물(100 mL)로 희석 후, 수상층을 에틸 아세테이트(100 mL X 3)로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 목적 생성물(1.7 g, 수율: 74.9%)을 얻었다.

[0569] ESI-MS m/z: 355 $[M+H]^+$.

[0570] **단계 2: 화합물 int_337-2 의 합성**

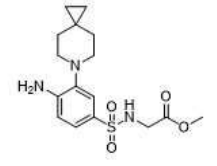


[0571] int_337-2

[0572] **Int_337-1** (360 mg, 1.02 mmol)를 아세토니트릴/물/아세트산아세토니트릴 (30 mL/1 mL/1 mL)의 혼합 용매에 용해시킨 후, 디클로로히단토인 (402 mg, 2.04 mmol)을 얼음조 하에 첨가하였다. 질소 분위기에서, 상기 LC-MS가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 혼합물을 반응을 위해 0℃에서 0.5 시간 교반하였다. 상기 반응 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 수상층을 에틸 아세테이트(50 mL X 3)로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 a mixed solution of 아세토니트릴 및 테트라히드로푸란 (30 mL/10 mL)의 혼합 용매에 용해시킨 후 글리신 메틸 에스테르 염산염 (1 g, 7.96 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (3.3 g, 24 mmol) 을 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 혼합물을 상온에서 1 시간 교반하였다. 상기 반응 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 수상층을 에틸 아세테이트(50 mL X 3)로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 목적 생성물(100 mg, 수율: 25.6%)을 얻었다.

[0573] ESI-MS m/z: 384 $[M+H]^+$.

[0574] **단계 3: 화합물 int_337-3 의 합성**

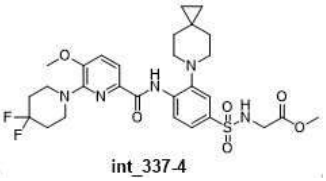


[0575] int_337-3

[0576] **Int_337-2** (100 mg, 0.261 mmol)를 메탄올 (10 mL)에 용해시킨 후 Pd/C (30 mg, 10% 순도) 및 아세트산 5 방울을 첨가하였다. 상기 반응 시스템을 수소로 3 회 퍼징하였다. 수소 분위기에서, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응 용액을 상온에서 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 여과 후, 여액을 감압 농축하여 조 생성물(90 mg, 수율: 97.8%)을 얻었다. 상기 조 생성물을 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0577] ESI-MS m/z: 354 $[M+H]^+$.

[0578] **단계 4: 화합물 int_337-4 의 합성**



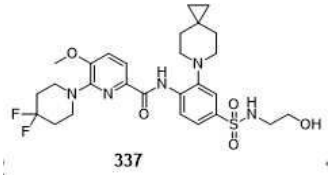
[0579] int_337-4

[0580] **Int_321-7** (220 mg, 0.809 mmol)를 DCM (10 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (1 g, 8 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 교반 후 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다. **Int_337-3** (140 mg, 0.396 mmol)를 테트라히드로푸란 (10 mL)에 용해시킨 후 소듐 하이드라이드 (56 mg, 1.4 mmol, 60% 순도)를 얼음조 하에 천천히 첨가하였다. 상기 반응용액을 반응을 위하여 상온에서 1 시간 인큐베이션한 후, 제조된 아실 클로라이드 생성물을 상기 반응용액에 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지, 반응을 위해 상기 반응 용액을 40℃에서 5 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 물(30 mL)로 희석하고, 수상층을 디클로로메탄(30 mL X 3)으로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물

(100 mg, 수율: 41.7%)을 얻었다.

[0581] ESI-MS m/z: 608 $[M+H]^+$.

[0582] **단계 5: 화합물 337 의 합성**

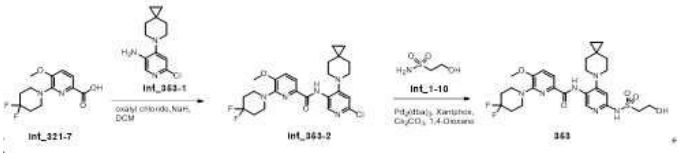
[0583] 

[0584] **Int_337-4** (100 mg, 0.165 mmol)를 메탄올 및 테트라히드로푸란 (5 mL/5 mL)의 혼합 용매에 용해시킨 후 소듐 보로하이드라이드 (38 mg, 1 mmol) 및 리튬 클로라이드 (42 mg, 1 mmol) 을 얼음조 하에 천천히 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 상기 반응 용액을 상온에서 3 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 물(20 mL)로 희석 후, 수상층을 에틸 아세테이트(20 mL X 3)로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 목적 생성물(82 mg, 수율: 85.8%)을 얻었다.

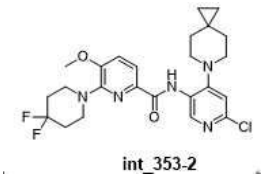
[0585] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.66 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.58 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H), 2.81 (dt, *J* = 37.8, 5.6 Hz, 6H), 2.15 (d, *J* = 7.6 Hz,4H), 1.55 (s, 4H), 0.35 (s, 4H).

[0586] ESI-MS m/z: 580 $[M+H]^+$.

[0587] **실시예 21. 화합물 353 의 합성**

[0588] 

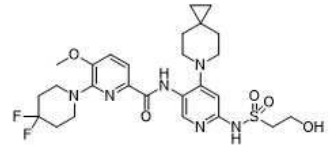
[0589] **단계 1: 화합물 int_353-2 의 합성**

[0590] 

[0591] **Int_321-7** (50 mg, 0.184 mmol)를 DCM (5 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (12 mg, 1 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 교반 후 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다. **Int_353-1** (44 mg, 0.185 mmol)를 테트라히드로푸란 (5 mL)에 용해시킨 후 소듐 하이드라이드 (50 mg, 1.25 mmol, 60% 순도)를 얼음조 하에 천천히 첨가하였다. 상기 반응용액을 반응을 위하여 상온에서 1 시간 인큐베이션한 후, 제조된 아실 클로라이드 생성물을 상기 반응용액에 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 상기 반응 용액을 상온에서 5 시간 인큐베이션하였다 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 물(10 mL)로 희석하고, 수상층을 디클로로메탄(10 mL X 3)으로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물(50 mg, 수율: 55%)을 얻었다.

[0592] ESI-MS m/z: 492 $[M+H]^+$.

[0593] **단계 2: 화합물 353 의 합성**



353

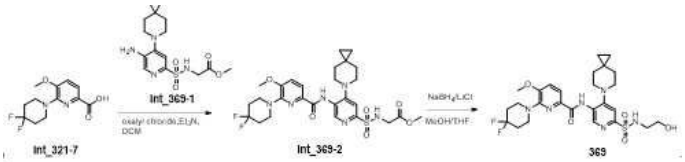
[0594]

[0595] **Int_353-2** (190 mg, 0.39 mmol), 세슘 카보네이트 (129.8 mg, 1.16 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (95 mg, 0.218 mmol), 및 Xantphos (95 mg, 0.346 mmol)를 1,4-디옥산 (10 mL)에 용해시켰다. **int_1-10** (97.2 mg, 0.78 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 110℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(56 mg, 수율: 27%)를 얻었다.

[0596] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.54 (d, *J* = 3.1 Hz, 4H), 3.09 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.78 (d, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.19-2.03 (m, 4H), 1.47 (s, 4H), 0.30 (s, 4H).

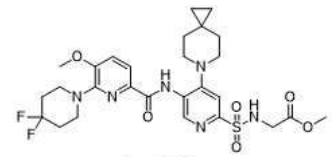
[0597] ESI-MS m/z: 581 $[M+H]^+$.

[0598] **실시예 22. 화합물 369 의 합성**



[0599]

[0600] **단계 1: 화합물 int_369-2 의 합성**



int_369-2

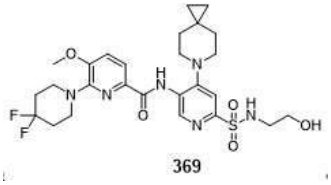
[0601]

[0602] **Int_321-7** (27 mg, 0.1 mmol)를 DCM (5 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (12 mg, 1 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 교반 후 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다. **Int_369-1** (37 mg, 0.1 mmol)를 테트라히드로푸란 (5 mL)에 용해시킨 후 트리에틸아민 (202 mg, 2 mmol) 및 상기 제조된 아실 클로라이드 생성물을 얼음조 하에 천천히 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 40℃에서 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 물(10 mL)로 희석하고, 수상층을 디클로로메탄(10 mL X 3)으로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물(2 mg, 수율: 3.3%)을 얻었다.

[0603] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.16 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.29 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.56 (d, *J* = 11.2 Hz, 6H), 3.31 (s, 2H), 2.99 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.21-1.95 (m, 4H), 1.53 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 0.34 (s, 4H).

[0604] ESI-MS m/z: 609 $[M+H]^+$.

[0605] **단계 2: 화합물 369 의 합성**

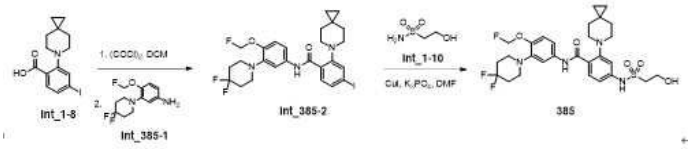
[0606] 

[0607] **Int_369-2** (70 mg, 0.115 mmol)를 메탄올 및 테트라히드로푸란 (5 mL/5 mL)의 혼합 용매에 용해시킨 후, 소듐 보로하이드라이드 (38 mg, 1 mmol) 및 리튬 클로라이드 (42 mg, 1 mmol)를 얼음조 하에 천천히 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 반응을 위해 상온에서 3 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 물(20 mL)로 희석 후, 수상층을 에틸 아세테이트(20 mL X 3)로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 목적 생성물(9 mg, 수율: 12.9%)을 얻었다.

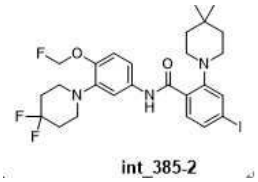
[0608] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.15 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 5.6 Hz,1H), 3.92 (s, 3H), 3.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.44-3.34 (m, 2H), 2.97 (dt, *J* = 26.4, 6.1 Hz, 6H), 2.27-2.04 (m, 4H), 1.53 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 0.34 (s, 4H).

[0609] ESI-MS m/z: 581 $[M+H]^+$.

[0610] **실시예 23. 화합물 385 의 합성**

[0611] 

[0612] **단계 1: 화합물 int_385-2 의 합성**

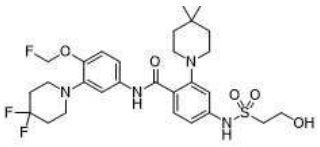
[0613] 

[0614] **Int_1-8** (150 mg, 0.42 mmol)을 DCM (50 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (507 mg, 4 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 교반 후 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다.

[0615] **Int_385-1** (70 mg, 0.28 mmol)을 테트라히드로푸란 (40 mL)에 용해시킨 후 질소 분위기에서, NaH (67 mg, 1.68 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 0.5 시간 교반 후, 앞서 제조한 아실 클로라이드를 상온에서 첨가하였다. 상기 반응 용액을 40℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 10 시간 교반하였다. 메탄올을 얼음조 하에 첨가하여 반응을 종결시킨 후, 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 8:1)로 정제하여 고체(140 mg, 수율: 87%)를 얻었다.

[0616] ESI-MS m/z: 600 $[M+H]^+$.

[0617] **단계 2: 화합물 385 의 합성**



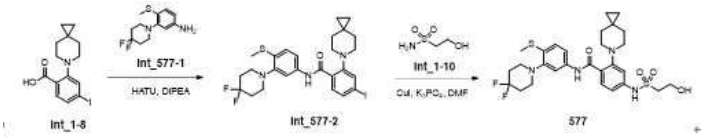
[0618] 385

[0619] **Int_385-2** (140 mg, 0.23 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*,*N*'-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민 (16 mg, 0.115 mmol), 요오드화구리 (22 mg, 0.115 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (146 mg, 0.69 mmol)를 DMF (5 mL)에 용해시켰다. **int_1-10** (58 mg, 0.46 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 90℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(77 mg, 수율: 56.2%)를 얻었다.

[0620] ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 12.45 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.13 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.37-3.29 (m, 2H), 3.23 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.14 (tt, *J* = 13.1, 5.4 Hz, 4H), 1.62 (s, 4H), 0.43 (s, 4H).

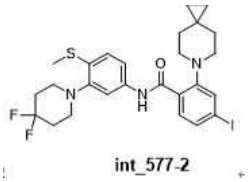
[0621] ESI-MS m/z: 597 $[M+H]^+$.

[0622] **실시예 24. 화합물 577 의 합성**



[0623]

[0624] **단계 1: 화합물 int_577-2 의 합성**

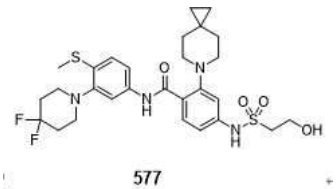


[0625] int_577-2

[0626] **Int_1-8** (138 mg, 0.387 mmol)를 DCM (50 mL)에 용해시킨 후 **int_577-1** (100 mg, 0.387 mmol), HATU (294 mg, 0.774 mmol), 및 DMF (10 mL) 상의 DIPEA (193.8 mg, 1.5 mmol)를 를 첨가하였다. 질소 분위기에서, 상기 반응 용액을 60℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 2 시간 교반하였다. 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(130 mg, 수율: 56%)를 얻었다.

[0627] ESI-MS m/z: 598 $[M+H]^+$.

[0628] **단계 2: 화합물 577 의 합성**



[0629] 577

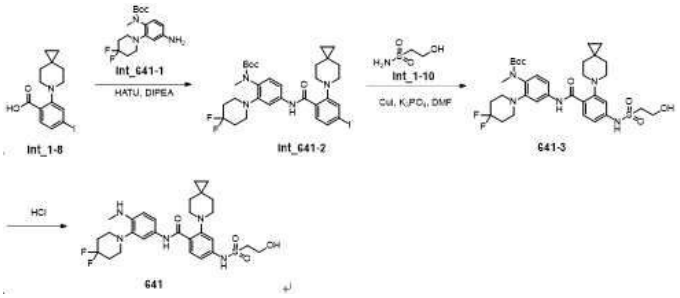
[0630] **Int_577-2** (130 mg, 0.217 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*,*N*'-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민 (9 mg, 0.065 mmol), 요오드화구리 (12 mg, 0.065 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (138 mg, 0.653 mmol)을 DMF (10 mL)에 용해시켰다. **int_1-10** (54 mg, 0.435 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 90℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 16 시간 인큐베이션하였다.

상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(80 mg, 수율: 62%)를 얻었다.

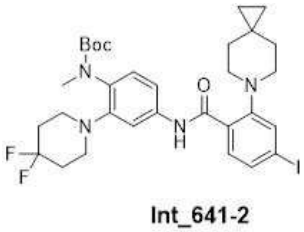
[0631] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.76 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 3.74 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.01 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.94 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.10 (dt, *J* = 14.3, 7.9 Hz, 4H), 1.53 (s, 4H), 0.34 (s, 4H).

[0632] ESI-MS m/z: 595 $[M+H]^+$.

[0633] **실시예 25. 화합물 641 의 합성**

[0634] 

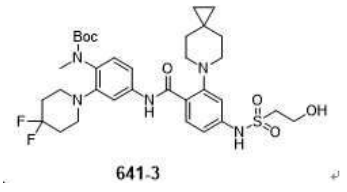
[0635] **단계 1: 화합물 int_641-2 의 합성**

[0636] 

[0637] **Int_1-8** (100 mg, 0.29 mmol)를 DCM (50 mL)에 용해시킨 후 DMF (8 mL) 상의 **int_641-1** (100 mg, 0.29 mmol), HATU (220 mg, 0.585 mmol), 및 DIPEA (193.8 mg, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 질소 분위기에서, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 상온에서 12 시간 교반하였다. 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(110 mg, 수율: 55.2%)를 얻었다.

[0638] ESI-MS m/z: 681 $[M+H]^+$.

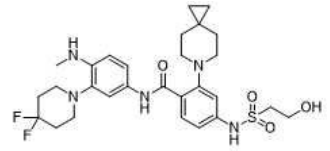
[0639] **단계 2: 화합물 641-3 의 합성**

[0640] 

[0641] **Int_641-2** (160 mg, 0.235 mmol), (1*S*,2*S*)-(+)-*N*,*N*'-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민 (17 mg, 0.117 mmol), 요오드화구리 (22 mg, 0.117 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (150 mg, 0.705 mmol)를 DMF (10 mL)에 용해시켰다. **int_1-10** (60 mg, 0.47 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 90℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(110 mg, 수율: 69.1%)를 얻었다.

[0642] ESI-MS m/z: 678 $[M+H]^+$.

[0643] **단계 3: 화합물 641 의 합성**



641

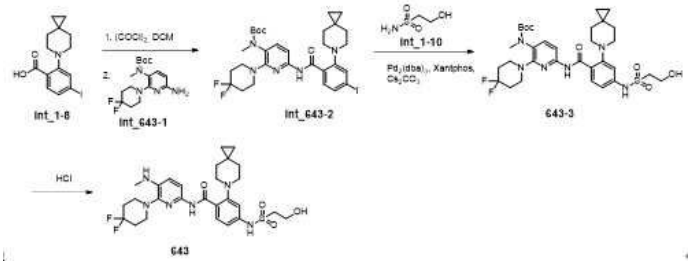
[0644]

[0645] **Int_641-3** (110 mg, 0.162 mmol)를 메탄올/염산 (4 N, 15 mL)에 용해시킨 후, LC-MS가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 반응을 위해 상온에서 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 회전 증발로 농축 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(60 mg, 수율: 64.5%)를 얻었다.

[0646] ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 12.26 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.30 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.07-2.98 (m, 8H), 2.87 (s, 3H), 2.12 (ddt, *J* = 16.7, 11.5, 5.6 Hz, 4H), 1.62 (s, 4H), 0.40 (s, 4H).

