(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0007155
(43) 공개일자 2024년01월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01) *C07D 403/10* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *C07D 403/14* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *C07D 413/10* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7038760
(22) 출원일자(국제) 2022년04월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년11월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/071633
(87) 국제공개번호 WO 2022/217276
국제공개일자 2022년10월13일
(30) 우선권주장
63/173,121 2021년04월09일 미국(US)
63/264,940 2021년12월03일 미국(US)

(71) 출원인
님버스 클리오, 인코포레이티드
미국 메사추세츠주 02139 캠브리지 프로스펙트 스트리트 130 스위트 301
(72) 발명자
레이트 데 모라데이 실바나 마셀
미국 메사추세츠주 01803 벌링턴 물러 로드 74
웨스트 안젤라 브이.
미국 메사추세츠주 02038 프랭클린 헌터스 런 18
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **CBL-B 조절제 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 Cbl-b의 억제 및 Cbl-b 매개 장애의 치료를 위한 화합물, 이의 조성물, 및 이를 사용하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61P 35/02 (2018.01)
C07D 403/10 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 413/10 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07F 5/022 (2013.01)

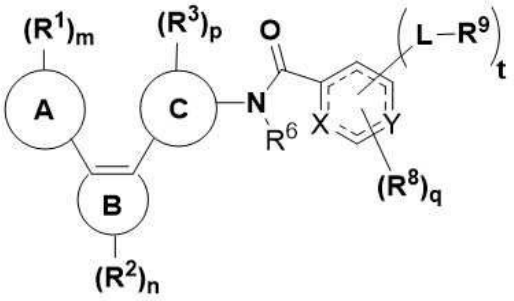
(72) 발명자
베이커 토마스
영국 엔쥐1 1쥐알 노팅엄 페니풋 스트리트 바이오시티 더 디스커버리 빌딩 시그니처 디스커버리 리미티드 내
아레구이 조킨 카릴로
영국 엔쥐1 1쥐알 노팅엄 페니풋 스트리트 바이오시티 더 디스커버리 빌딩 시그니처 디스커버리 리미티드 내
카스타그나 디아나
영국 엔쥐1 1쥐알 노팅엄 페니풋 스트리트 바이오시티 더 디스커버리 빌딩 시그니처 디스커버리 리미티드 내
그린우드 제레미 로버트
미국 뉴욕주 11238 브루클린 프로스펙트 플레이스 338 아파트먼트 3이
라피 살마
미국 메사추세츠주 02420 렉싱턴 노스 핸콕 스트리트 10
맥롭 피오나
미국 뉴욕주 10036 뉴욕 웨스트 45쓰 스트리트 120 17쓰 플로어
장 옌
미국 뉴저지주 07310 저지 시티 뉴포트 파크웨이 30 아파트먼트 3008

명 세 서

청구범위

청구항 1

식 I의 화합물:



I

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 여기서:

고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 헤테로아릴 고리; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 헤테로환 고리이고;

각각의 R^1은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

고리 B는 2가 페닐 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 2가 5-6원 헤테로아릴 고리이고;

각각의 R^2는 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CH_2OR$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

고리 C는 2가 페닐 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 2가 5-6원 헤테로아릴 고리이고;

각각의 R^3은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 C_{1-6} 지방족; 페닐 고리; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-

4개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 8-10원 부분 불포화 또는 헤테로방향족 이환 헤테로환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이고;

또는 2개의 R^3 기, 및 각각의 R^3 기가 부착되는 원자가, 임의로 함께 취해져 융합된 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 융합된 5-6원 단환 아릴 고리; 질소, 산소, 인, 실리콘 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 융합된 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 융합된 5-6원 단환 헤테로아릴 고리를 형성하고;

X는 N, N^+-O^-, NR^4, CR^4, 또는 C-L-R^9이고;

R^4는 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

Y는 N, N^+-O^-, NR^5, CR^5, 또는 C-L-R^9이고;

R^5는 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

R^6은 수소 또는 C_{1-3} 지방족이고; 또는

R^4 및 R^6은 개재 원자와 임의로 함께 취해져서, 질소 이외에, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-2개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 부분 불포화 융합된 고리를 형성하고, 여기서 융합된 고리는 R^7의 u 사례로 임의 치환되고;

각각의 R^7은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

각각의 R^8은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

L은 공유 결합이거나; L은 C_{1-4} 2가 포화 또는 불포화, 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬이고, 여기서 사슬의 1개 또는 2개의 메틸렌 단위는 $-C(R)_2-$, -C(OR)(R)-, -N(R)-, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -S(O)N(R)-, -N(R)S(O)-, $-S(O)_2N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)O-, -ON(R)C(O)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, 또는 -N(R)C(O)N(R)-로 임의로 및 독립적으로 대체되고;

R^9는 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, $-CF_2R$,$-CF_3$, $-C(R)_2OR$,$-C(R)_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-C(S)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR,

-N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)$_2$, -N(R)C(NR)N(R)$_2$, -N(R)N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$R, -N=S(O)(R)$_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, -Si(OR)(R)$_2$,-Si(R)$_3$, -P(O)(R)N(R)$_2$, -P(O)(R)OR, 또는 -P(O)(R)$_2$이고; 또는 R^9는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원 포화 또는 부분 불포화 가교된 이환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 스피로 이환 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 8-10원의 부분 방향족 또는 헤테로방향족 이환 헤테로환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이고;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, 및 R^9의 각각의 사례는 R^A의 v 사례로 독립적으로 그리고 임의 치환되고, 여기서 각각의 R^A는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, -NO$_2$, -OR, -SR, -N(R)$_2$, -S(O)$_2$R, -S(O)$_2$N(R)$_2$, -S(O)R, -S(O)N(R)$_2$, -C(R)$_2$OR, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)$_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)$_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)$_2$, -N(R)C(NR)N(R)$_2$, -N(R)N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$R, -N=S(O)(R)$_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, -P(O)(R)N(R)$_2$, -P(O)(R)OR, -P(O)(R)$_2$, 또는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 나프틸; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 인, 실리콘 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 8-10원 이환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원 포화 또는 부분 불포화 가교된 이환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 스피로환 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 6-11원 포화 또는 부분 불포화 이환 헤테로환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이고;

각각의 R은 독립적으로 수소, -CN, 할로겐, 또는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 나프틸; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 8-10원 이환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 7-12원 포화 또는 부분 불포화 이환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원 포화 또는 부분 불포화 가교된 이환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 스피로환 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 6-11원 포화 또는 부분 불포화 이환 탄소환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이고; 또는:

동일한 원자 상의 2개의 R 기는 임의로 원자와 함께 취해져 임의 치환된 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리를 형성하고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

q는 0, 1, 2, 또는 3이고;

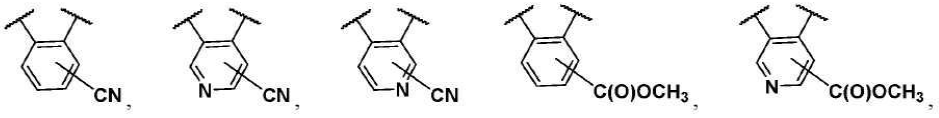
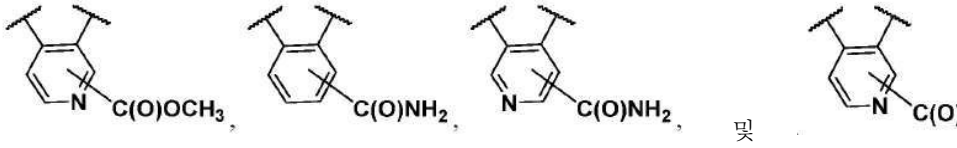
t는 0 또는 1이고;

u는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

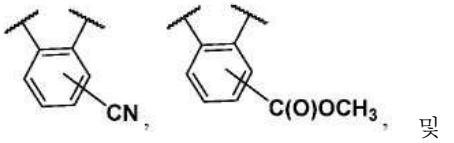
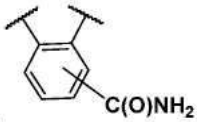
v의 각각의 사례는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

여기서 ---는 단일 또는 이중 결합을 나타내는, 화합물.

청구항 2

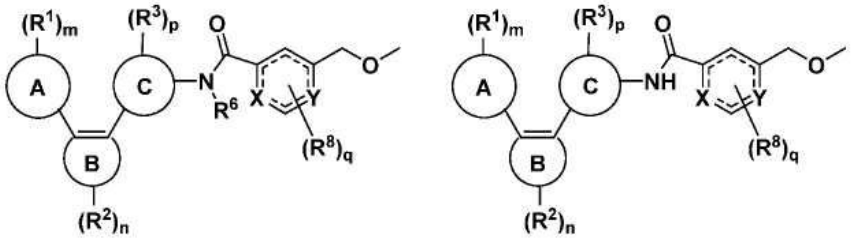
제1항에 있어서, 고리 B는 이의 R^2 치환기와 함께 ,  및 로부터 선택되는, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 고리 B는 이의 R^2 치환기와 함께 , 및 로부터 선택되는, 화합물.

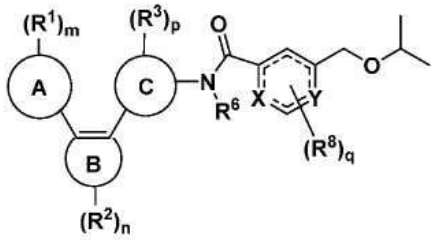
청구항 4

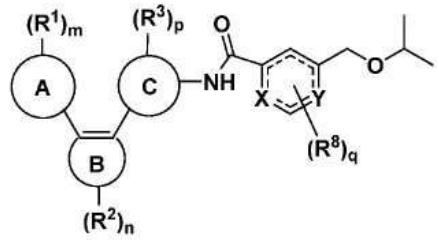
제1항에 있어서, 상기 화합물은 식 II-a 내지 II-eee:



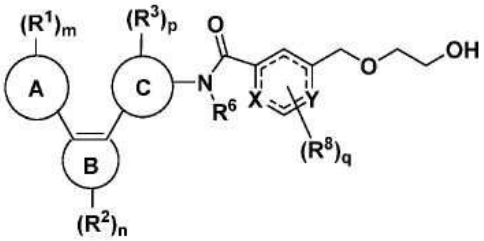
II-a

II-b

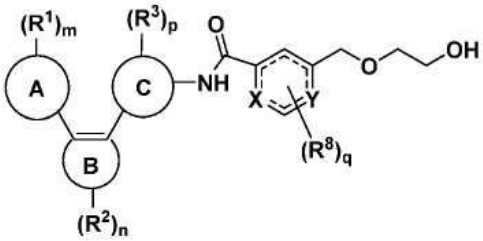




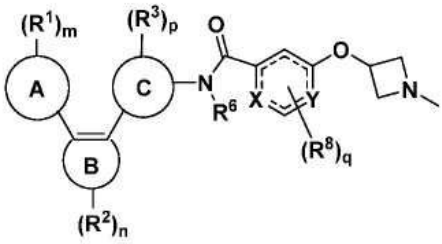
II-c



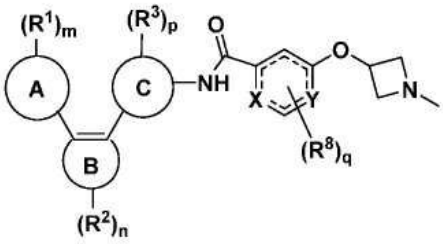
II-d



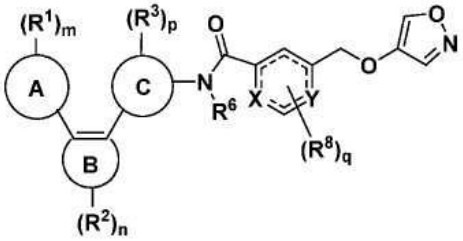
II-e



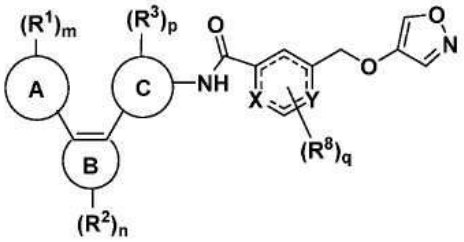
II-f



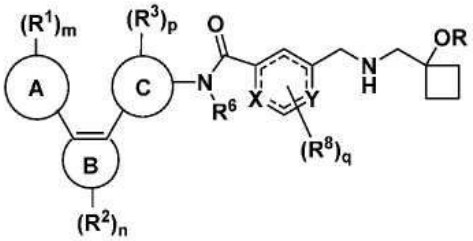
II-g



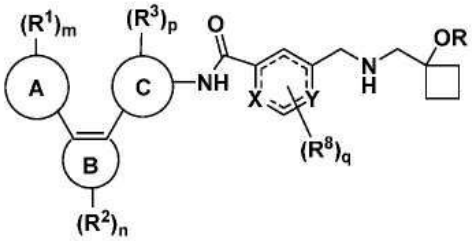
II-h



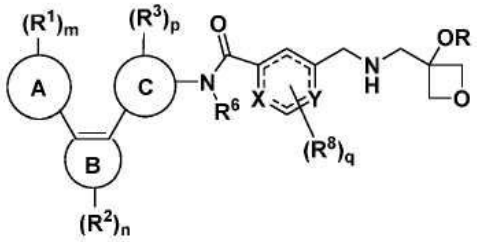
II-i



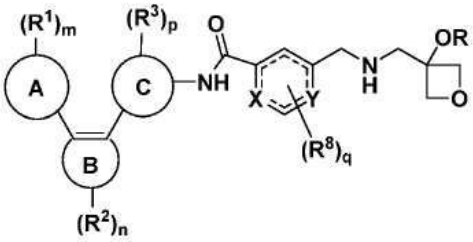
II-j



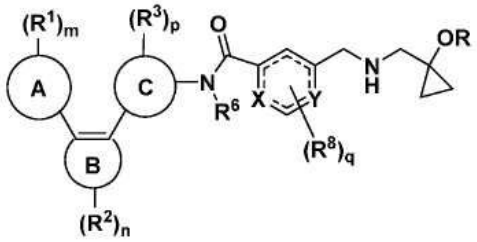
II-k



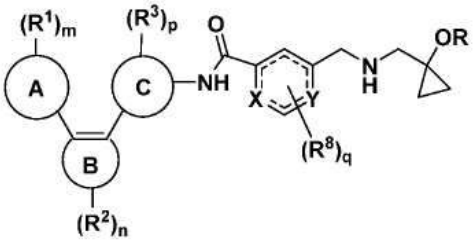
II-l



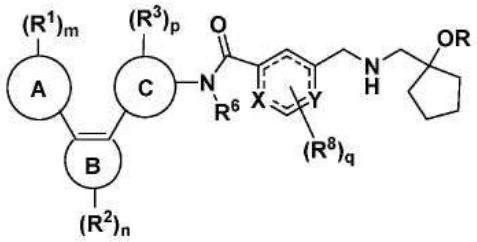
II-m



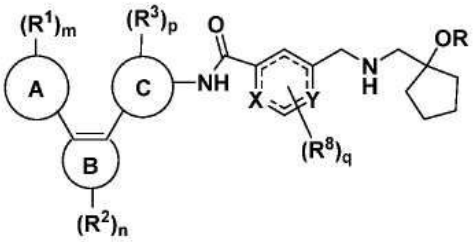
II-n



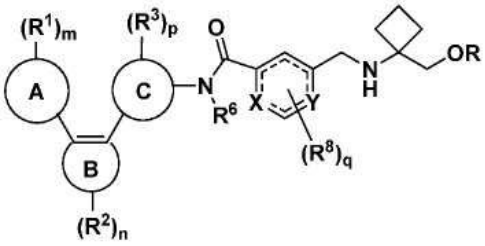
II-o



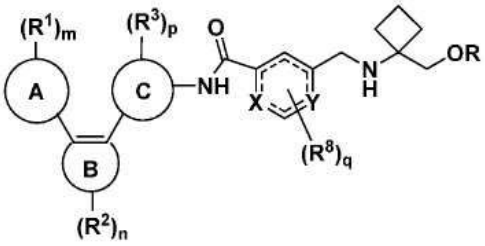
II-p



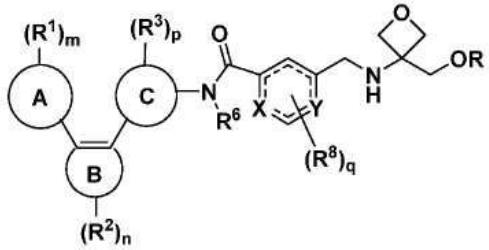
II-q



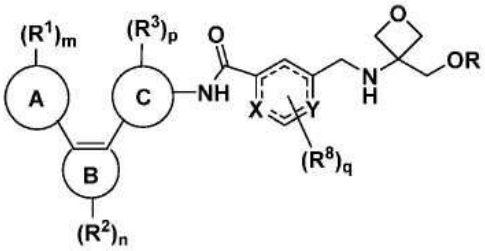
II-r



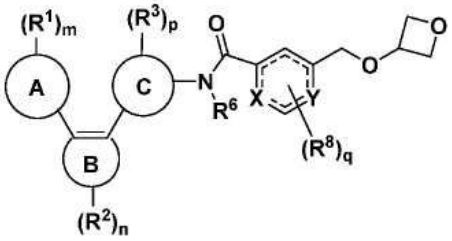
II-s



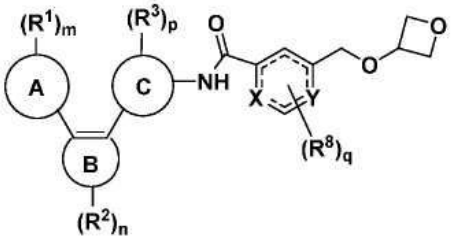
II-t