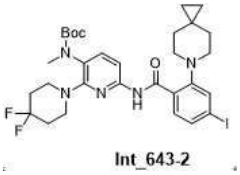
[0647] ESI-MS m/z: 578 $[M+H]^+$.

[0648] **실시예 26. 화합물 643 의 합성**



[0649]

[0650] **단계 1: 화합물 int_643-2 의 합성**



Int_643-2

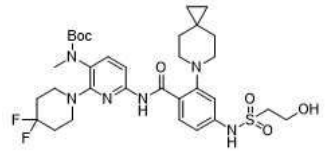
[0651]

[0652] **Int_1-8** (1.17 g, 3.3 mmol)를 DCM (50 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (1.9 g, 15 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 교반 후 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다.

[0653] **Int_643-1** (800 mg, 3.3 mmol)를 테트라히드로푸란 (50 mL)에 용해시킨 후 질소 분위기에서, 트리에틸아민 (666 mg, 6.6 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 0.5 시간 교반 후, 앞서 제조한 아실 클로라이드를 상온에서 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 상온에서 6 시간 교반하였다. 메탄올을 얼음조 하에 첨가하여 반응을 종결시킨 후, 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 7:1) 로 정제하여 고체(1.1 g, 수율: 57.8%)를 얻었다.

[0654] ESI-MS m/z: 682 $[M+H]^+$.

[0655] **단계 2: 화합물 643-3 의 합성**



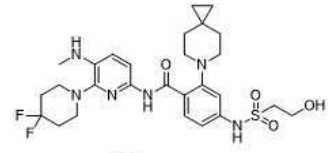
643-3

[0656]

[0657] **Int_643-2** (1.1 g, 1.89 mmol), 세슘 카보네이트 (921 mg, 2.83 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (35 mg, 0.037 mmol), 및 X-Phos (27 mg, 0.056 mmol)를 1,4-디옥산 (40 mL)에 용해시킨 후 **int_1-10** (473 mg, 3.78 mmol)를 첨가하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 90℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(550 mg, 수율: 50.45%)를 얻었다.

[0658] ESI-MS m/z: 679 $[M+H]^+$.

[0659] **단계 3: 화합물 643 의 합성**



643

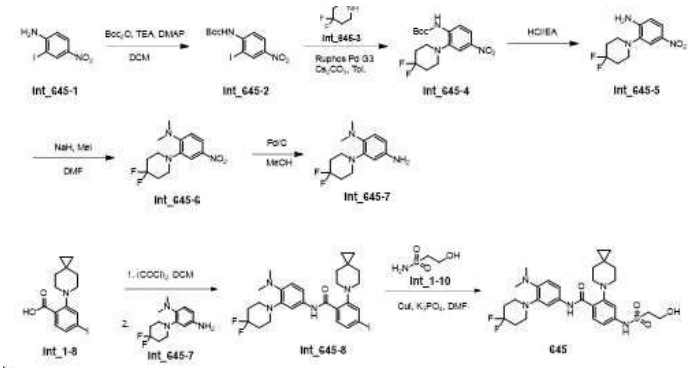
[0660]

[0661] **Int_643-3** (100 mg, 0.147 mmol)를 메탄올/염산 (4 N, 15 mL)에 용해시킨 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 반응을 위해 상온에서 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 회전 증발로 농축한 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(57 mg, 수율: 67%)를 얻었다.

[0662] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.87 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.98 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.73 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.94 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.71 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 2.16 (tt, *J* = 11.8, 5.2 Hz, 4H), 1.73 (s, 4H), 0.35 (s, 4H).

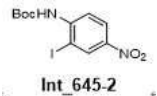
[0663] ESI-MS m/z: 579 $[M+H]^+$.

[0664] **실시예 27. 화합물 645 의 합성**



[0665]

[0666] **단계 1: 화합물 int_645-2 의 합성**



Int_645-2

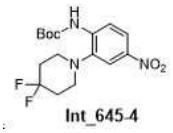
[0667]

[0668] **Int_645-1** (10.0 g, 37.8 mmol)를 DCM (20 mL)에 용해시킨 후 Boc_2O (8.27 g, 37.8 mmol, 8.70 mL), TEA (4.98 g, 49.2 mmol, 6.85 mL), 및 DMAP (231 mg, 1.89 mmol) 을 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지

상기 반응 용액을 반응을 위해 25℃에서 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 여과하여 여액을 얻은 후, 상기 여액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하여 목적 생성물(10 g, 수율: 68.6%)을 얻었다.

[0669] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.62 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 2.8, 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 1.54-1.46 (m, 9H).

[0670] **단계 2: 화합물 int_645-4 의 합성**

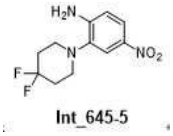
[0671] 

Int_645-4

[0672] **Int_645-2** (10.00 g, 27.4 mmol), **int_645-3** (6.65 g, 54.9 mmol), RuPhos Pd G3 (2.30 g, 2.75 mmol), 및 Cs_2CO_3 (26.8 g, 82.4 mmol)를 톨루엔(50 mL)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 질소로 3 회 퍼징 후 100℃로 가열하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 혼합물을 반응을 위해 2 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 여과하고, 여액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물에 물(300 mL)을 첨가하고, 수상층을 에틸 아세테이트(100 mL X 3)로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 3:1) 로 정제하여 목적 생성물(6 g, 수율: 44.6%)을 얻었다.

[0673] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.49 (s, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.97 (br t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.31-2.13 (m, 4H), 1.53-1.50 (m, 9H).

[0674] **단계 3: 화합물 int_645-5 의 합성**

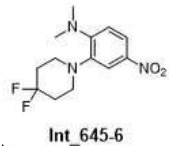
[0675] 

Int_645-5

[0676] **Int_645-4** (3.60 g, 10.1 mmol)를 DCM (20 mL) 및 HCl/EtOAc 용액 (4 M, 2.52 mL)에 용해시켰다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 반응을 위해 25℃에서 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 여과하여 여액을 얻었고, 상기 여액을 감압 농축하여 조 생성물(2.4 g, 수율: 81.1%)을 얻었다. 상기 조 생성물을 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0677] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.82 (dd, *J* = 2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.92 (br s, 4H), 2.28-2.11 (m, 4H).

[0678] **단계 4: 화합물 int_645-6 의 합성**

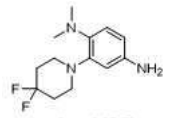
[0679] 

Int_645-6

[0680] **Int_645-5** (2.40 g, 8.17 mmol)를 DMF (20 mL)에 용해시킨 후 질소 분위기에서, NaH (1.63 g, 40.86 mmol, 60% purity, 5.00 *eq*) 및 MeI (5.80 g, 40.9 mmol, 2.54 mL, 5.00 *eq*)를 0℃에서 상기 반응 용액에 첨가하였다. 상기 첨가 후, 상기 반응 용액을 상온으로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 추가로 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액에 얼음물 30 mL를 넣은 후 0.5 시간 더 교반하였다. 이어서 물(300 mL)을 첨가 후 수상층을 에틸 아세테이트 (100 mL X 3)로 추출하였다. 유기상을 합친 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 후, 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 3:1)로 정제하여 목적 생성물(2 g, 수율: 83.7%)을 얻었다.

[0681] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.86 (dd, *J* = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.10 (br d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.99 (s, 6H), 2.26-2.09 (m, 4H).

[0682] **단계 5: 화합물 int_645-7 의 합성**

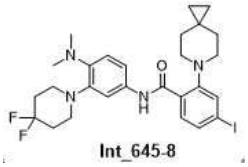


[0683] Int_645-7

[0684] **Int_645-6** (2.00 g, 7.01 mmol)를 메탄올 (20 mL)에 용해시킨 후 Pd/C (1.00 g, 7.01 mmol, 10% 순도)를 첨가하였다. 상기 반응 시스템을 수소로 3 회 퍼징하였다. 수소 분위기에서, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 반응을 위해 25℃에서 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 여과하고, 여액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄/메탄올 = 10:1)로 정제하여 고체(0.85 g, 수율: 46.6%)를 얻었다.

[0685] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 6.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 2.4, 8.3 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.12 (br s, 4H), 2.63 (s, 6H), 2.19-1.99 (m, 4H).

[0686] **단계 6: 화합물 int_645-8 의 합성**



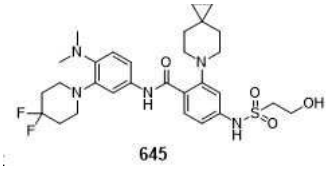
[0687] Int_645-8

[0688] **Int_1-8** (1.2 g, 3.36 mmol)를 DCM (50 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (888.4 mg, 7 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 교반 후 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다.

[0689] **Int_645-7** (760 mg, 3 mmol)를 테트라히드로푸란 (40 mL)에 용해시킨 후 질소 분위기에서, NaH (720 mg, 18 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 0.5 시간 교반 후, 앞서 제조한 아실 클로라이드를 상온에서 첨가하였다. 상기 반응 용액을 40℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 10 시간 교반하였다. 메탄올을 얼음조 하에 첨가하여 반응을 종결시킨 후 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 15:1)로 정제하여 고체(1.75 g, 수율: 98.3%)를 얻었다.

[0690] ESI-MS m/z: 595 $[M+H]^+$.

[0691] **Step 7: 화합물 645 의 합성**



[0692] 645

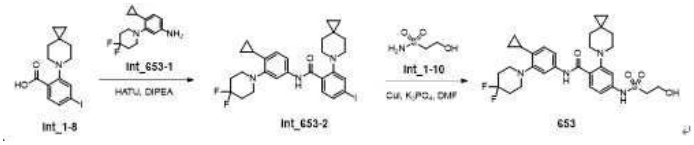
[0693] **Int_645-8** (1.75 g, 2.95 mmol), (1*S*,2*S*)-(+)-*N*,*N*'-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민 (210 mg, 1.475 mmol), 요오드화구리 (281 mg, 1.475 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (1.879 g, 8.85 mmol)를 DMF (50 mL)에 용해시켰다. **int_1-10** (553 mg, 4.42 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 90℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 3 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄/메탄올 = 100:1)로 정제하여 고체(580 mg, 수율: 33.2%)를 얻었다.

[0694] ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 12.36 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (s, 1H),

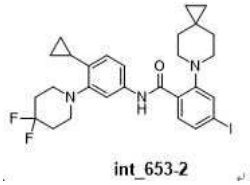
7.13 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.30 (dt, *J* = 12.2, 5.1 Hz, 6H), 3.06 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.82 (s, 6H), 2.12 (d, *J* = 15.2 Hz, 4H), 1.65 (s, 4H), 0.41 (s, 4H).

[0695] ESI-MS m/z: 592 $[M+H]^+$.

[0696] **실시예 28. 화합물 653 의 합성**

[0697] 

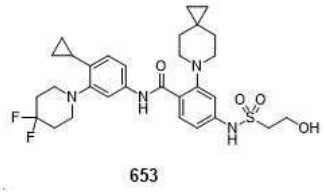
[0698] **단계 1: 화합물 int_653-2 의 합성**

[0699] 

[0700] **Int_1-8** (140 mg, 0.396 mmol)를 DCM (50 mL)에 용해시킨 후 **int_653-1** (100 mg, 0.396 mmol), HATU (300 mg, 0.792 mmol), 및 DIPEA (206.8 mg, 1.6 mmol) in DMF (8 mL) 을 첨가하였다. 질소 분위기에서, LC-MS가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 상온에서 12 시간 교반하였다. 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(90 mg, 수율: 38.4%)를 얻었다.

[0701] ESI-MS m/z: 592 $[M+H]^+$.

[0702] **단계 2: 화합물 653 의 합성**

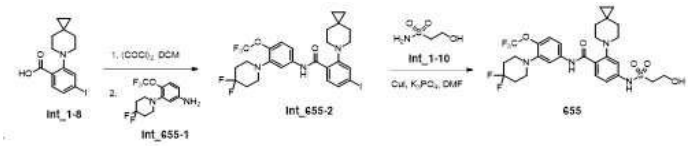
[0703] 

[0704] **Int_653-2** (90 mg, 0.152 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*,*N*'-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민 (11 mg, 0.076 mmol), 요오드화구리 (14 mg, 0.076 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (96 mg, 0.456 mmol)를 DMF (8 mL)에 용해시켰다. **int_1-10** (38 mg, 0.304 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 90℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(25 mg, 수율: 55%)를 얻었다.

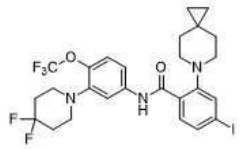
[0705] ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 12.40 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.32 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.19 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H), 3.06 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H), 2.70 (s, 1H), 2.16 (dd, *J* = 18.3, 10.7 Hz, 4H), 1.62 (s, 4H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.71 (dd, *J* = 5.6, 1.8 Hz, 2H), 0.41 (s, 4H).

[0706] ESI-MS m/z: 589 $[M+H]^+$.

[0707] **실시예 29. 화합물 655 의 합성**

[0708] 

[0709] **단계 1: 화합물 int_655-2 의 합성**

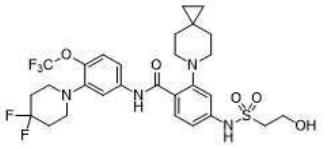
[0710] 
int_655-2

[0711] **Int_1-8** (216.8 mg, 0.607 mmol)를 DCM (50 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (761.4 mg, 6 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 교반 후 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다.

[0712] **Int_655-1** (150 mg, 0.507 mmol)를 테트라히드로푸란 (5 mL)에 용해시킨 후 질소 분위기에서, NaH (300 mg, 7.5 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 0.5 시간 교반 후, 앞서 제조한 아실 클로라이드를 상온에서 첨가하였다. 반응 용액을 40℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 10 시간 교반하였다. 메탄올을 얼음조 하에 첨가하여 반응을 종결시킨 후 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(320 mg, 수율: 99%)를 얻었다.

[0713] ESI-MS m/z: 636 $[M+H]^+$.

[0714] **단계 2: 화합물 655 의 합성**

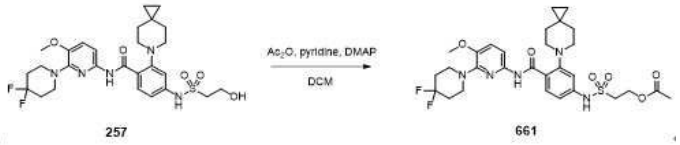
[0715] 
655

[0716] **Int_655-2** (350 mg, 0.55 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*,*N*'-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민 (39 mg, 0.27 mmol), 요오드화구리 (53 mg, 0.28 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (351 mg, 1.66 mmol)를 DMF (7 mL)에 용해시켰다. **int_1-10** (138 mg, 1.1 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 90℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(250 mg, 수율: 72%)를 얻었다.

[0717] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.78 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 3.74 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.13 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.95 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.09 (p, *J* = 8.1 Hz, 4H), 1.52 (s, 4H), 0.33 (s, 4H).

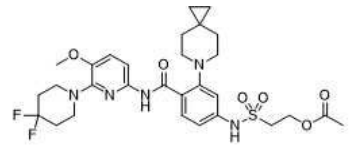
[0718] ESI-MS m/z: 633 $[M+H]^+$.

[0719] **실시예 30. 화합물 661 의 합성**

[0720] 

257 661

[0721] **단계 1: 화합물 661 의 합성**



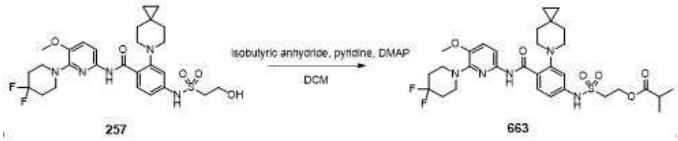
[0722] 661

[0723] **257** (1 g, 1.7 mmol)을 디클로로메탄 (20 mL)에 용해시킨 후 아세트산 무수물 (176 mg, 1.7 mmol), 피리딘 (273 mg, 3.5 mmol), 및 DMAP (11 mg, 0.09 mmol) 을 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 혼합물을 반응을 위해 상온에서 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 여과하여 여액을 얻은 후, 상기 여액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 목적 생성물(0.7 g, 수율: 70%)을 얻었다.

[0724] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.81 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.49 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.94 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.05 (dt, *J* = 16.4, 6.8 Hz, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.71 (m, 4H), 0.35 (s, 4H).

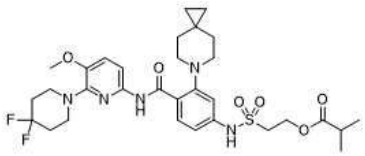
[0725] ESI-MS m/z: 622 $[M+H]^+$.

[0726] **실시예 31. 화합물 663 의 합성**



[0727] 257 663

[0728] **단계 1: 화합물 663 의 합성**



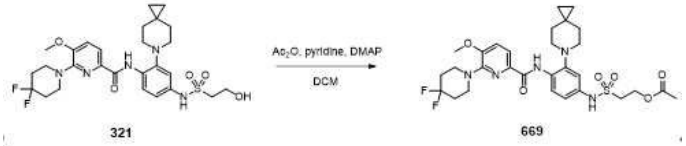
[0729] 663

[0730] **257** (1 g, 1.7 mmol)를 디클로로메탄 (20 mL)에 용해시킨 후 이소부티르산 무수물 (273 mg, 1.72 mmol), 피리딘 (273 mg, 3.5 mmol), 및 DMAP (11 mg, 0.09 mmol) 을 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 혼합물을 반응을 위해 상온에서 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 여과하여 여액을 얻은 후, 상기 여액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 목적 생성물(1.05 g, 수율: 93.7%)을 얻었다.

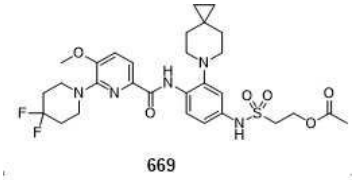
[0731] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.50 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.94 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.38 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.07 (q, *J* = 9.6, 6.0 Hz, 4H), 1.73 (m, 4H), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 0.35 (s, 4H).

[0732] ESI-MS m/z: 650 $[M+H]^+$.

[0733] **실시예 32. 화합물 669 의 합성**

[0734] 

[0735] **단계 1: 화합물 669 의 합성**

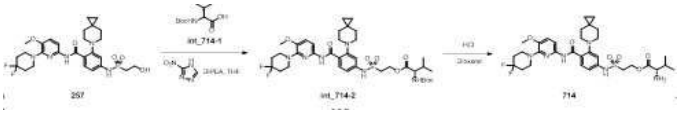
[0736] 

[0737] **321** (455 mg, 0.784 mmol)를 디클로로메탄 (14 mL)에 용해시킨 후 아세트산 무수물 (80 mg, 0.784 mmol), 피리딘 (125 mg, 1.58 mmol), 및 DMAP (5.2 mg, 0.04 mmol) 을 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 혼합물을 반응을 위해 상온에서 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 여과하여 여액을 얻은 후, 상기 여액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 목적 생성물(233 mg, 수율: 48%)을 얻었다.

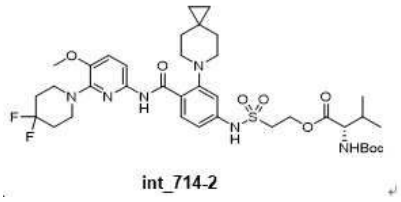
[0738] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (s, 4H), 3.41 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.79 (d, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.12 (d, *J* = 15.3 Hz, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.53 (s, 4H), 0.33 (s, 4H).

[0739] ESI-MS m/z: 622 $[M+H]^+$.

[0740] **실시예 33. 화합물 714 의 합성**

[0741] 

[0742] **단계 1: 화합물 int_714-2 의 합성**

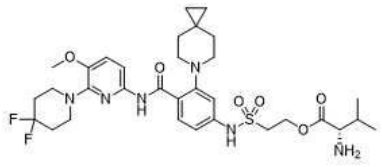
[0743] 

[0744] **257** (1 g, 1.73 mmol)를 테트라히드로푸란 (20 mL)에 용해시킨 후 **int_714-1** (1.87 g, 8.63 mmol), BOPCl (1.10 g, 4.31 mmol), 3-니트로-4*H*-1,2,4-트리아졸 (491.94 mg, 4.31 mmol), 및 DIPEA (1.11 g, 8.63 mmol, 1.50 mL) 을 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 혼합물을 반응을 위해 상온에서 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 여과하여 여액을 얻은 후, 상기 여액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 에틸 아세테이트/메탄올 = 1:1)로 정제하여 목적 생성물 (1.16 g, 수율: 86.3%)을 얻었다.

[0745] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H), 2.95 (s, 4H), 2.20-1.94 (m, 4H), 1.89-1.82 (m, 5H), 1.33 (s, 9H), 0.74 (dd, *J* = 6.8, 4.7 Hz, 5H), 0.35 (s, 4H).

[0746] ESI-MS m/z: 779 $[M+H]^+$.

[0747] **단계 2: 화합물 714 의 합성**



714

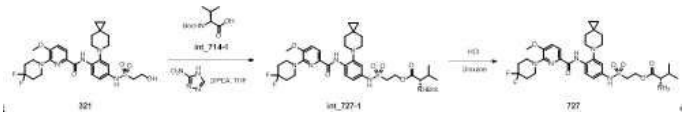
[0748]

[0749] **Int_714-2** (1.16 g, 1.49 mmol)를 HCl/디옥산 용액 (4 M, 11.6 mL)에 용해시킨 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 혼합물을 반응을 위해 상온에서 1 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻은 후, 포화 $NaHCO_3$ 용액(15 mL)을 상기 조 생성물에 첨가하여 pH 를 7 내지 8 로 조정하였다. 수상층을 디클로로메탄 (20 mL X 2)으로 추출 후, 유기층을 합하여 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과 후 감압 증류하여 목적 생성물(300 mg, 수율: 29.6%)을 얻었다.

[0750] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.81 (s, 1H), δ 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.54-3.41 (m, 4H), 3.05 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.97 (br s, 4H), 2.15-2.02 (m, 4H), 1.93-1.52 (m, 5H), δ 0.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.37 (s, 4H).

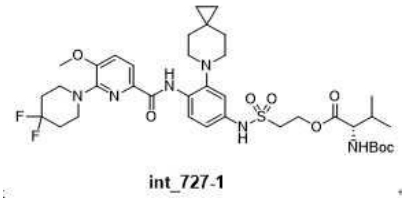
[0751] ESI-MS m/z: 679 $[M+H]^+$.

[0752] **실시예 34. 화합물 727 의 합성**



[0753]

[0754] **단계 1: 화합물 int_727-1 의 합성**



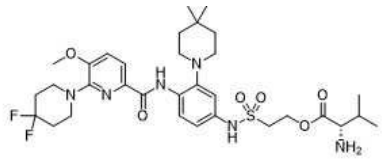
int_727-1

[0755]

[0756] **321** (1.3 g, 2.25 mmol)를 테트라히드로푸란 (100 mL)에 용해시킨 후 **int_714-1** (2.4 g, 11.22 mmol), BOPCl (1.4 g, 5.61 mmol), 3-니트로-4*H*-1,2,4-트리아졸 (640 mg, 5.61 mmol), 및 DIPEA (646.25 mg, 5 mmol) 을 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 혼합물을 반응을 위해 상온에서 4 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 여과하여 여액을 얻은 후, 상기 여액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 5:1 to 1:1)로 정제하여 목적 생성물(1.1 g, 수율: 62.9%)을 얻었다.

[0757] ESI-MS m/z: 779 $[M+H]^+$.

[0758] **단계 2: 화합물 727 의 합성**



727

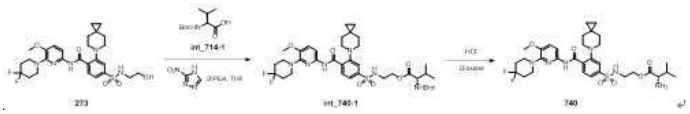
[0759]

[0760] **Int_727-1** (550 mg, 0.71 mmol)를 HCl/디옥산 용액 (4 M, 11 mL)에 용해시킨 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 혼합물을 반응을 위해 상온에서 1 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻은 후, 포화 $NaHCO_3$ 용액(15 mL)을 상기 조 생성물에 첨가하여 pH 를 7 내지 8 로 조정하였다. 수상층을 디클로로메탄(6 mL X 3)으로 추출 후, 유기층을 합하여 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과 후 감압 증류하여 목적 생성물을 얻었다. 상기 생성물을 prep-HPLC(컬럼: Phenomenex C18 250 X 50 mm X 10 μm; 이동상: [물(암모니아 히드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 43%-73%, 8 min) 로 추가 정제하여prep-HPLC 목적 생성물(291 mg, 수율: 58.8%)을 얻었다.

[0761] ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.44-10.34 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.06-6.96 (m, 1H), 4.35 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.65-3.54 (m, 4H), 3.07 (br d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.82 (br t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.22-2.10 (m, 4H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.67-1.42 (m, 4H), 0.88-0.73 (m, 6H), 0.35 (s, 4H).

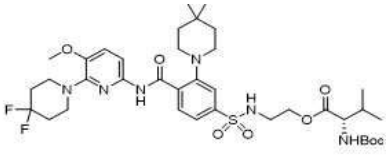
[0762] ESI-MS m/z: 679 $[M+H]^+$.

[0763] **실시예 35. 화합물 740 의 합성**



[0764]

[0765] **단계 1: 화합물 int_740-1 의 합성**



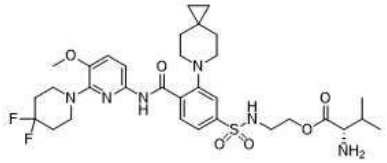
int_740-1

[0766]

[0767] **273** (1.3 g, 2.25 mmol)를 테트라히드로푸란 (100 mL)에 용해시킨 후 **int_714-1** (2.4 g, 11.22 mmol), BOPCl (1.4 g, 5.61 mmol), 3-니트로-4*H*-1,2,4-트리아졸 (640 mg, 5.61 mmol), 및 DIPEA (646.25 mg, 5 mmol) 을 첨가하였다. LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 혼합물을 반응을 위해 상온에서 4 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 여과하여 여액을 얻은 후, 상기 여액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물(1 g, 수율: 65.8%)을 얻었다.

[0768] ESI-MS m/z: 779 $[M+H]^+$.

[0769] **단계 2: 화합물 740 의 합성**



740

[0770]

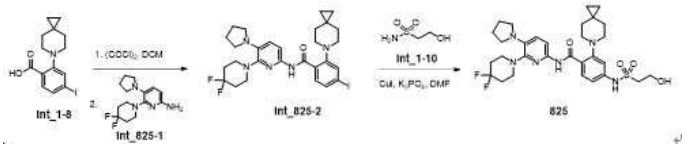
[0771] **Int_740-1** (800 mg, 1.03 mmol)를 HCl/디옥산 용액 (4 M, 11 mL)에 용해시킨 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타

낼 때까지 상기 혼합물을 반응을 위해 상온에서 1 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻은 후, 포화 $NaHCO_3$ 용액(8 mL)을 상기 조 생성물에 첨가하여 pH 를 7 내지 8 로 조정하였다. 수상층을 디클로로메탄(6 mL X 3)으로 추출 후, 유기층을 합하여 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과 후 감압 증류하여 목적 생성물(310 mg, 수율: 44.3%)을 얻었다.

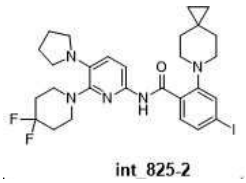
[0772] ^{1}H NMR: (400 MHz, Chloroform-d) δ 12.53 (s, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 4.21-4.10 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.52-3.35 (m, 4H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.12-2.10 (m, 4H), 1.90-1.71 (m, 1H), 1.75-1.42 (m, 4H), 0.75-0.85 (m, 6H), 0.34 (s, 4H).

[0773] ESI-MS m/z: 679 $[M+H]^+$.

[0774] **실시예 36. 화합물 825 의 합성**

[0775] 

[0776] **단계 1: 화합물 int_825-2 의 합성**

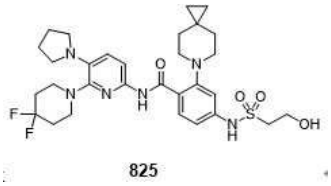
[0777] 

[0778] **Int_1-8** (95 mg, 0.266 mmol)를 DCM (50 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (380 mg, 3 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 교반 후 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다.

[0779] **Int_825-1** (75 mg, 0.266 mmol)를 테트라히드로푸란 (6 mL)에 용해시킨 후 질소 분위기에서, NaH (100 mg, 2.5 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 0.5 시간 교반 후, 앞서 제조한 아실 클로라이드를 상온에서 첨가하였다. 상기 반응 용액을 40℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 10 시간 교반하였다. 메탄올을 얼음조 하에 첨가하여 반응을 종결시킨 후 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 10:1)로 정제하여 고체(59 mg, 수율: 35.7%)를 얻었다.

[0780] ESI-MS m/z: 622 $[M+H]^+$.

[0781] **단계 2: 화합물 825 의 합성**

[0782] 

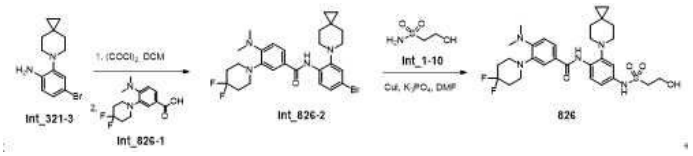
[0783] **Int_825-2** (59 mg, 0.095 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*,*N*'-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민 (7 mg, 0.047 mmol), 요오드화구리 (10 mg, 0.047 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (60 mg, 0.285 mmol)를 DMF (5 mL)에 용해시켰다. **int_1-10** (24 mg, 0.189 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 90℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(7 mg, 수율: 12.1%)를 얻었다.

[0784] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.84 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31-

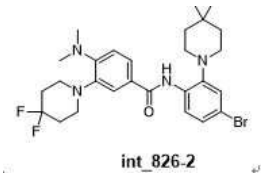
7.14 (m, 2H), 7.07 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.73 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.31 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.06 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H), 2.95 (d, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.10 (tt, *J* = 13.1, 5.5 Hz, 4H), 1.93-1.50 (m, 8H), 0.36 (s, 4H).

[0785] ESI-MS m/z: 619 $[M+H]^+$.

[0786] **실시예 37. 화합물 826 의 합성**

[0787] 

[0788] **단계 1: 화합물 int_826-2 의 합성**

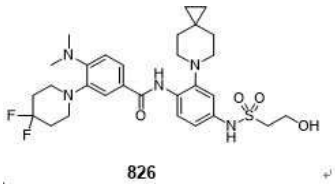
[0789] 

[0790] **Int_321-3** (187.6 mg, 0.605 mmol)를 DCM (10 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (760 mg, 6 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 교반 후 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다.

[0791] **Int_826-1** (170 mg, 0.605 mmol)를 테트라히드로푸란 (10 mL)에 용해시킨 후 질소 분위기에서, NaH (170 mg, 4.25 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 0.5 시간 교반 후, 앞서 제조한 아실 클로라이드를 상온에서 첨가하였다. 상기 반응 용액을 40℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 10 시간 교반하였다. 메탄올을 얼음조 하에 첨가하여 반응을 종결시킨 후 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 10:1)로 정제하여 고체(190 mg, 수율: 58.1%)를 얻었다.

[0792] ESI-MS m/z: 547 $[M+H]^+$.

[0793] **단계 2: 화합물 826 의 합성**

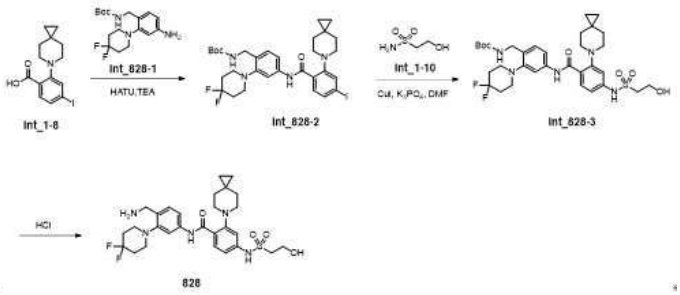
[0794] 

[0795] **Int_826-2** (190 mg, 0.345 mmol), *N*,*N*-디메틸글리신 (25 mg, 0.173 mmol), 요오드화구리 (33 mg, 0.173 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (219 mg, 1.035 mmol)를 DMF (4 mL)에 용해시켰다. **int_1-10** (65 mg, 0.518 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 130℃로 가열 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 3 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(51 mg, 수율: 25%)를 얻었다.

[0796] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.36 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.72 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.18 (q, *J* = 7.0 Hz, 6H), 2.88 (s, 6H), 2.82 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.21-2.10 (m, 4H), 1.51 (s, 4H), 0.34 (s, 4H).

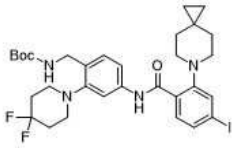
[0797] ESI-MS m/z: 592 $[M+H]^+$.

[0798] **실시예 38. 화합물 828 의 합성**



[0799]

[0800] **단계 1: 화합물 int_828-2 의 합성**

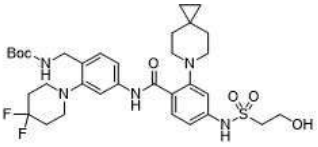


[0801] int_828-2

[0802] **Int_1-8** (356 mg, 1 mmol)를 DCM (50 mL)에 용해시킨 후 **int_828-1** (340 mg, 1 mmol), HATU (760 mg, 2 mmol), 및 TEA (304 mg, 3 mmol) in DMF (8 mL) 을 첨가하였다. 질소 분위기에서, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 상온에서 12 시간 교반하였다. 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(500 mg, 수율: 83.6%)를 얻었다.

[0803] ESI-MS m/z: 681 $[M+H]^+$.

[0804] **단계 2: 화합물 int_828-3 의 합성**

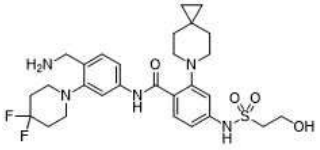


[0805] int_828-3

[0806] **Int_828-2** (200 mg, 0.29 mmol), (1*S*,2*S*)-(+)-*N*,*N*'-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민 (20 mg, 0.145 mmol), 요오드화구리 (30 mg, 0.145 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (180 mg, 0.87 mmol)를 DMF (8 mL)에 용해시켰다. **int_1-10** (60 mg, 0.47 mmol)를 첨가하기 전에 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 반응 용액을 90℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(140 mg, 수율: 70.3 %)를 얻었다.

[0807] ESI-MS m/z: 678 $[M+H]^+$.

[0808] **단계 3: 화합물 828 의 합성**



[0809] 828

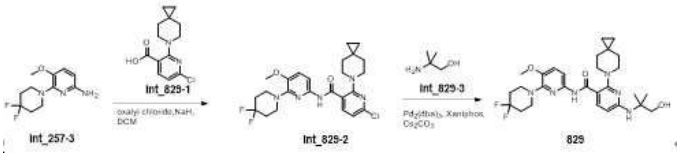
[0810] **Int_828-3** (80 mg, 0.118 mmol)를 메탄올/염산(4 N, 10 mL)에 용해시킨 후 LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 상기 반응 용액을 반응을 위해 상온에서 12 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응 용액을 회전 증발로 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(50 mg, 수율: 73.5%)를 얻었다.

[0811] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.10 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.48

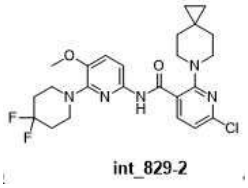
(dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.71 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.94 (dt, J = 11.8, 5.5 Hz, 8H), 2.19-2.07 (m, 4H), 1.54 (s, 4H), 0.34 (s, 4H).

[0812] ESI-MS m/z: 578 $[M+H]^+$.