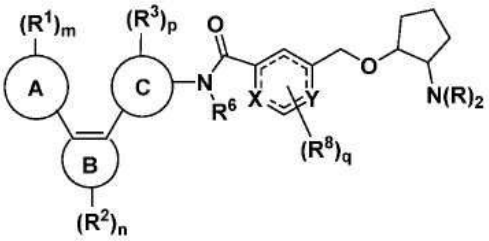
II-u



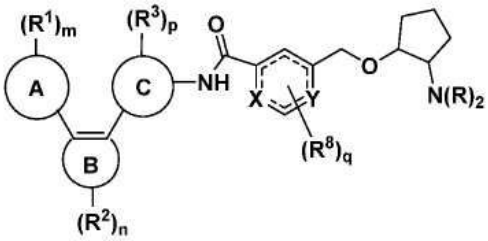
II-v



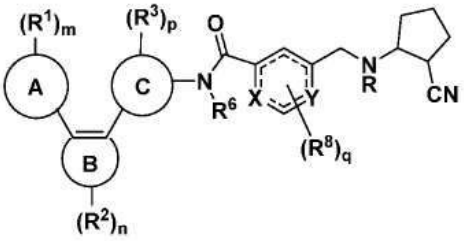
II-w



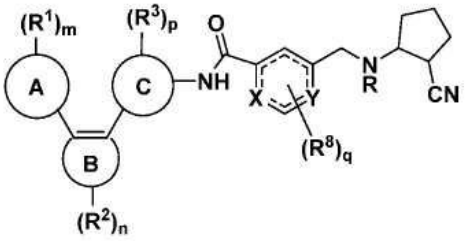
II-x



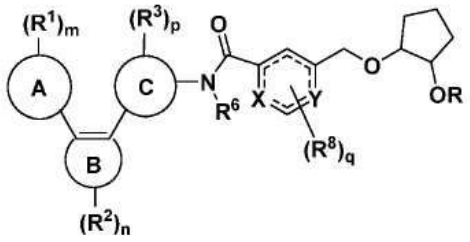
II-y



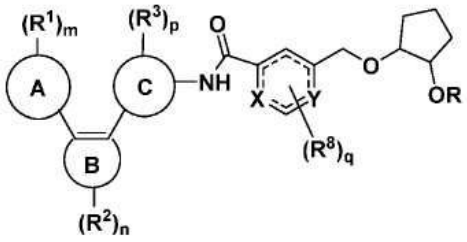
II-z



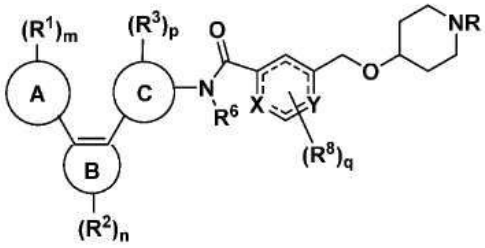
II-aa



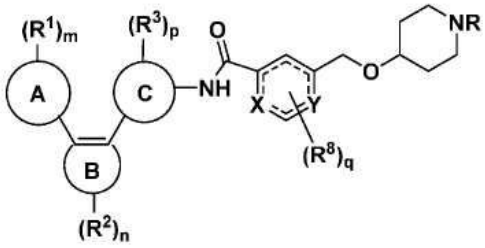
II-bb



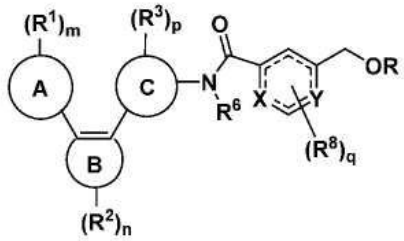
II-cc



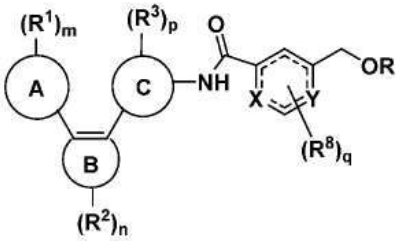
II-dd



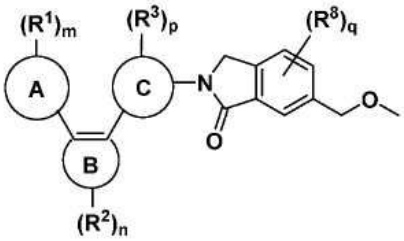
II-ee



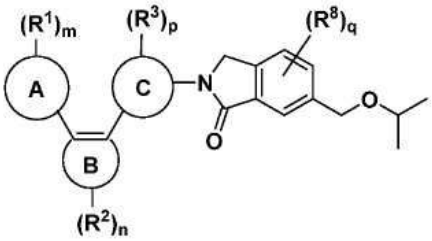
II-ff



II-gg

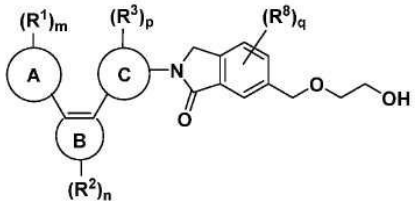


II-hh

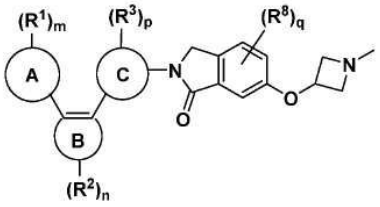


II-ii

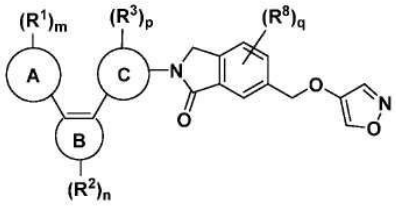
II-jj



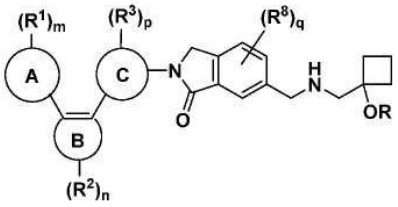
II-kk



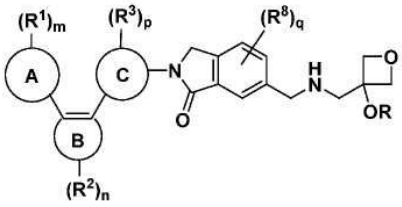
II-ll



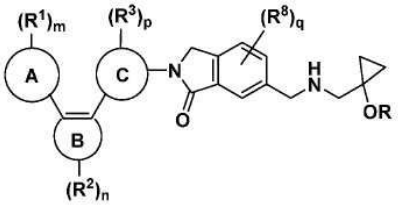
II-mm



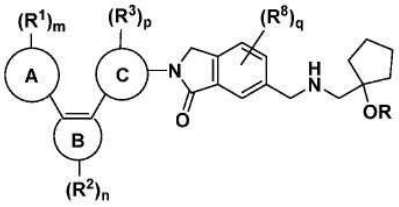
II-nn



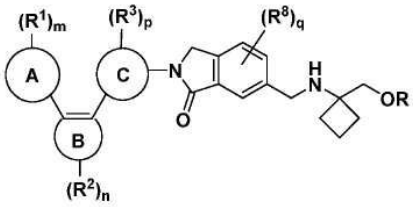
II-oo

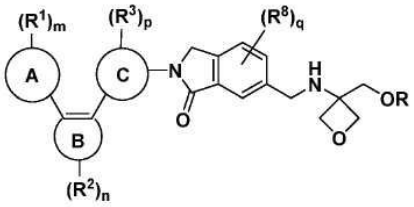


II-pp

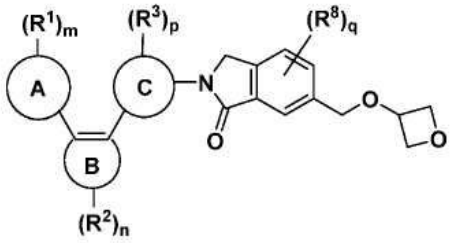


II-qq

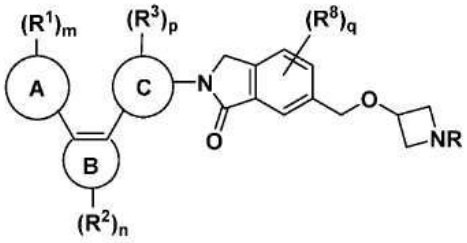




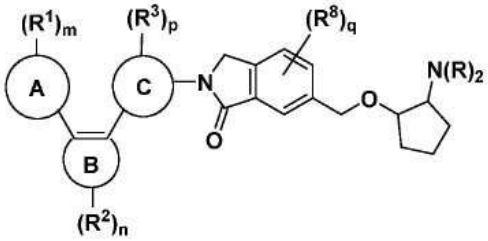
II-rr



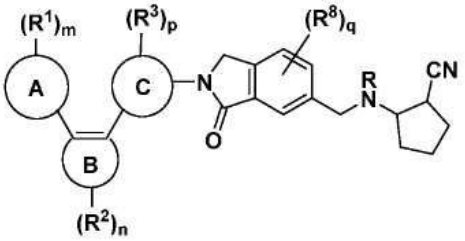
II-ss



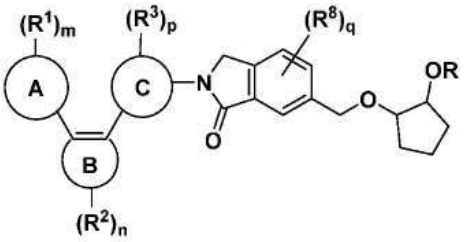
II-tt



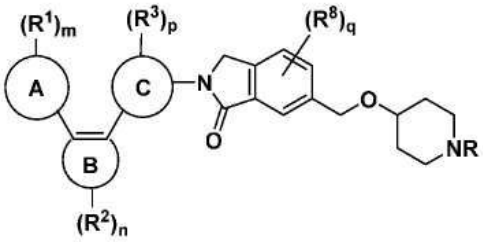
II-uu



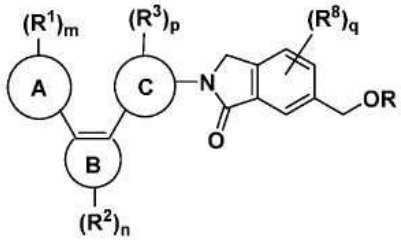
II-vv



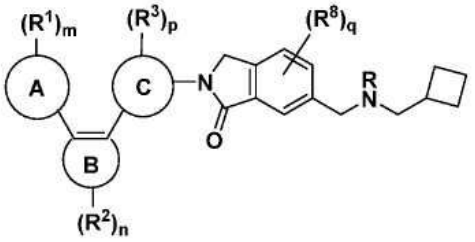
II-ww



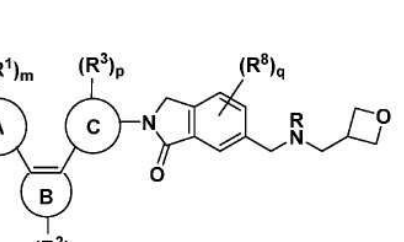
II-xx



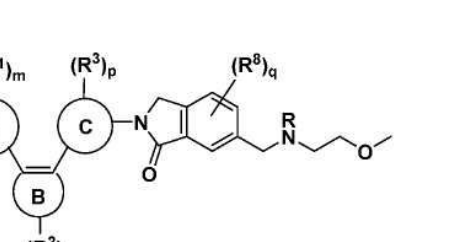
II-yy



II-zz



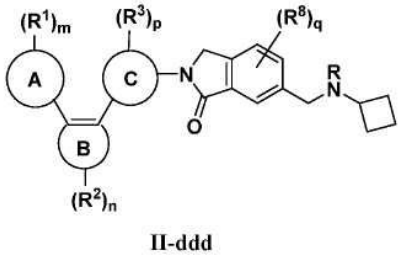
II-aaa



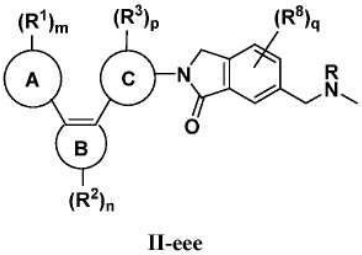
II-bbb

II-ccc

II-ddd



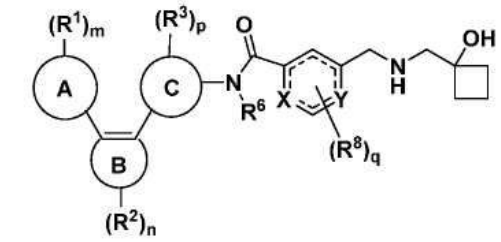
II-eee



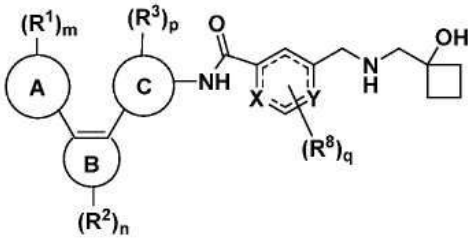
또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이며, 여기서 -OR, -NR- 또는 $-N(R)_2$의 R 기는 수소, -CN, 또는 할로겐이 아닌, 화합물.

청구항 5

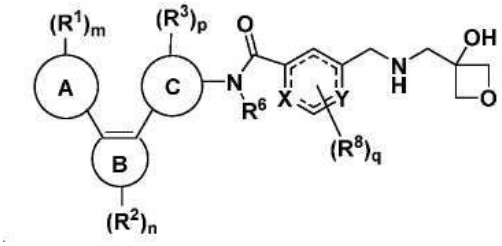
제1항에 있어서, 상기 화합물은 식 II-k-a 내지 II-eee-a:

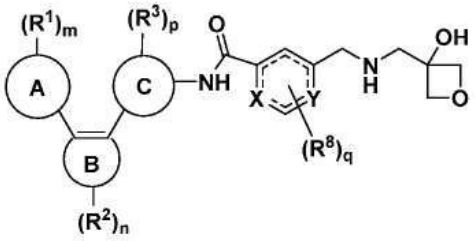


II-k-a

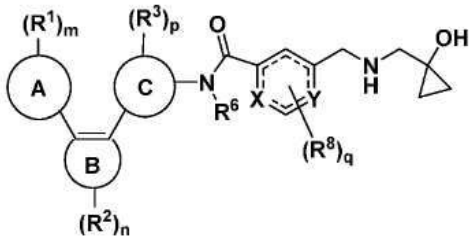


II-l-a

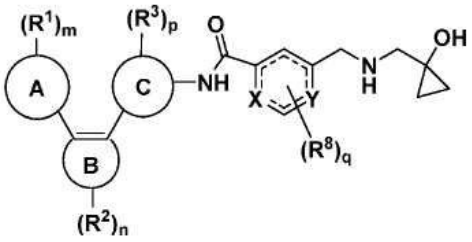




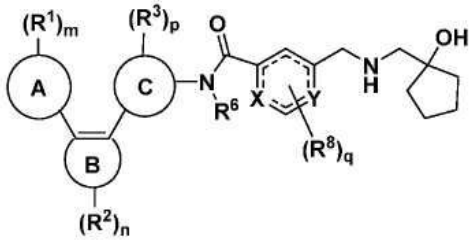
II-m-a



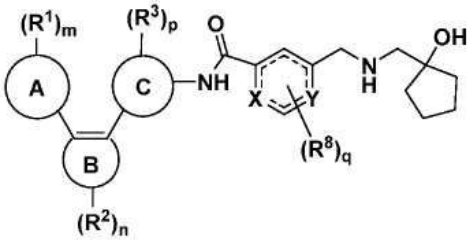
II-n-a



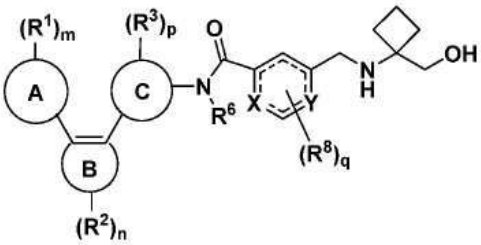
II-o-a



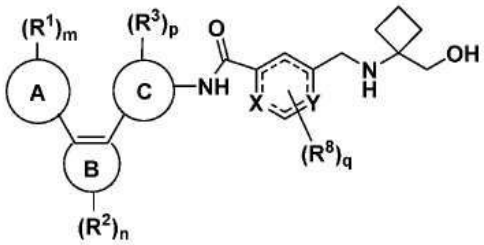
II-p-a



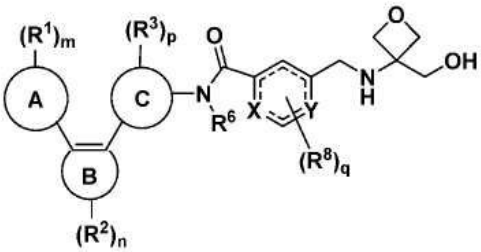
II-q-a



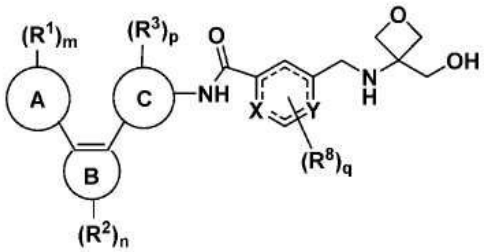
II-r-a



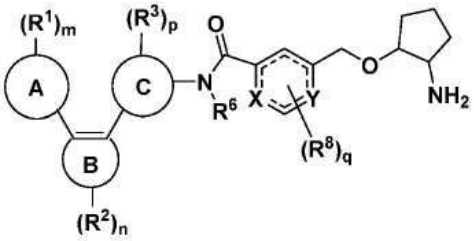
II-s-a



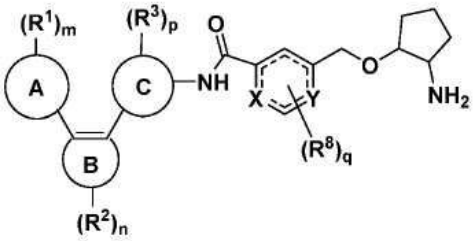
II-t-a



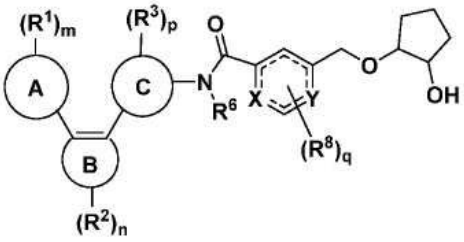
II-u-a



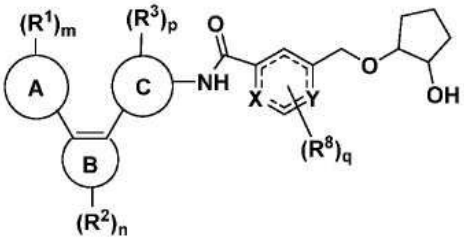
II-v-a



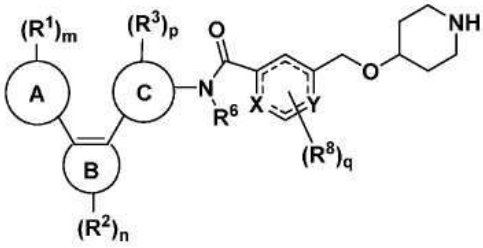
II-y-a



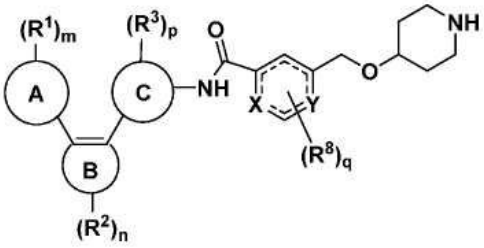
II-z-a



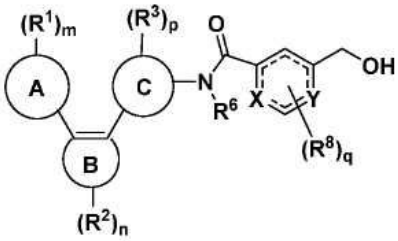
II-cc-a



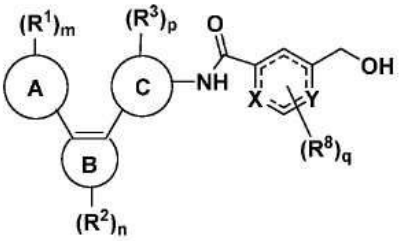
II-dd-a



II-ee-a

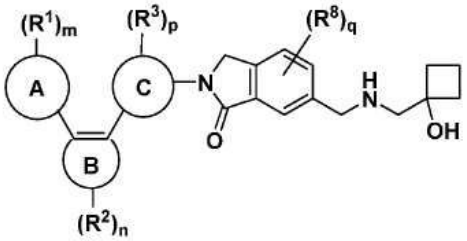


II-ff-a