[0813] **실시예 39. 화합물 829 의 합성**

[0814] 

[0815] **단계 1: 화합물 int_829-2 의 합성**

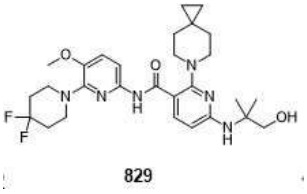
[0816] 

[0817] **Int_257-3** (100 mg, 0.374 mmol)를 DCM (10 mL)에 용해시킨 후 옥살릴 클로라이드 (380 mg, 3 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 2 시간 교반 후 감압 농축하여 용매를 제거하여 아실 클로라이드 생성물을 얻었다.

[0818] **Int_829-1** (100 mg, 0.411 mmol)를 테트라히드로푸란 (10 mL)에 용해시킨 후 질소 분위기에서, NaH (80 mg, 2 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 상기 반응액을 상온에서 0.5 시간 교반 후, 앞서 제조한 아실 클로라이드를 상온에서 첨가하였다. 상기 반응 용액을 40℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 10 시간 교반하였다. 메탄올을 얼음조 하에 첨가하여 반응을 종결시킨 후 상기 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, n-헥산/에틸 아세테이트 = 6:1)로 정제하여 고체(90 mg, 수율: 44.5%)를 얻었다.

[0819] ESI-MS m/z: 492 $[M+H]^+$.

[0820] **단계 2: 화합물 829 의 합성**

[0821] 

[0822] **Int_829-2** (90 mg, 0.183 mmol), **int_829-3** (33 mg, 0.366 mmol), 세슘 카보네이트 (90 mg, 0.274 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (17 mg, 0.0183 mmol), 및 XantPhos (10 mg, 0.0183 mmol)를 1,4-디옥산 (8 mL)에 용해시킨 후 상기 혼합물을 아르곤으로 3 회 퍼징하였다. 아르곤 분위기에서, 상기 반응 용액을 95℃로 가열 후, LC-MS 가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응을 위해 16 시간 인큐베이션하였다. 상기 반응액을 상온으로 식힌 후 회전증발 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체(50 mg, 수율: 50.5%)를 얻었다.

[0823] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.82 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (d, J = 5.8 Hz, 4H), 3.12 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.05 (tt, J = 13.7, 5.4 Hz, 4H), 1.64 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 1.22 (s, 6H), 0.33 (s, 4H).

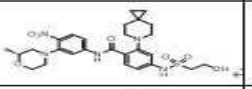
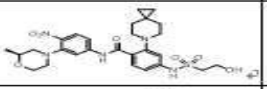
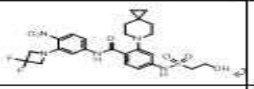
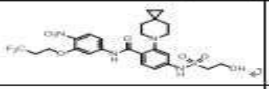
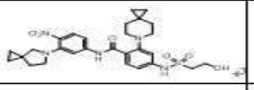
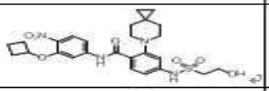
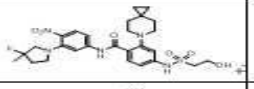
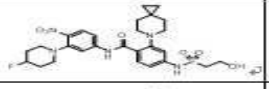
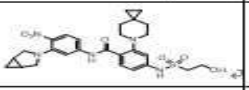
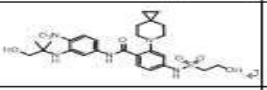
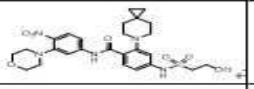
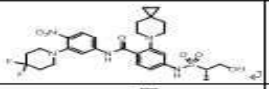
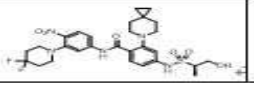
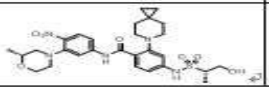
[0824] ESI-MS m/z: 545 $[M+H]^+$.

[0825] **표 1 에 개시된** 목적 **화합물들 5, 8-64, 66-96, 98-128, 130-160, 162-256, 264-272, 274-320, 322-336, 338-**

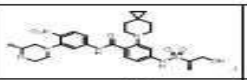
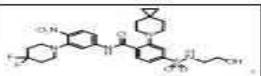
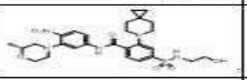
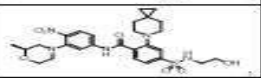
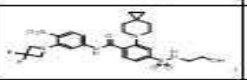
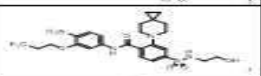
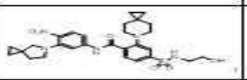
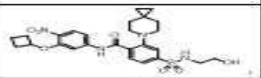
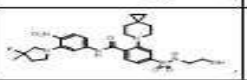
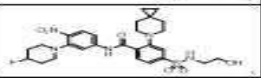
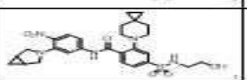
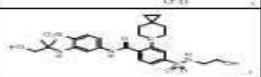
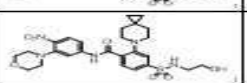
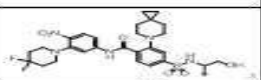
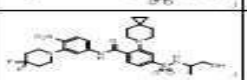
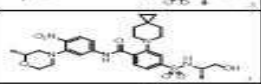
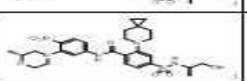
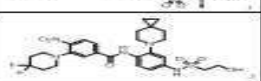
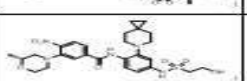
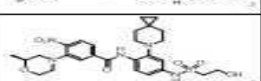
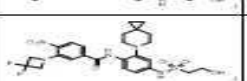
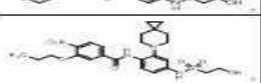
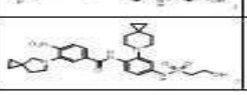
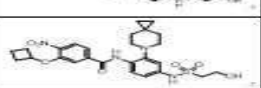
352, 354-368, 370-384, 386-576, 578-640, 642, 644, 646-652, 654, 656-660, 662, 664-668, 670-713, 715-726, 728-739, 741-824, 827, 및 830-837 을으 다양한 출발 물질을 사용하여 위의 합성 방법을 사용하여 얻었다.

표 1

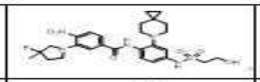
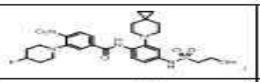
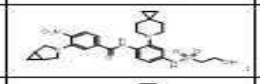
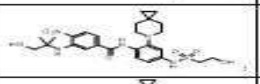
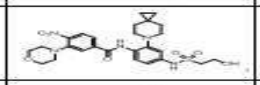
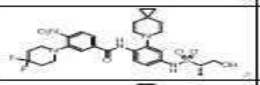
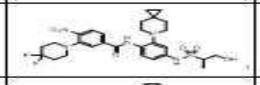
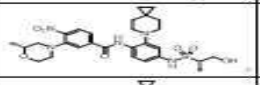
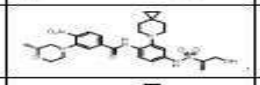
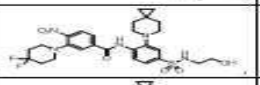
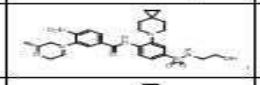
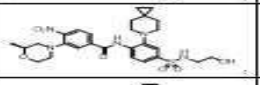
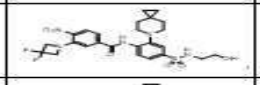
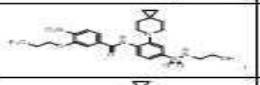
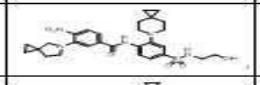
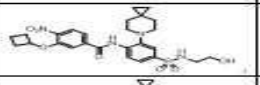
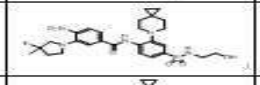
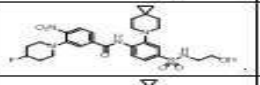
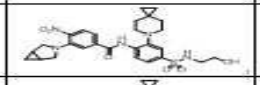
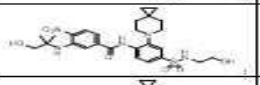
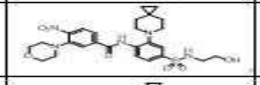
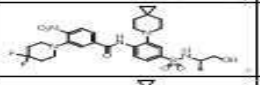
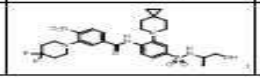
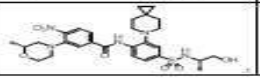
[0826]

화합물	화합물 구조	MS (M+H)+	화합물	화합물 구조	MS (M+H)+
2		574	3		574
4		586	5		587
6		570	7		545
8		576	9		576
10		556	11		562
12		560	13		608
14		608	15		588

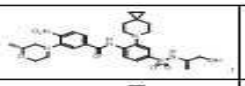
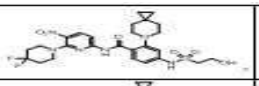
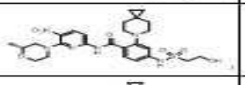
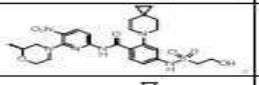
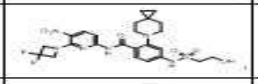
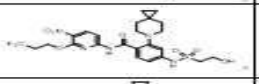
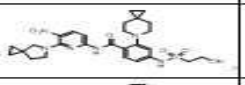
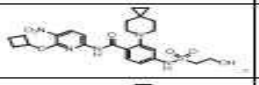
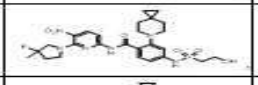
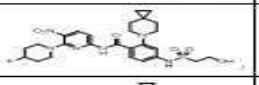
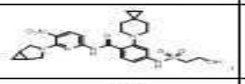
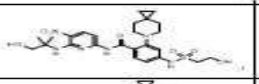
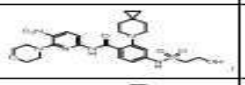
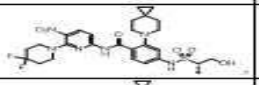
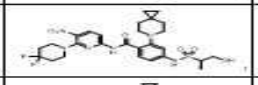
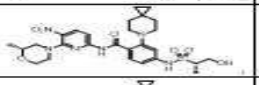
[0827]

16		588	17		594
18		574	19		574
20		566	21		587
22		570	23		545
24		576	25		576
26		556	27		562
28		560	29		608
30		608	31		588
32		588	33		594
34		574	35		574
36		566	37		587
38		570	39		545

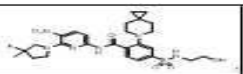
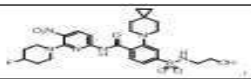
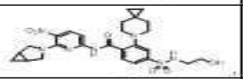
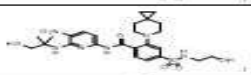
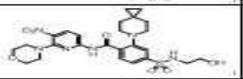
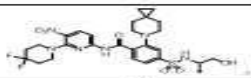
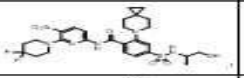
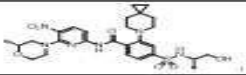
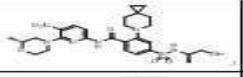
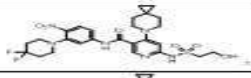
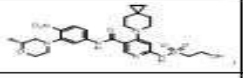
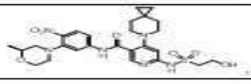
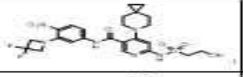
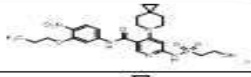
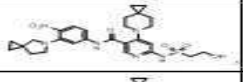
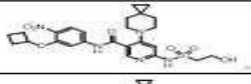
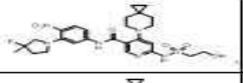
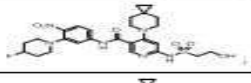
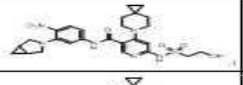
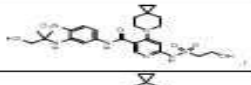
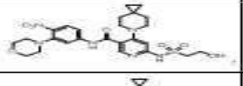
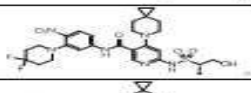
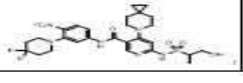
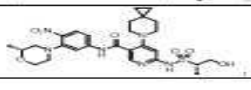
[0828]

40		576	41		576
42		556	43		562
44		560	45		608
46		608	47		588
48		588	49		594
50		574	51		574
52		566	53		587
54		570	55		545
56		576	57		576
58		556	59		562
60		560	61		608
62		608	63		588

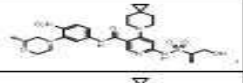
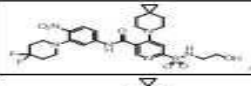
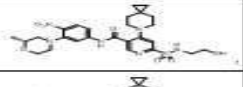
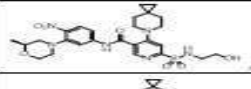
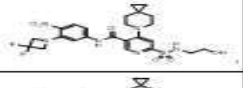
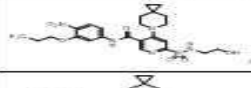
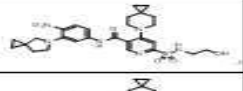
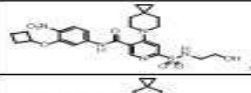
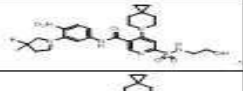
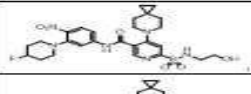
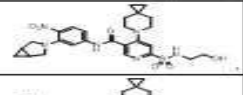
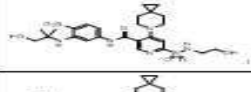
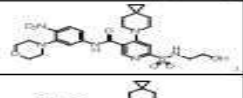
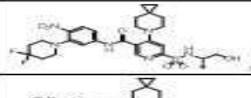
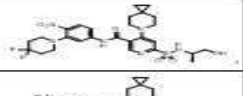
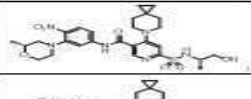
[0829]

64		588	65		595
66		575	67		575
68		567	69		588
70		571	71		546
72		577	73		577
74		557	75		563
76		561	77		609
78		609	79		589
80		589	81		595
82		575	83		575
84		567	85		588
86		571	87		546

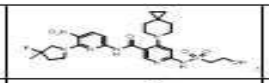
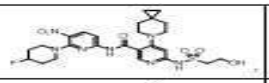
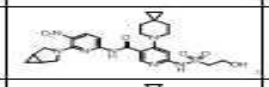
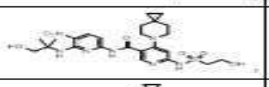
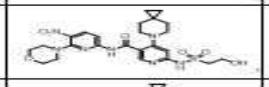
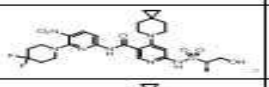
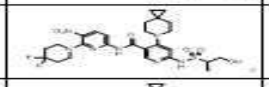
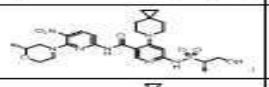
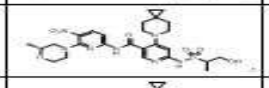
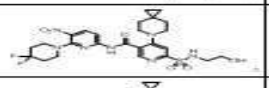
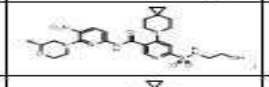
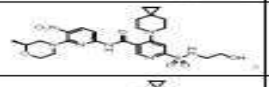
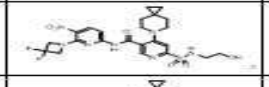
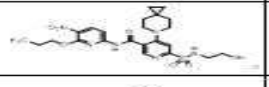
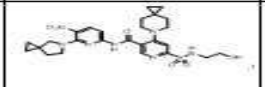
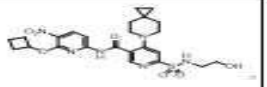
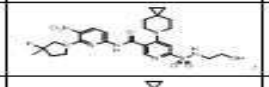
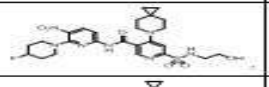
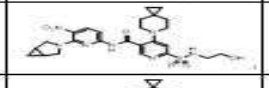
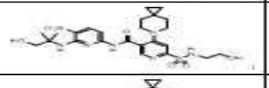
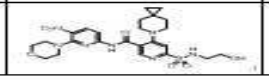
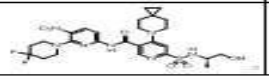
[0830]

88		577	89		577
90		557	91		563
92		561	93		609
94		609	95		589
96		589	97		595
98		575	99		575
100		567	101		588
102		571	103		546
104		577	105		577
106		557	107		563
108		561	109		609
110		609	111		589

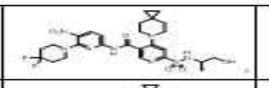
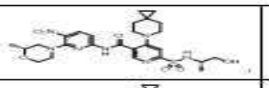
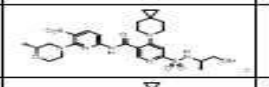
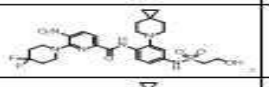
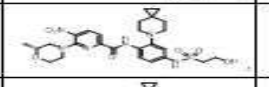
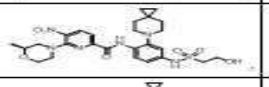
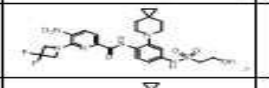
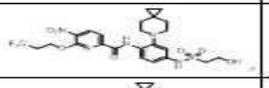
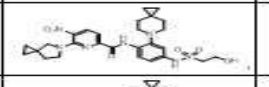
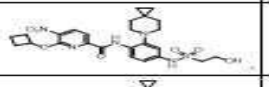
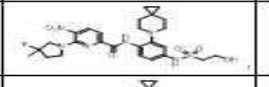
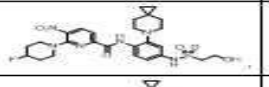
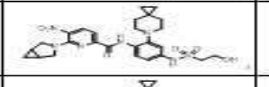
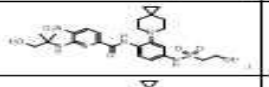
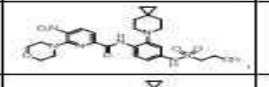
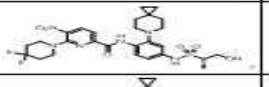
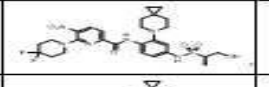
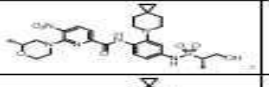
[0831]

112		589	113		595
114		575	115		575
116		567	117		588
118		571	119		546
120		577	121		577
122		557	123		563
124		561	125		609
126		609	127		589
128		589	129		596
130		576	131		576
132		568	133		589
134		572	135		547

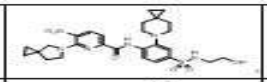
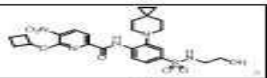
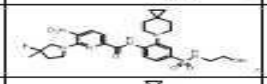
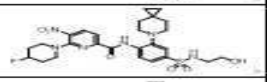
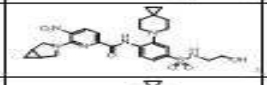
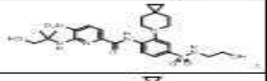
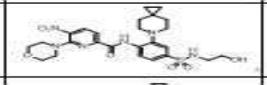
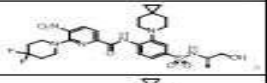
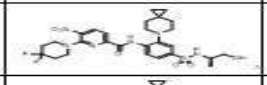
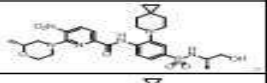
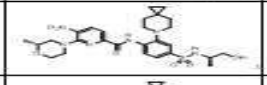
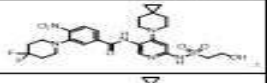
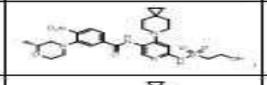
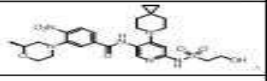
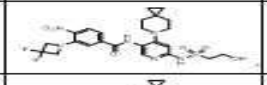
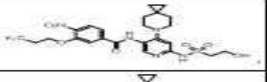
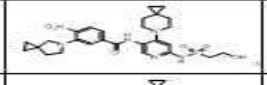
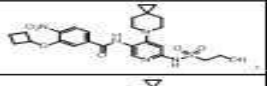
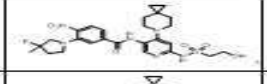
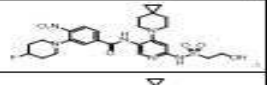
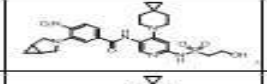
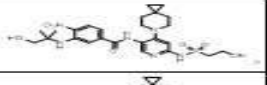
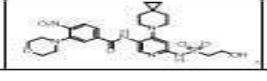
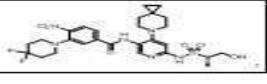
[0832]

136		578	137		578
138		558	139		564
140		562	141		610
142		610	143		590
144		590	145		596
146		576	147		576
148		568	149		589
150		572	151		547
152		578	153		578
154		558	155		564
156		562	157		610

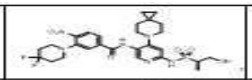
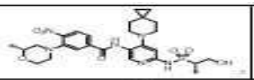
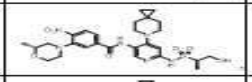
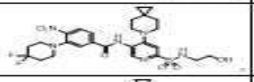
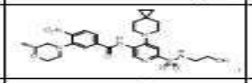
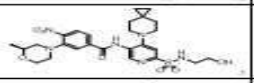
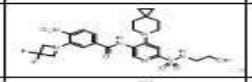
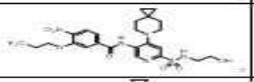
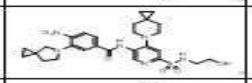
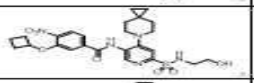
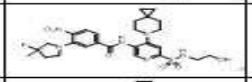
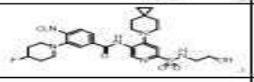
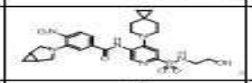
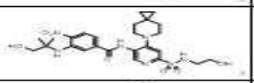
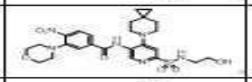
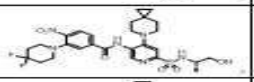
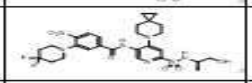
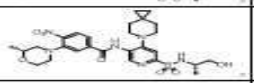
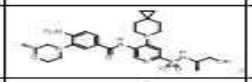
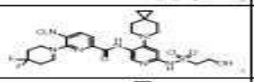
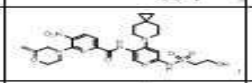
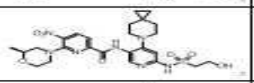
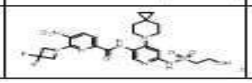
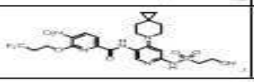
[0833]

158		610	159		590
160		590	161		595
162		575	163		575
164		567	165		588
166		571	167		546
168		577	169		577
170		557	171		563
172		561	173		609
174		609	175		589
176		589	177		595
178		575	179		575
180		567	181		588

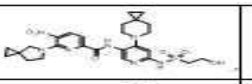
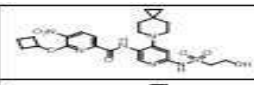
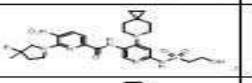
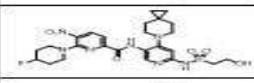
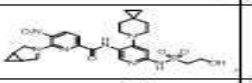
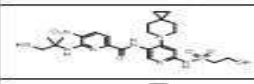
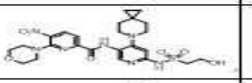
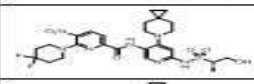
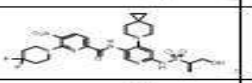
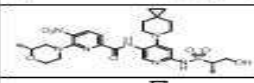
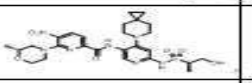
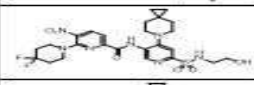
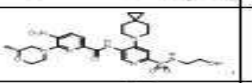
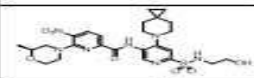
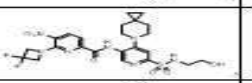
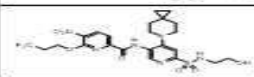
[0834]

182		571	183		546
184		577	185		577
186		557	187		563
188		561	189		609
190		609	191		589
192		589	193		595
194		575	195		575
196		567	197		588
198		571	199		546
200		577	201		577
202		557	203		563
204		561	205		609

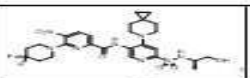
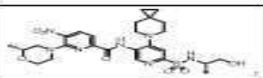
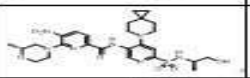
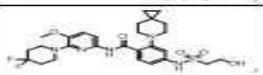
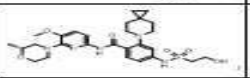
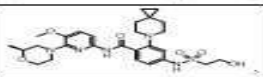
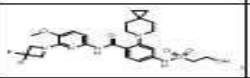
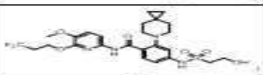
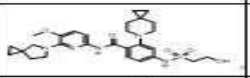
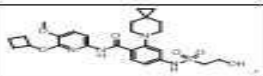
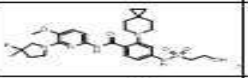
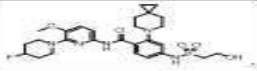
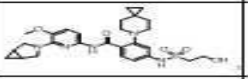
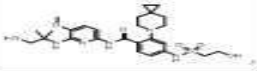
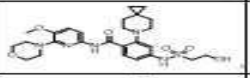
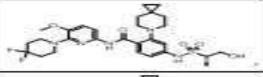
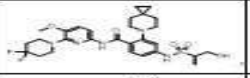
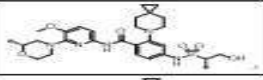
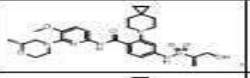
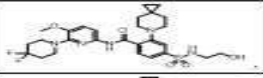
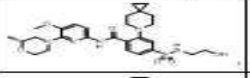
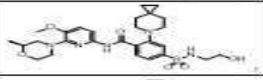
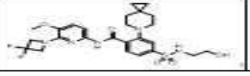
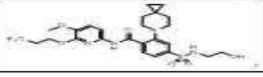
[0835]

206		609	207		589
208		589	209		595
210		575	211		575
212		567	213		588
214		571	215		546
216		577	217		577
218		557	219		563
220		561	221		609
222		609	223		589
224		589	225		596
226		576	227		576
228		568	229		589

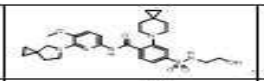
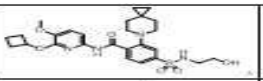
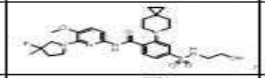
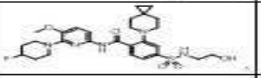
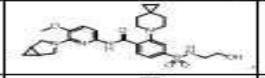
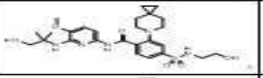
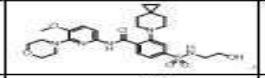
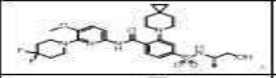
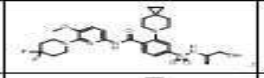
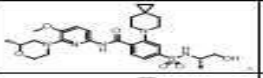
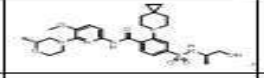
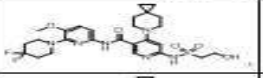
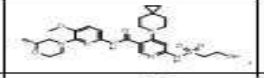
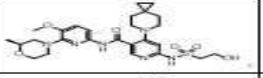
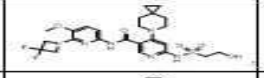
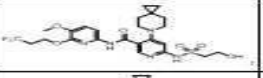
[0836]

230		572	231		547
232		578	233		578
234		558	235		564
236		562	237		610
238		610	239		590
240		590	241		596
242		576	243		576
244		568	245		589
246		572	247		547
248		578	249		578
250		558	251		564
252		562	253		610

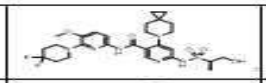
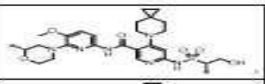
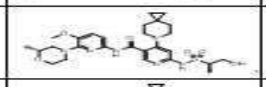
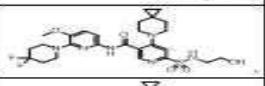
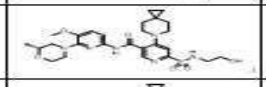
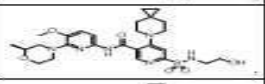
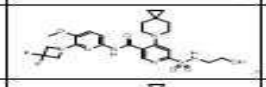
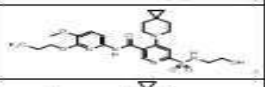
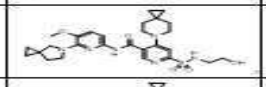
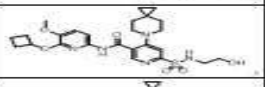
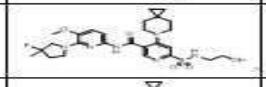
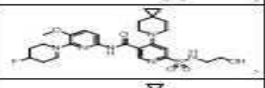
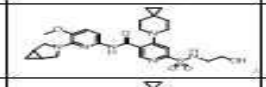
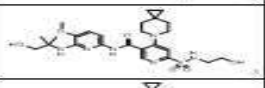
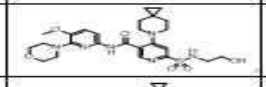
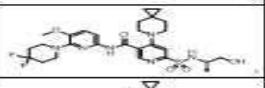
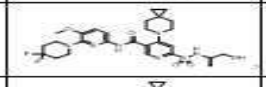
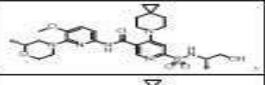
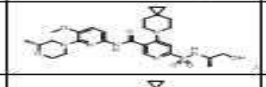
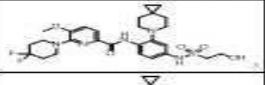
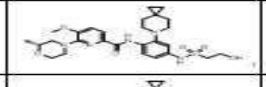
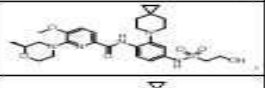
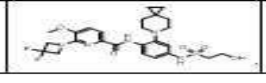
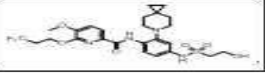
[0837]

254		610	255		590
256		590	257		580
258		560	259		560
260		552	261		573
262		556	263		531
264		562	265		562
266		542	267		548
268		546	269		594
270		594	271		574
272		574	273		580
274		560	275		560
276		552	277		572

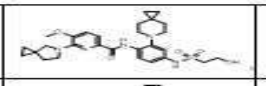
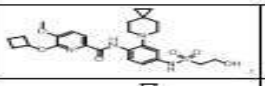
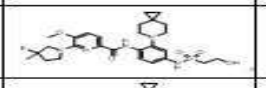
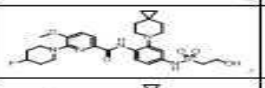
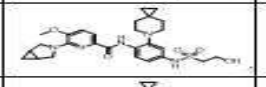
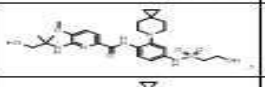
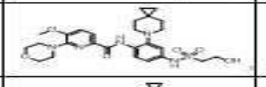
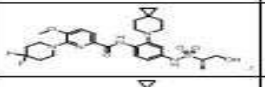
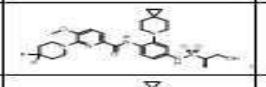
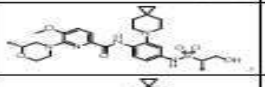
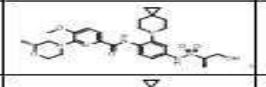
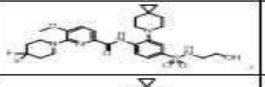
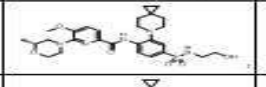
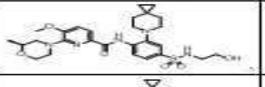
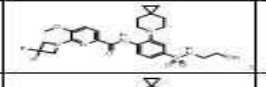
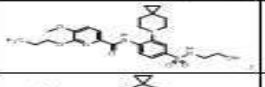
[0838]

278		556	279		531
280		562	281		562
282		542	283		548
284		546	285		594
286		594	287		574
288		574	289		581
290		561	291		561
292		553	293		574
294		557	295		532
296		563	297		563
298		543	299		549
300		547	301		595

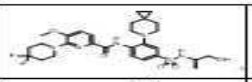
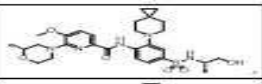
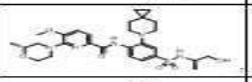
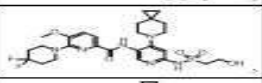
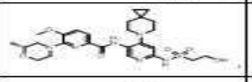
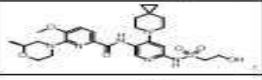
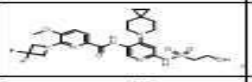
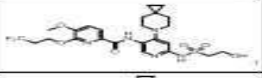
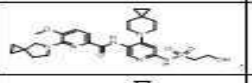
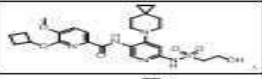
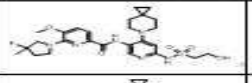
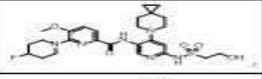
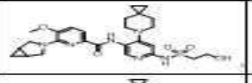
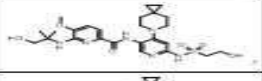
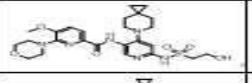
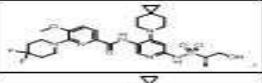
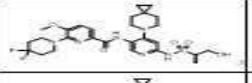
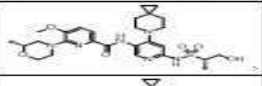
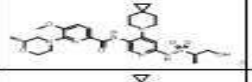
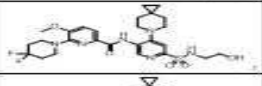
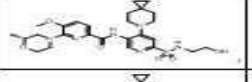
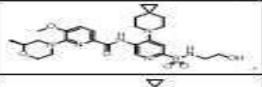
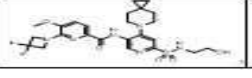
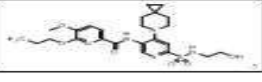
[0839]

302		595	303		575
304		575	305		581
306		561	307		561
308		553	309		574
310		557	311		532
312		563	313		563
314		543	315		549
316		547	317		595
318		595	319		575
320		575	321		580
322		560	323		560
324		552	325		573

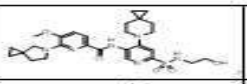
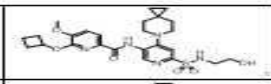
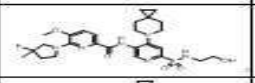
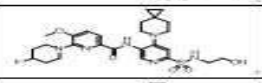
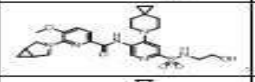
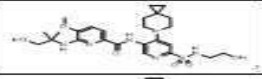
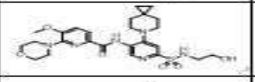
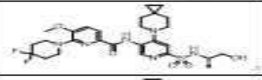
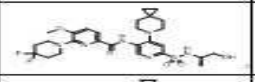
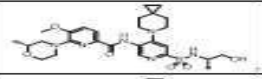
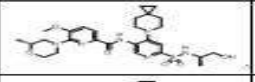
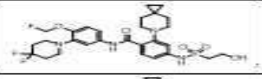
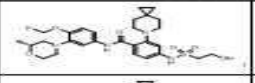
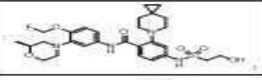
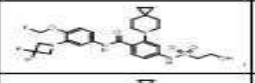
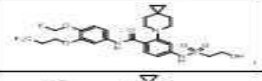
[0840]

326		556	327		531
328		562	329		562
330		542	331		548
332		546	333		594
334		594	335		574
336		574	337		580
338		560	339		560
340		552	341		573
342		556	343		531
344		562	345		562
346		542	347		548
348		546	349		594