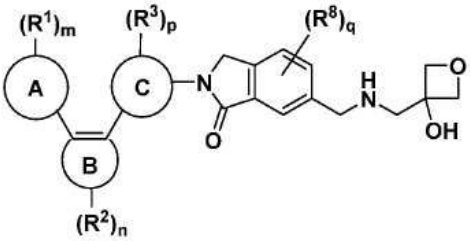


II-gg-a

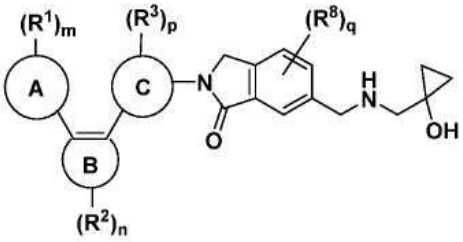
II-hh-a



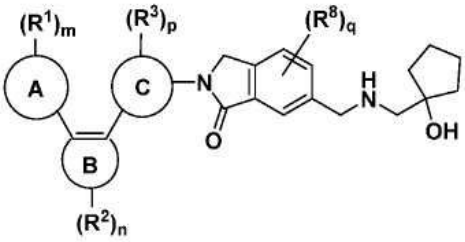
II-nn-a



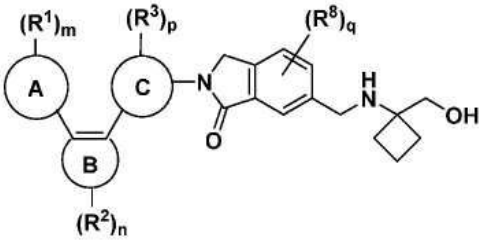
II-oo-a



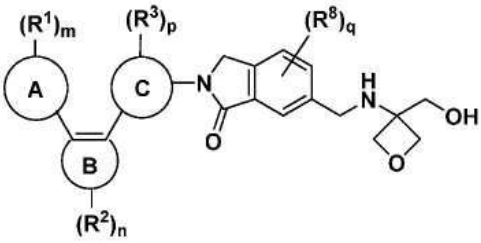
II-pp-a



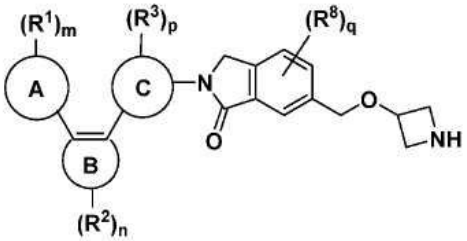
II-qq-a



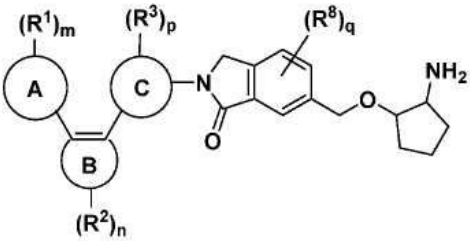
II-rr-a



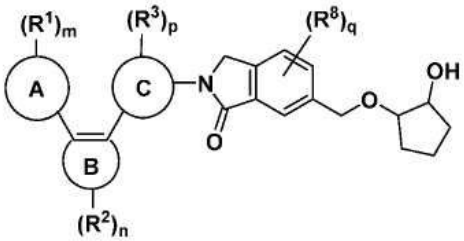
II-ss-a



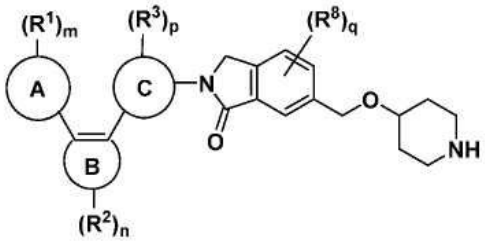
II-uu-a



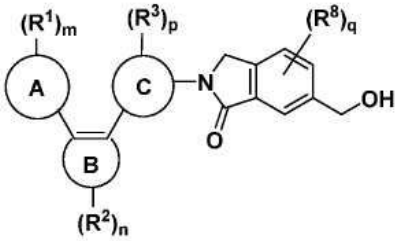
II-vv-a



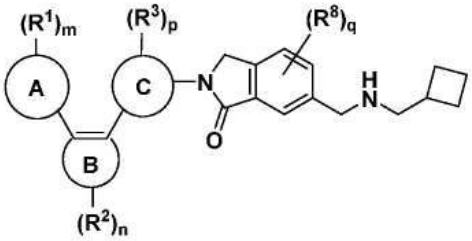
II-xx-a



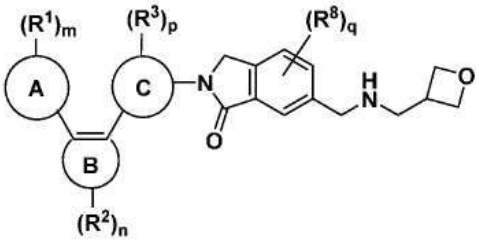
II-yy-a



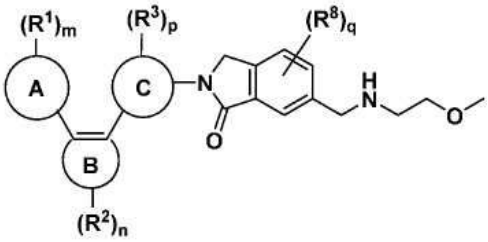
II-zz-a



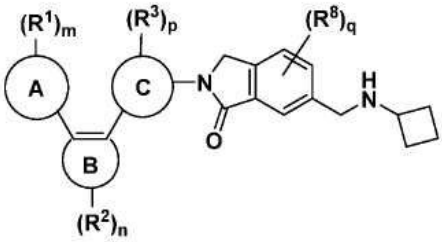
II-aaa-a



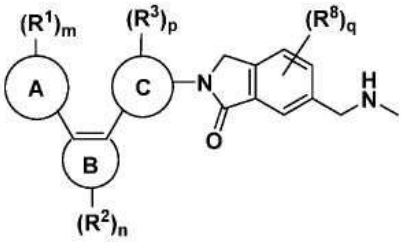
II-bbb-a



II-ccc-a



II-ddd-a

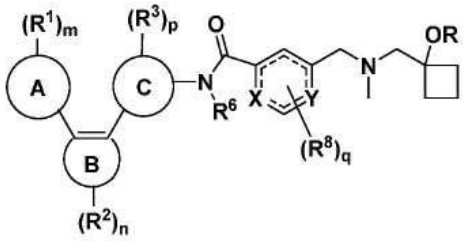


II-eee-a

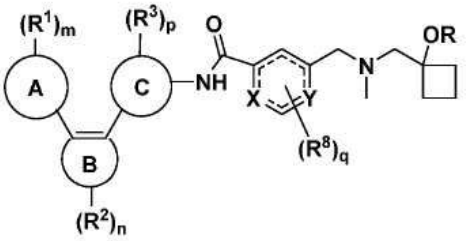
또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