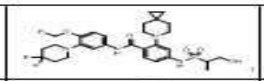
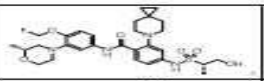
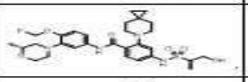
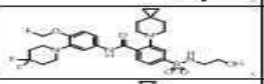
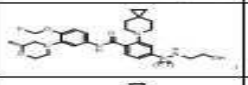
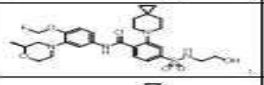
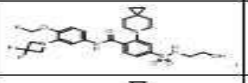
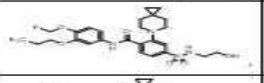
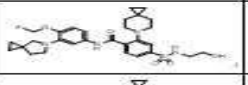
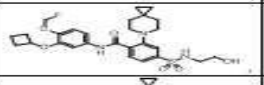
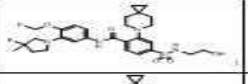
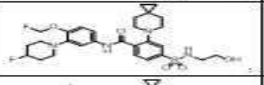
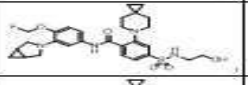
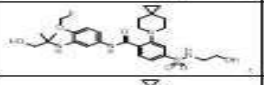
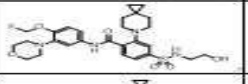
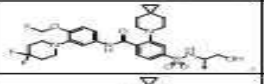
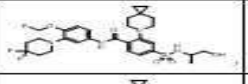
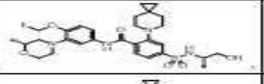
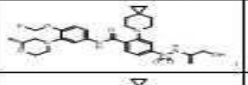
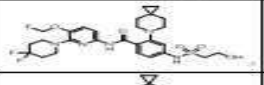
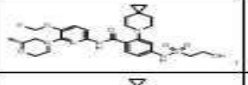
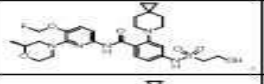
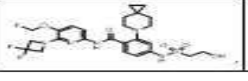
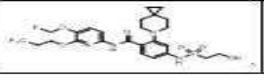
[0841]

350		594	351		574
352		574	353		581
354		561	355		561
356		553	357		574
358		557	359		532
360		563	361		563
362		543	363		549
364		547	365		595
366		595	367		575
368		575	369		581
370		561	371		561
372		553	373		574

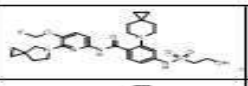
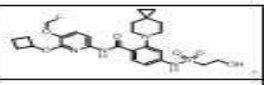
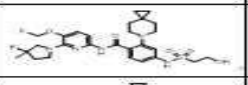
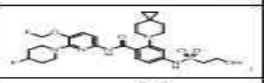
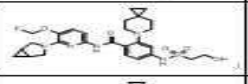
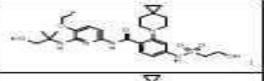
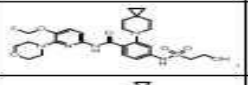
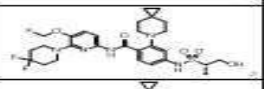
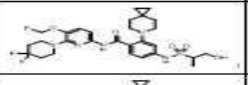
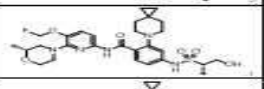
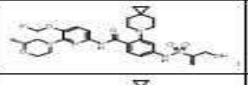
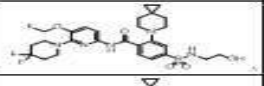
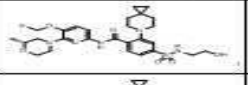
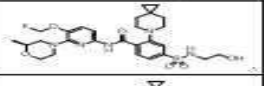
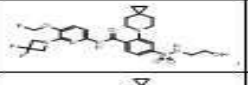
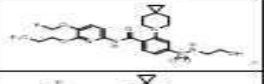
[0842]

374		557	375		532
376		563	377		563
378		543	379		549
380		547	381		595
382		595	383		575
384		575	385		597
386		577	387		577
388		569	389		590
390		573	391		548
392		579	393		579
394		559	395		565
396		563	397		611

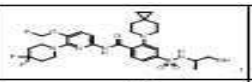
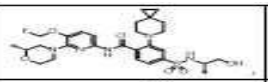
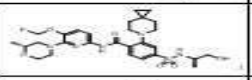
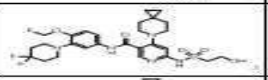
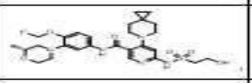
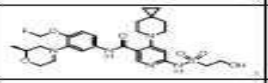
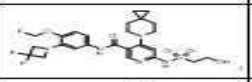
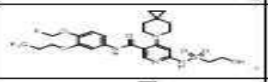
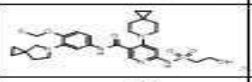
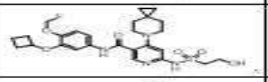
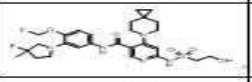
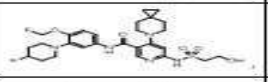
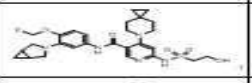
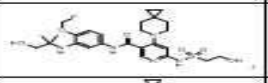
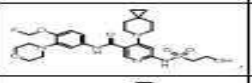
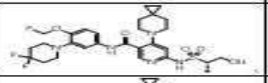
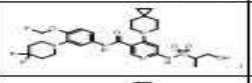
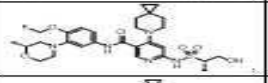
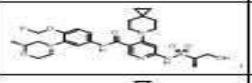
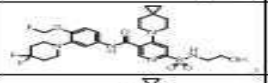
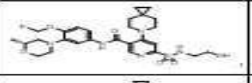
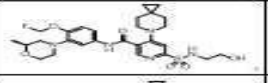
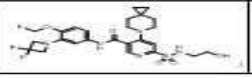
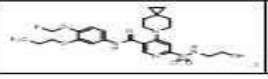
[0843]

398		611	399		591
400		591	401		597
402		577	403		577
404		569	405		590
406		573	407		548
408		579	409		579
410		559	411		565
412		563	413		611
414		611	415		591
416		591	417		598
418		578	419		578
420		570	421		591

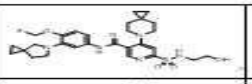
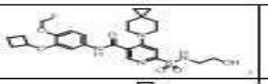
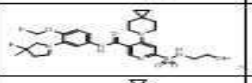
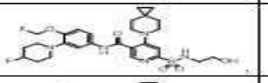
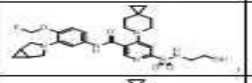
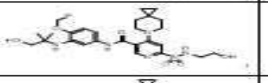
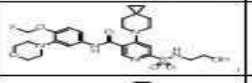
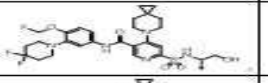
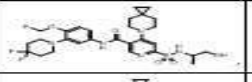
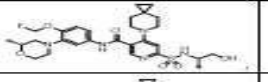
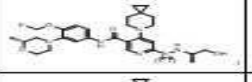
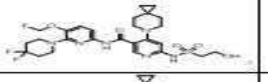
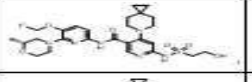
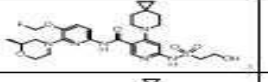
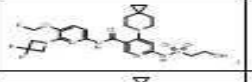
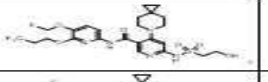
[0844]

422		574	423		549
424		580	425		580
426		560	427		566
428		564	429		612
430		612	431		592
432		592	433		598
434		578	435		578
436		570	437		591
438		574	439		549
440		580	441		580
442		560	443		566
444		564	445		612

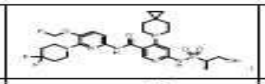
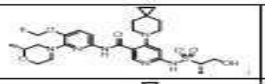
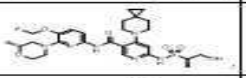
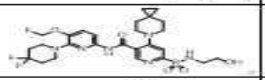
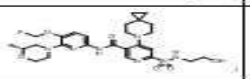
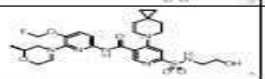
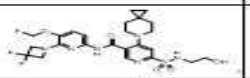
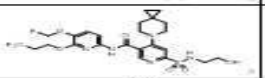
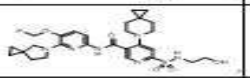
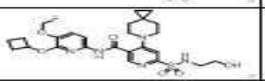
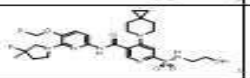
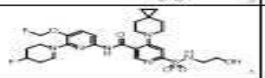
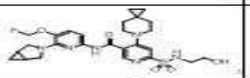
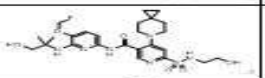
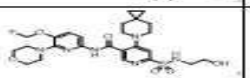
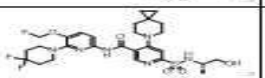
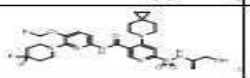
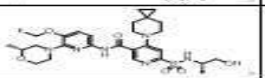
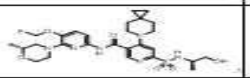
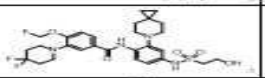
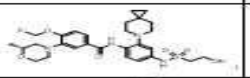
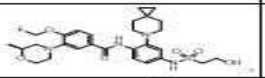
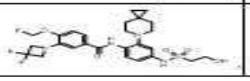
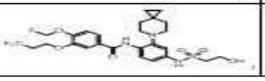
[0845]

446		612	447		592
448		592	449		598
450		578	451		578
452		570	453		591
454		574	455		549
456		580	457		580
458		560	459		566
460		564	461		612
462		612	463		592
464		592	465		598
466		578	467		578
468		570	469		591

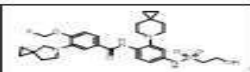
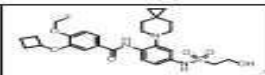
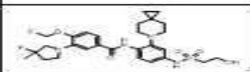
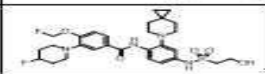
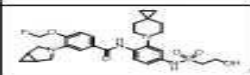
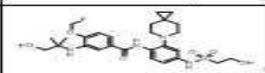
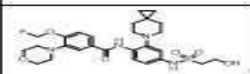
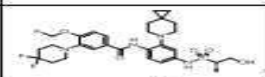
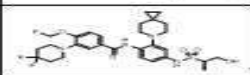
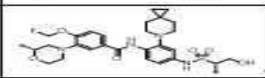
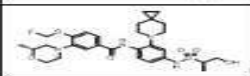
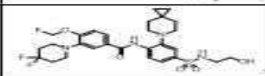
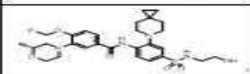
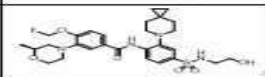
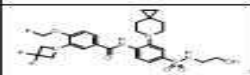
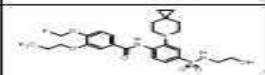
[0846]

470		574	471		549
472		580	473		580
474		560	475		566
476		564	477		612
478		612	479		592
480		592	481		599
482		579	483		579
484		571	485		592
486		575	487		550
488		581	489		581
490		561	491		567
492		565	493		613

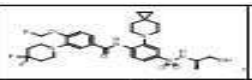
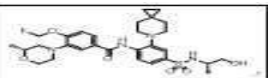
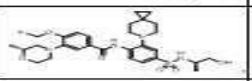
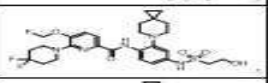
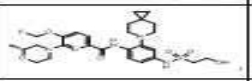
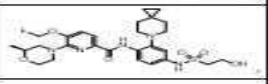
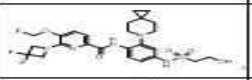
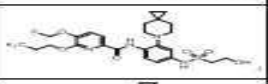
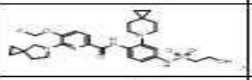
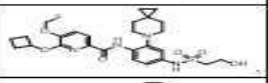
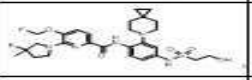
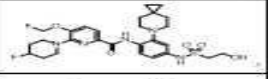
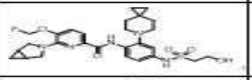
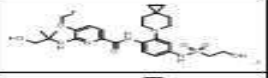
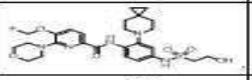
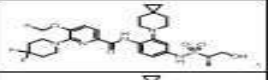
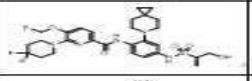
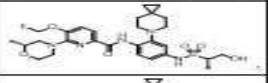
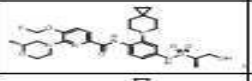
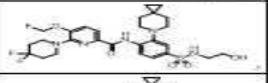
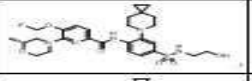
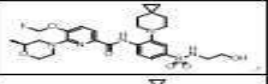
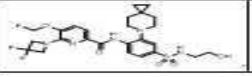
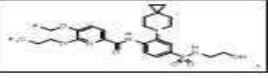
[0847]

494		613	495		593
496		593	497		599
498		579	499		579
500		571	501		592
502		575	503		550
504		581	505		581
506		561	507		567
508		565	509		613
510		613	511		593
512		593	513		597
514		577	515		577
516		569	517		590

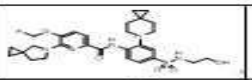
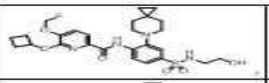
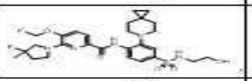
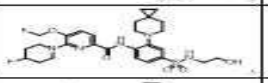
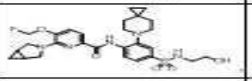
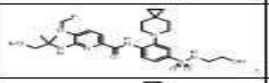
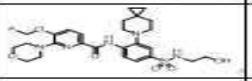
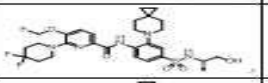
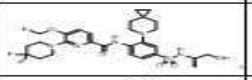
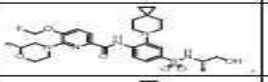
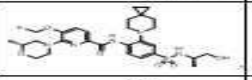
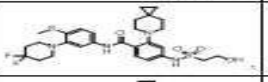
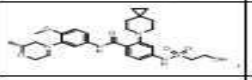
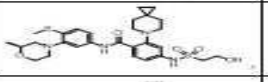
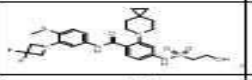
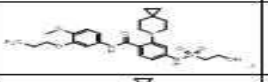
[0848]

518		573	519		548
520		579	521		579
522		559	523		565
524		563	525		611
526		611	527		591
528		591	529		597
530		577	531		577
532		569	533		590
534		573	535		548
536		579	537		579
538		559	539		565
540		563	541		611

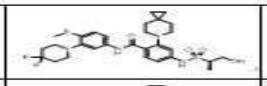
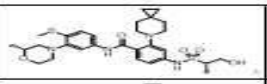
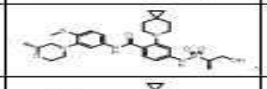
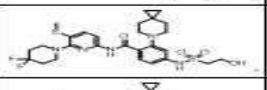
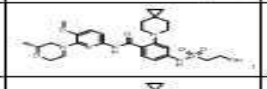
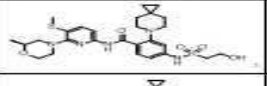
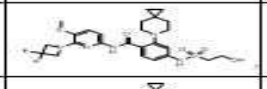
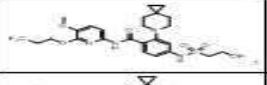
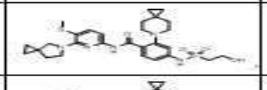
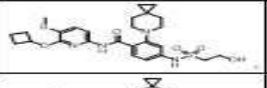
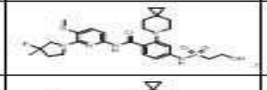
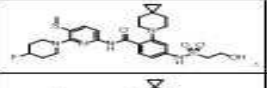
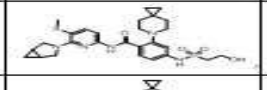
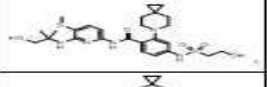
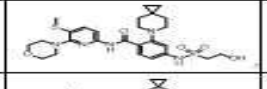
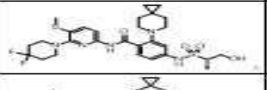
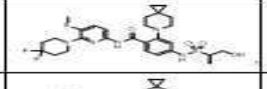
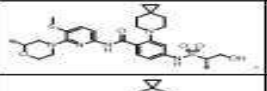
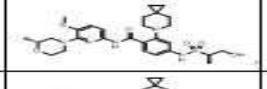
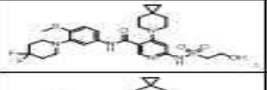
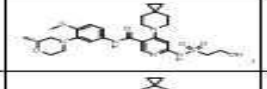
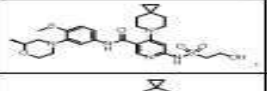
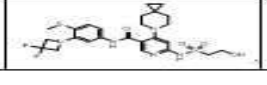
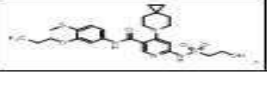
[0849]

542		611	543		591
544		591	545		598
546		578	547		578
548		570	549		591
550		574	551		549
552		580	553		580
554		560	555		566
556		564	557		612
558		612	559		592
560		592	561		598
562		578	563		578
564		570	565		591

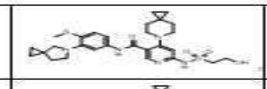
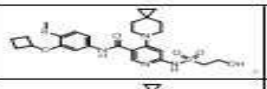
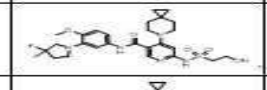
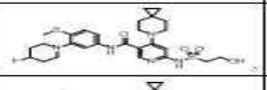
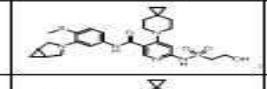
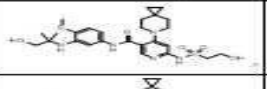
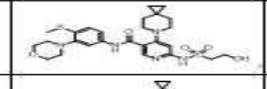
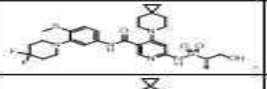
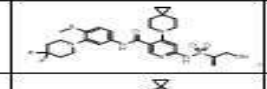
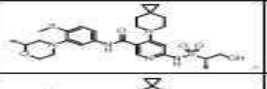
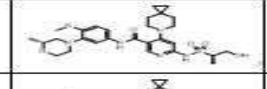
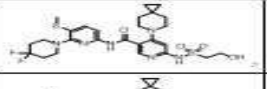
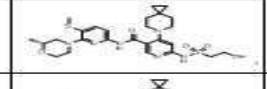
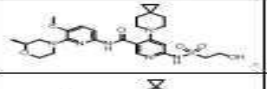
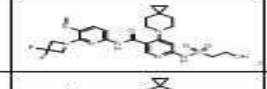
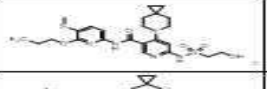
[0850]

566		574	567		549
568		580	569		580
570		560	571		566
572		564	573		612
574		612	575		592
576		592	577		595
578		575	579		575
580		567	581		588
582		571	583		546
584		577	585		577
586		557	587		563
588		561	589		609

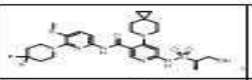
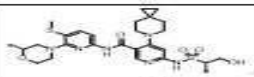
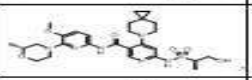
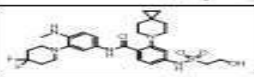
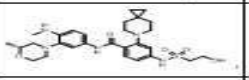
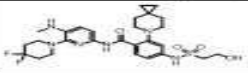
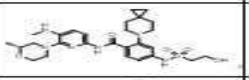
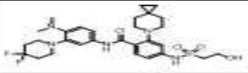
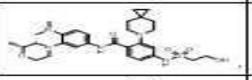
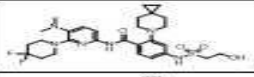
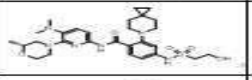
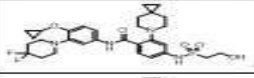
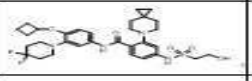
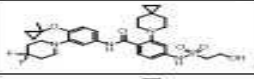
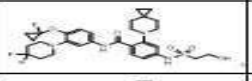
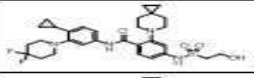
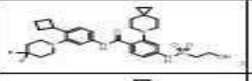
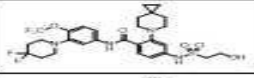
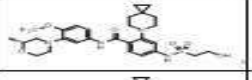
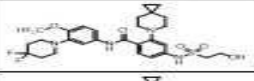
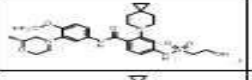
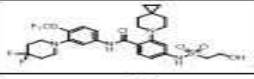
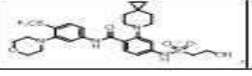
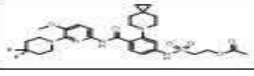
[0851]

590		609	591		589
592		589	593		596
594		576	595		576
596		568	597		589
598		572	599		547
600		578	601		578
602		558	603		564
604		562	605		610
606		610	607		590
608		590	609		596
610		576	611		576
612		568	613		589

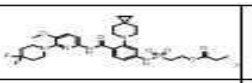
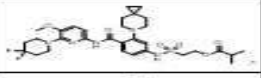
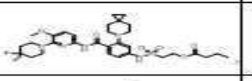
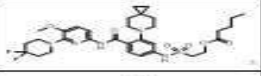
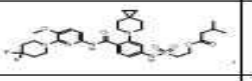
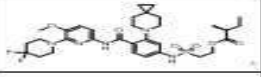
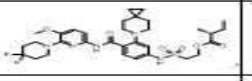
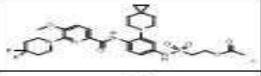
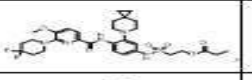
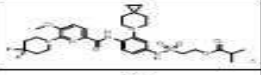
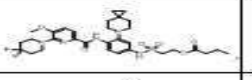
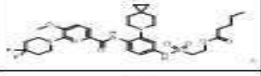
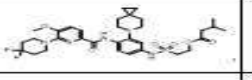
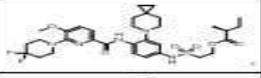
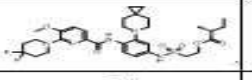
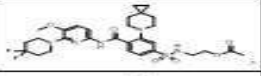
[0852]

614		572	615		547
616		578	617		578
618		558	619		564
620		562	621		610
622		610	623		590
624		590	625		597
626		577	627		577
628		569	629		590
630		573	631		548
632		579	633		579
634		559	635		565
636		563	637		611

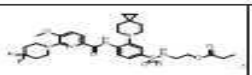
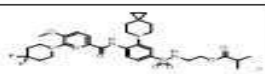
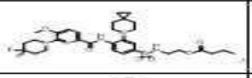
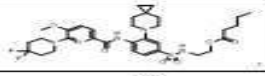
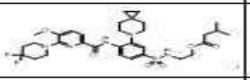
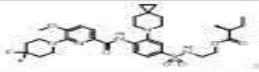
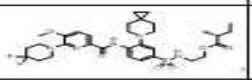
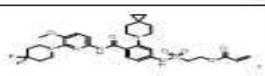
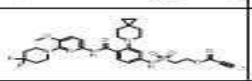
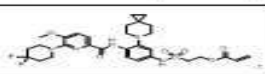
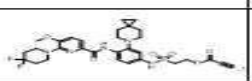
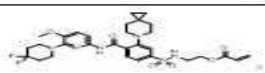
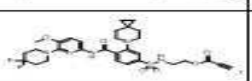
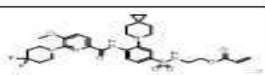
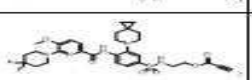
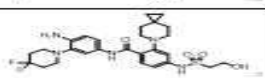
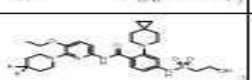
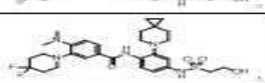
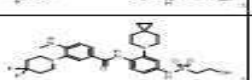
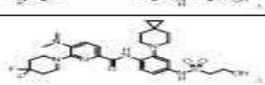
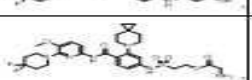
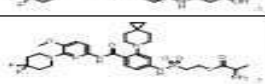
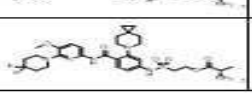
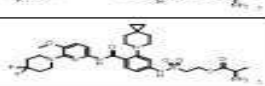
[0853]

638		611	639		591
640		591	641		578
642		558	643		579
644		559	645		592
646		572	647		593
648		573	649		605
650		619	651		619
652		623	653		589
654		603	655		633
656		613	657		615
658		595	659		649
660		615	661		622

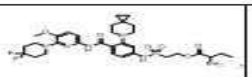
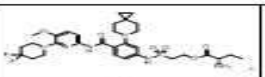
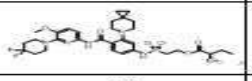
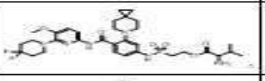
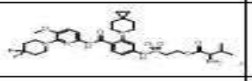
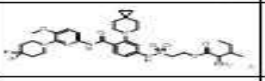
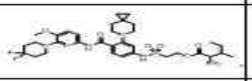
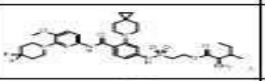
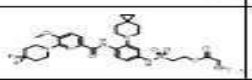
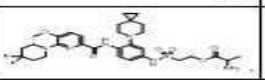
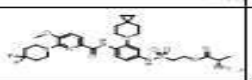
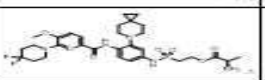
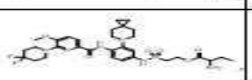
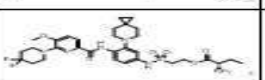
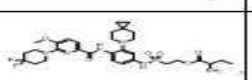
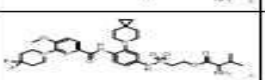
[0854]

662		636	663		650
664		650	665		664
666		664	667		664
668		664	669		622
670		636	671		650
672		650	673		664
674		664	675		664
676		664	677		622
678		636	679		650
680		650	681		664
682		664	683		664
684		664	685		622

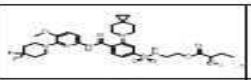
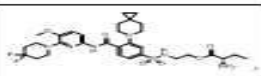
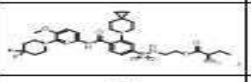
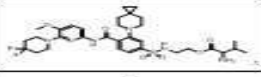
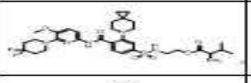
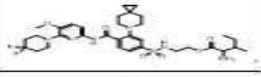
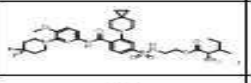
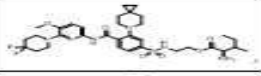
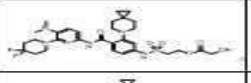
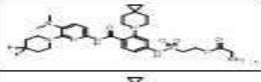
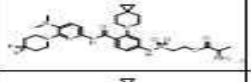
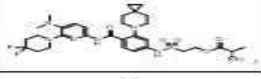
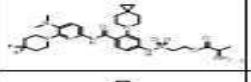
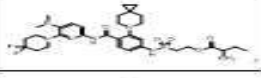
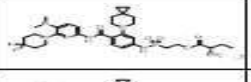
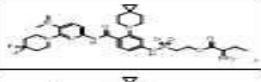
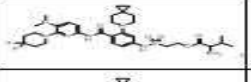
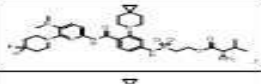
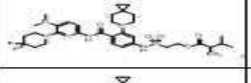
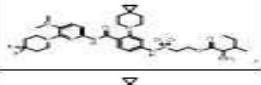
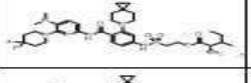
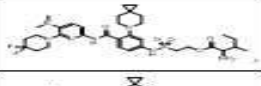
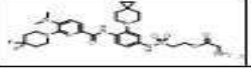
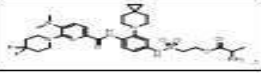
[0855]

686		636	687		650
688		650	689		664
690		664	691		664
692		664	693		634
694		632	695		633
696		632	697		634
698		632	699		634
700		632	701		564
702		594	703		592
704		578	705		593
706		637	707		651
708		651	709		651

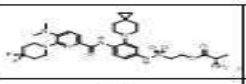
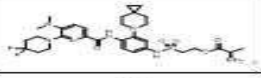
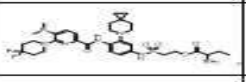
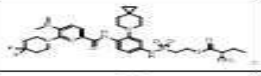
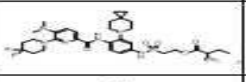
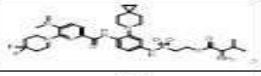
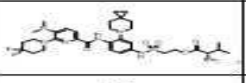
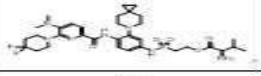
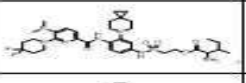
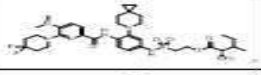
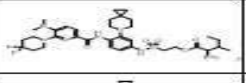
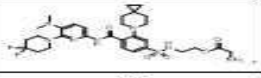
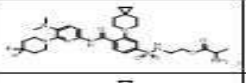
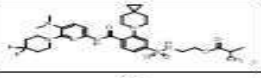
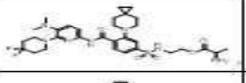
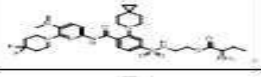
[0856]

710		665	711		665
712		665	713		679
715		679	716		693
717		693	718		693
719		637	720		651
721		651	722		651
723		665	724		665
725		665	726		679
728		679	729		693
730		693	731		693
732		637	733		651
734		651	735		651

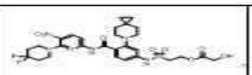
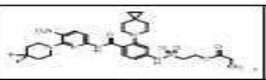
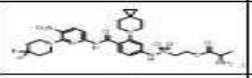
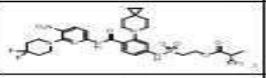
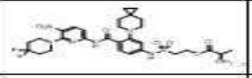
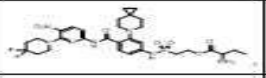
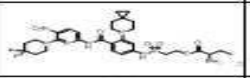
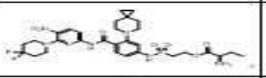
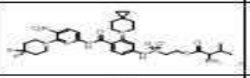
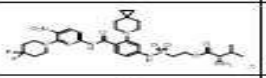
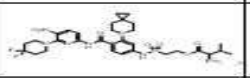
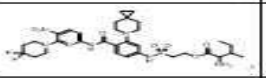
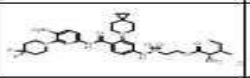
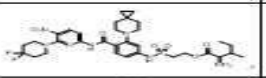
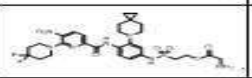
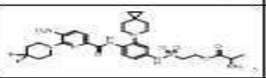
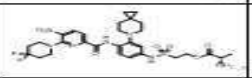
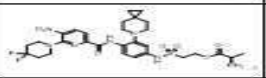
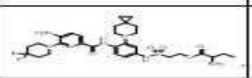
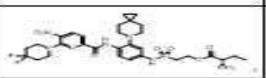
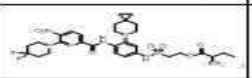
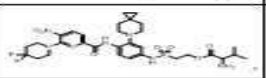
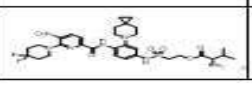
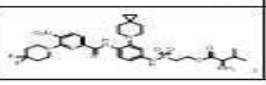
[0857]

736		665	737		665
738		665	739		679
741		679	742		693
743		693	744		693
745		651	746		650
747		664	748		664
749		664	750		678
751		678	752		678
753		692	754		692
755		692	756		706
757		706	758		706
759		650	760		664

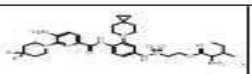
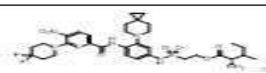
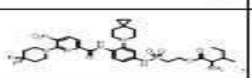
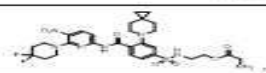
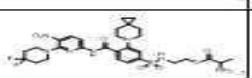
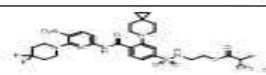
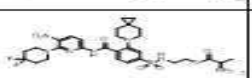
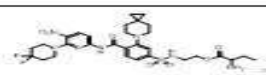
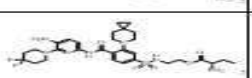
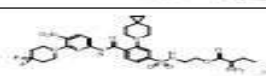
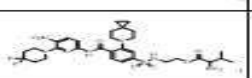
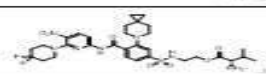
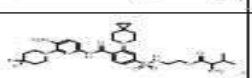
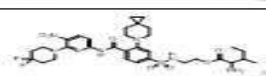
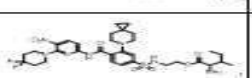
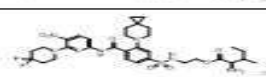
[0858]

761		664	762		664
763		678	764		678
765		678	766		692
767		692	768		692
769		706	770		706
771		706	772		650
773		664	774		664
775		664	776		678
777		678	778		678
779		692	780		692
781		692	782		706
783		706	784		706

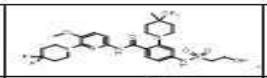
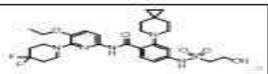
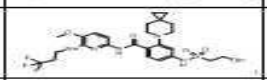
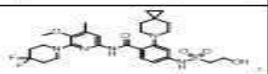
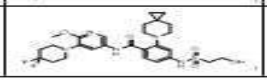
[0859]

785		653	786		652
787		666	788		666
789		666	790		680
791		680	792		680
793		694	794		694
795		694	796		708
797		708	798		708
799		652	800		666
801		666	802		666
803		680	804		680
805		680	806		694
807		694	808		694

[0860]

809		708	810		708
811		708	812		652
813		666	814		666
815		666	816		680
817		680	818		680
819		694	820		694
821		694	822		708
823		708	824		708
825		619	826		592
827		578	828		578
829		545	830		564
831		593	832		579

[0861]

833		636	834		594
835		572	836		594
837		580			

[0862]

표 2. 표 1 에 제시된 일부 화합물의 NMR 데이터

화합물	NMR
827	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.26 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.92 (s, 4H), 2.81 (d, J = 5.3 Hz, 7H), 2.18 (s, 4H), 1.53 (s, 4H), 0.34 (s, 4H).
830	^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 12.21 (s, 1H), 8.22 - 8.04 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 1H), 7.21 - 6.95 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.06 (s, 8H), 2.14 (t, J = 14.6 Hz, 4H), 1.61 (s, 4H), 0.43 (s, 4H).
831	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 3.19 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.78 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 2.26 - 2.12 (m, 4H), 1.53 (s, 4H), 0.34 (s, 4H).
832	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.33 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.18 (dd, J = 12.3, 6.2 Hz, 6H), 2.80 (d, J = 5.4 Hz, 7H), 2.23 (s, 4H), 1.57 (s, 4H), 0.33 (s, 4H).
833	^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 11.25 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.49 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 3.33 - 3.30 (m, 2H), 3.21 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 14.0 Hz, 4H), 1.43 - 1.38 (m, 4H), 1.27 (s, 3H).
834	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.89 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.18 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.93 (s, 4H), 2.10 - 2.02 (m, 4H), 1.70 (s, 4H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.36 (s, 4H).
835	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.25 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 2.94 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.58 (qt, J = 11.7, 7.2 Hz, 2H), 1.88 - 1.37 (s, 4H), 0.33 (s, 4H).
836	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.87 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.54 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 2.94 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (dq, J = 13.4, 6.6, 5.3 Hz, 4H), 1.71 (s, 4H), 0.36 (s, 4H).
837	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.13 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 5.8 Hz, 4H), 2.95 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 1.98 (d, J = 12.5 Hz, 4H), 1.43 (s, 4H), 0.31 (s, 4H).

[0863]

[0864] **생물학적 실시예 1. KIF18A의 효소 활성을 억제하기 위한 본 발명의 화합물의 시험관내 분석**

[0865] KIF18A 효소 분석: 화합물들로 처리 후 KIF18A 의 효소 활성은 미세소관 자극 ATPase 활성 분석을 통해 측정하였다. ATPase 반응으로부터 생성된 ADP를 본 분석에서 측정하였다. 상기 화합물들을 22 개 농도 지점 범위에 걸쳐 DMSO 에서 2 배 연속 희석하였다. 재조합 인간 KIF18A(1-467His-태그) 단백질은 배큘로바이러스 시스템을 사용하여 발현시켰다. 상기 반응에서 KIF18A 단백질, 미세소관 및 ATP 의 농도는 ADP-Glo 키나제/ATPase 분석 키트를 사용하여 표준화된 균질 효소 분석에 맞게 최적화하였다. 반응 버퍼 [(15 mM Tris, pH 7.5), 10 mM $MgCl_2$, 0.01% PluronicF-68, 1 μM paclitaxel, 및 30 μg/mL 돼지 미세소관]을 제조하였다. 상기 제조된 반응 버퍼에 상기 화합물 및 KIF18A 단백질(30 nM)을 첨가 후, 상기 반응 혼합물을 상온에서 15 분 인큐베이션한 후

ATP(Km, 75 μM) 를 첨가하였다. 상기 생성된 반응 혼합물을 상온에서 추가로 15 분 인큐베이션하였다. 5 μL 의 ADP-Glo 시약 및 2.5 μL 의 상기 반응 혼합물을 혼합 후, 상기 생성된 혼합물을 상온에서 40 분간 인큐베이션하였다. 10 μL 의 ADP-Glo 검출 시약을 첨가 후, 상기 혼합물을 상온에서 40 분간 인큐베이션하였다. 마이크로플레이트 리더기를 이용하여 발광성(Luminescence)을 판독하여 DMSO 군과 비교한 후, 상기 화합물들의 억제율 및 IC_{50} 값을 계산하였다. 그 결과를 하기 표 3 에 나타내었다.

표 3. KIF18A에 대한 본 발명의 화합물의 억제 활성 (IC_{50}, nM)

[0866]

Compound	IC50	Compound	IC50	Compound	IC50	Compound	IC50	Compound	IC50
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	+++

[0867]

96	+++	97	+++	98	+++	99	+++	100	+++
101	+++	102	+++	103	+++	104	+++	105	+++
106	+++	107	+++	108	+++	109	+++	110	+++
111	+++	112	+++	113	+++	114	+++	115	+++
116	+++	117	+++	118	+++	119	+++	120	+++
121	+++	122	+++	123	+++	124	+++	125	+++
126	+++	127	+++	128	+++	129	+++	130	+++
131	+++	132	+++	133	+++	134	+++	135	+++
136	+++	137	+++	138	+++	139	+++	140	+++
141	+++	142	+++	143	+++	144	+++	145	+++
146	+++	147	+++	148	+++	149	+++	150	+++
151	+++	152	+++	153	+++	154	+++	155	+++
156	+++	157	+++	158	+++	159	+++	160	+++
161	+++	162	+++	163	+++	164	+++	165	+++
166	+++	167	+++	168	+++	169	+++	170	+++
171	+++	172	+++	173	+++	174	+++	175	+++
176	+++	177	++	178	++	179	++	180	++
181	++	182	++	183	++	184	++	185	++
186	++	187	++	188	++	189	++	190	++
191	++	192	++	193	+++	194	+++	195	+++
196	+++	197	+++	198	+++	199	+++	200	+++
201	+++	202	+++	203	+++	204	+++	205	+++
206	+++	207	+++	208	+++	209	++	210	++
211	++	212	++	213	++	214	++	215	++
216	++	217	++	218	++	219	++	220	++
221	++	222	++	223	++	224	++	225	+++
226	+++	227	+++	228	+++	229	+++	230	+++
231	+++	232	+++	233	+++	234	+++	235	+++
236	+++	237	+++	238	+++	239	+++	240	+++

241	++	242	++	243	++	244	++	245	++
246	++	247	++	248	++	249	++	250	++
251	++	252	++	253	++	254	++	255	++
256	++	257	+++	258	+++	259	+++	260	+++
261	+++	262	+++	263	+++	264	+++	265	+++
266	+++	267	+++	268	+++	269	+++	270	+++
271	+++	272	+++	273	+++	274	+++	275	+++
276	+++	277	+++	278	+++	279	+++	280	+++
281	+++	282	+++	283	+++	284	+++	285	+++
286	+++	287	+++	288	+++	289	+++	290	+++
291	+++	292	+++	293	+++	294	+++	295	+++
296	+++	297	+++	298	+++	299	+++	300	+++
301	+++	302	+++	303	+++	304	+++	305	+++
306	+++	307	+++	308	+++	309	+++	310	+++
311	+++	312	+++	313	+++	314	+++	315	+++
316	+++	317	+++	318	+++	319	+++	320	+++
321	+++	322	+++	323	+++	324	+++	325	+++
326	+++	327	+++	328	+++	329	+++	330	+++
331	+++	332	+++	333	+++	334	+++	335	+++
336	+++	337	+++	338	+++	339	+++	340	+++
341	+++	342	+++	343	+++	344	+++	345	+++
346	+++	347	+++	348	+++	349	+++	350	+++
351	+++	352	+++	353	+++	354	+++	355	+++
356	+++	357	+++	358	+++	359	+++	360	+++
361	+++	362	+++	363	+++	364	+++	365	+++
366	+++	367	+++	368	+++	369	+++	370	+++
371	+++	372	+++	373	+++	374	+++	375	+++
376	+++	377	+++	378	+++	379	+++	380	+++
381	+++	382	+++	383	+++	384	+++	385	+++

[0868]

386	+++	387	+++	388	+++	389	+++	390	+++
391	+++	392	+++	393	+++	394	+++	395	+++
396	+++	397	+++	398	+++	399	+++	400	+++
401	+++	402	+++	403	+++	404	+++	405	+++
406	+++	407	+++	408	+++	409	+++	410	+++
411	+++	412	+++	413	+++	414	+++	415	+++
416	+++	417	+++	418	+++	419	+++	420	+++
421	+++	422	+++	423	+++	424	+++	425	+++
426	+++	427	+++	428	+++	429	+++	430	+++
431	+++	432	+++	433	+++	434	+++	435	+++
436	+++	437	+++	438	+++	439	+++	440	+++
441	+++	442	+++	443	+++	444	+++	445	+++
446	+++	447	+++	448	+++	449	+++	450	+++
451	+++	452	+++	453	+++	454	+++	455	+++
456	+++	457	+++	458	+++	459	+++	460	+++
461	+++	462	+++	463	+++	464	+++	465	+++
466	+++	467	+++	468	+++	469	+++	470	+++
471	+++	472	+++	473	+++	474	+++	475	+++
476	+++	477	+++	478	+++	479	+++	480	+++
481	+++	482	+++	483	+++	484	+++	485	+++
486	+++	487	+++	488	+++	489	+++	490	+++
491	+++	492	+++	493	+++	494	+++	495	+++
496	+++	497	+++	498	+++	499	+++	500	+++
501	+++	502	+++	503	+++	504	+++	505	+++
506	+++	507	+++	508	+++	509	+++	510	+++
511	+++	512	+++	513	+++	514	+++	515	+++
516	+++	517	+++	518	+++	519	+++	520	+++
521	+++	522	+++	523	+++	524	+++	525	+++
526	+++	527	+++	528	+++	529	++	530	++

[0869]

[0870]

531	++	532	++	533	++	534	++	535	++
536	++	537	++	538	++	539	++	540	++
541	++	542	++	543	++	544	++	545	+++
546	+++	547	+++	548	+++	549	+++	550	+++
551	+++	552	+++	553	+++	554	+++	555	+++
556	+++	557	+++	558	+++	559	+++	560	+++
561	++	562	++	563	++	564	++	565	++
566	++	567	++	568	++	569	++	570	++
571	++	572	++	573	++	574	++	575	++
576	++	577	+++	578	+++	579	+++	580	+++
581	+++	582	+++	583	+++	584	+++	585	+++
586	+++	587	+++	588	+++	589	+++	590	+++
591	+++	592	+++	593	+++	594	+++	595	+++
596	+++	597	+++	598	+++	599	+++	600	+++
601	+++	602	+++	603	+++	604	+++	605	+++
606	+++	607	+++	608	+++	609	+++	610	+++
611	+++	612	+++	613	+++	614	+++	615	+++
616	+++	617	+++	618	+++	619	+++	620	+++
621	+++	622	+++	623	+++	624	+++	625	+++
626	+++	627	+++	628	+++	629	+++	630	+++
631	+++	632	+++	633	+++	634	+++	635	+++
636	+++	637	+++	638	+++	639	+++	640	+++

[0871] +++ 는 IC_{50} 이 100 nM 보다 작거나 같음을 의미한다.

[0872] ++ 는 IC_{50} 이 100 nM 내지 500 nM 임을 의미한다.

[0873] + 는 IC_{50} 이 500 nM 를 초과함을 의미한다.

[0874] 표 3의 데이터에서 알 수 있듯이, 본 발명의 화합물들은 KIF18A 의 효소 활성에 대하여 우수한 억제 활성을 갖는다.

[0875] **생물학적 실시예 2. HT-29 세포에 대한 본 발명의 화합물의 시험관내 항증식 활성**

[0876] HCT116 세포를 384-웰 플레이트에 3,000개 세포/웰로 접종하였다. 하룻밤 부착배양 후, DMSO 또는 해당 화합물을 5 μM 로부터 1:5 로 연속적으로 희석하였다. 세포 내 ATP 함량을 측정하여 투여 후 72 시간에 세포의 생존력을 평가하였다. DMSO 그룹과 비교하여 화합물에 의한 생존 세포의 억제율을 계산하고, IC_{50} 값도 계산하였다. 그 결과를 하기 표 4에 나타내었다.

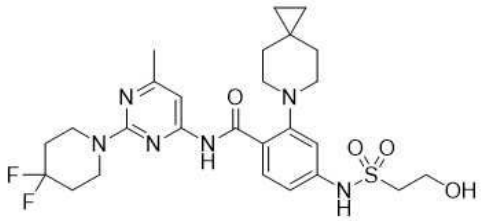
표 4

[0877]

화합물	IC_{50}	화합물	IC_{50}	화합물	IC_{50}	화합물	IC_{50}
1	75.31	3	1600.00	4	191.20	6	825.90
7	339.10	65	55.34	97	>2000	129	134.50
161	66.11	257	11.10	258	190.00	259	281.90
260	55.21	261	75.72	262	242.40	263	85.65
289	27.71	305	40.36	321	59.30	337	48.78
353	74.56	385	145.60	593	97.88	641	75.82
643	34.17	645	71.30	647	334.20	655	1171.00
661	25.76	663	34.99	669	25.78	701	76.69
702	71.18	703	183.80	704	64.19	705	146.00
833	52.94	835	70.70	836	253.20	AMG650	109

[0878] **표 4. HT-29 세포에 대한 본 발명의 화합물의 항증식 활성 (IC_{50}, nM)**

[0879] 참조 화합물 AMG650 은 WO2020132648A1 의 화합물 4 이다.



AMG650

[0880]

[0881] 표 4 의 데이터에서 알 수 있듯이,본 발명의 일부 화합물은 AMG650 에 비해 HT-29 세포에 대해 더 강력한 항증식 활성을 갖는다.

[0882] **생물학적 실시예 3. HCT116 세포에 대한 본 발명 화합물의 시험관내 항증식 활성**

[0883] HCT116 세포를 384-웰 플레이트에 3,000개 세포/웰로 접종하였다. 하룻밤 부착배양 후, DMSO 또는 해당 화합물을 5 μM 로부터 1:5 로 연속 희석하였다. 세포 내 ATP 함량을 측정하여 투여 후 72 시간에 세포의 생존력을 평가하였다. 상기 DMSO 군과 비교하여 상기 화합물들에 의한 생존 세포의 억제율을 계산하였고, IC_{50} 값도 계산하였다. 그 결과를 하기 표 5 에 나타내었다.

표 5

[0884]

화합물	IC_{50}	화합물	IC_{50}	화합물	IC_{50}	화합물	IC_{50}
1	>10000	3	>10000	4	>10000	6	>10000
7	>10000	65	>10000	97	>10000	129	>10000
161	>10000	257	>10000	258	>10000	259	>10000
260	>10000	261	>10000	262	>10000	263	>10000
289	>10000	305	>10000	321	>10000	337	>10000
353	>10000	385	>10000	593	>10000	641	>10000
643	>10000	645	>10000	647	>10000	655	>10000
661	>10000	663	>10000	669	>10000	701	>10000
702	>10000	703	>10000	704	>10000	705	>10000
833	>10000	835	>10000	836	>10000	AMG650	>10000

[0885] **표 5. HCT116 세포에 대한 본 발명의 화합물의 항증식 활성 (IC_{50}, nM)**

[0886] 표 5 의 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물들 이나 AMG650 모두는 HCT116 세포에 대한 항증식 활성을 갖지 않는다.

[0887] **생물학적 실시예 4. 생체 내 약력학적 연구 - 마우스 HT29 피하 이종이식 종양 모델**

[0888] BALB/c 누드 마우스의 왼쪽 등쪽에 5 X 10^6 개의 HT29 세포를 피하 접종하였다. 종양이 100 내지 150 mm^3 까지 성장한 후, 이들 마우스를 1 일 1 회 위내 투여를 위해 무작위로 하기 그룹들로 나누었다: 그룹 1: 비히클 대조군; 그룹 2: 화합물 661 (80 mg/kg); 그룹 3: 화합물 669 (80 mg/kg); 그룹 4: 화합물 677 (80 mg/kg); 그룹 5: 화합물 714 (80 mg/kg); 그룹 6: 화합물 727 (80 mg/kg); 그룹 7: 화합물 740 (80 mg/kg); 및 그룹 8: AMG650 (80 mg/kg). 종양 부피는 주 2 회 치료 종료 시에 측정하였다. 상기 화합물의 종양 성장 억제율은 하기 식에 따라 계산하였다. : 종양 성장 억제 (TGI) = 1 - (치료 그룹의 제 28 일 종양 부피 - 치료 그룹의 제 1 일 종양 부피) / (비히클 대조군의 제 28 일 종양 부피 - 치료 그룹의 제 1 일 종양 부피). 그 결과를 하기 표 6 에 나타내었다.

표 6

[0889]

그룹	화합물	용량	치료 제 1 일째의 종양 부피 (mm^3)	치료 제 28 일째의 종양 부피 (mm^3)	TGI
1	대조군	적용불가	121	1606	적용불가
2	661	80 mg/kg	121	704	61%
3	669	80 mg/kg	121	1158	30%
4	677	80 mg/kg	121	797	55%
5	714	80 mg/kg	121	424	80%
6	727	80 mg/kg	121	519	73%
7	740	80 mg/kg	121	605	67%
8	AMG650	80 mg/kg	121	649	64%

[0890] **표 6. 마우스 HT29 피하 이종 이식 종양의 성장 억제**

[0891] 표 6 에서 볼 수 있듯이, 본 발명의 화합물들은 HT29-보유 마우스의 피하 이종이식 종양 모델에서 80 mg/kg의 용량에서 종양 성장을 억제할 수 있었고, 화합물 714, 화합물 727 및 화합물 740 은 AMG650 에 비해 HT29 마우스 피하 이종이식 종양에 대해 더욱 강력한 억제 효과를 나타내었다.

[0892] **생물학적 실시예 5. HT29 세포의 히스톤 H3 Ser10 부위의 인산화 분석 (면역형광 분석)**

[0893] HT29 세포를 96-웰 플레이트(Fisher 160376)에 8,000 개 세포/웰로 접종하였다. 다음날, 연속 희석된 화합물들을 첨가하였다. 상기 화합물들을 첨가 후 6 시간 후, 세포를 1X PBS 로 1 회 세척하고, 4% PFA 로 15분 동안 고정시킨 후, 1X PBS 로 3 회 더 세척하고, 0.02% Triton-X100 로 10 분간 투과화시켰다. 그후, 15 내지 30 분간 차단을 위해 차단 버퍼를 첨가하고 1:3000 으로 희석된 1차 항체(Phospho-Histone H3(Ser10) (D7N8E) XP® Rabbit mAb #53348) 를 첨가하였다.

[0894] 상기 플레이트를 밤새 4℃ 에 방치하였다. 다음날, 이들 세포를 1X PBS 및 1:1000 로 희석된 2 차 항체(플루오레세인(FITC)-접합 Affinipure 염소 항-래빗 IgG (H+L))를 첨가하였다. 이들 세포를 암실에서 1 내지 2 시간 배양한 후 1X PBS 로 3 회 세척하였다. 핵을 DAPI 로 염색하였고, 염색이 완료된 후, MD ImageXpress Pico 개인용 대용량 영상 분석 시스템을 사용하여 이들의 사진을 촬영하였다. HT29 세포의 H3 Ser10 부위에서의 인산화 비율(FITC/DAPI)을 정량화하였다. HT29 세포의 유사분열 단계에 대한 화합물의 효과를 평가하기 위해, 상기 화합물들의 EC_{50} 값을 계산하였다. 그 결과를 하기 표 7 에 나타내었다.

표 7

[0895]

화합물	EC_{50} (nM)	화합물	EC_{50} (nM)	화합물	EC_{50} (nM)
65	45.5	161	26.4	257	8.4
273	8.5	321	15.8	353	42.2
641	21.7	645	69.6	661	23.7
663	28.3	714	39.2	AMG650	52.3

[0896] **표 7. 본 발명의 화합물들에 의해 유도된 HT29 세포의 H3 Ser10 부위에서의 인산화 (EC_{50}, nM)**

[0897] 표 7 에서 알 수 있듯, 본 발명의 화합물들은 HT-29 세포에서 H3 Ser10 부위의 인산화 유도에 있어서 상대적으로 강한 활성을 가지며, AMG650 과 비교하여, 본 발명의 화합물들은 H3 Ser10 부위에서 인산화를 유도하는데 있어서 더욱 강한 활성을 갖는다.

[0898] 이와 같이 본 발명의 구체적인 실시예들에 대해 설명하였지만, 당업자는 이들 실시예가 단지 예시에 불과하며, 본 발명의 원리 및 정신에서 벗어나지 않고 이들 실시예에 많은 변화 또는 수정이 이루어질 수 있다는 점을 이해하게 될 것이다. 따라서, 본 발명의 권리 범위는 첨부된 청구범위에 의해 정의된다.