청구항 6

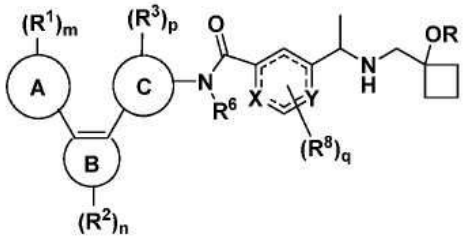
제1항에 있어서, 상기 화합물은 식 II-a 내지 II'-vv:



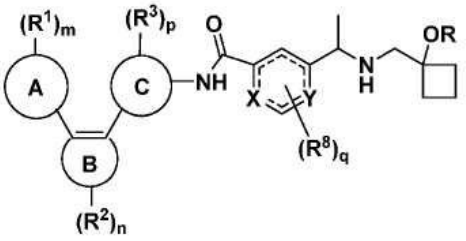
II'-a



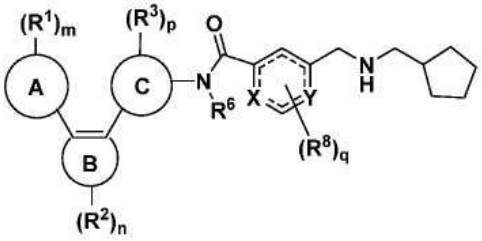
II'-b



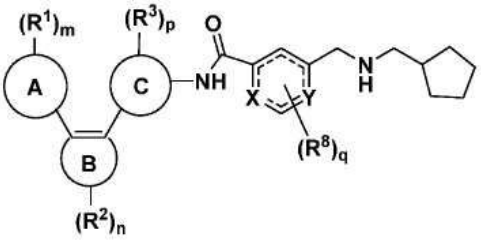
II'-c



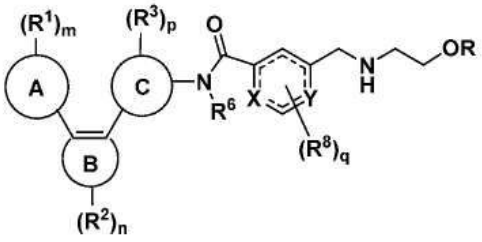
II'-d



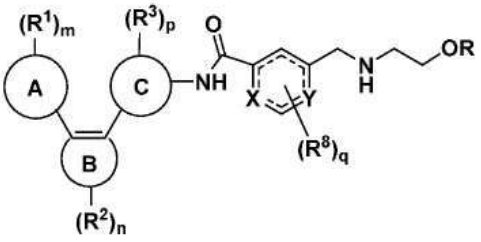
II'-e



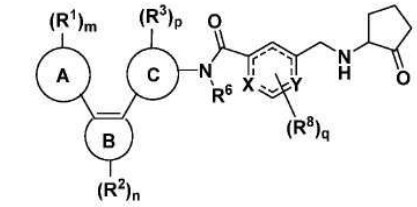
II'-f



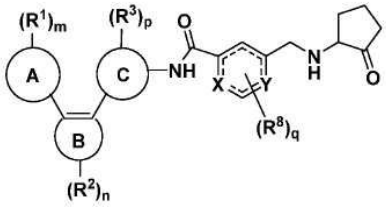
II'-g



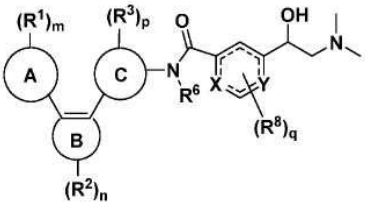
II'-h



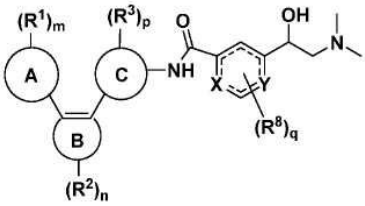
II'-i



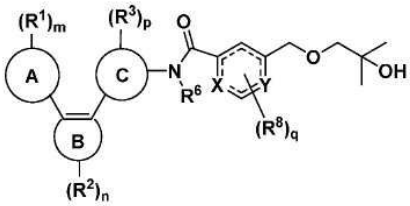
II'-j



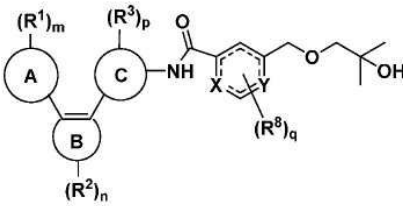
II'-k



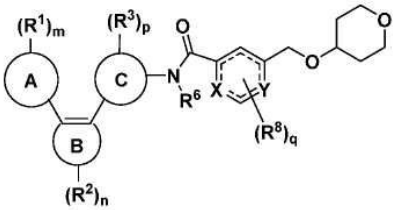
II'-l



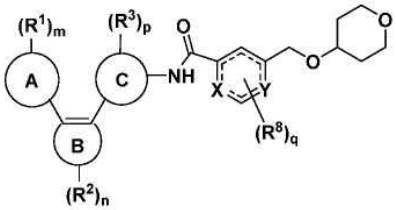
II'-m



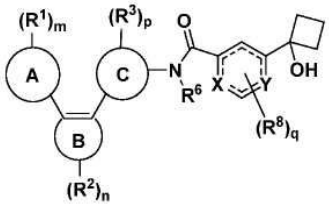
II'-n

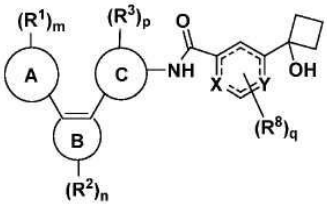


II'-o

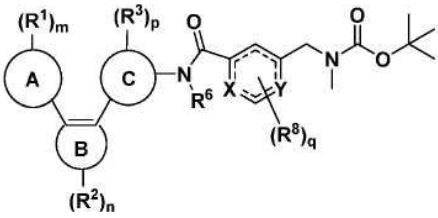


II'-p

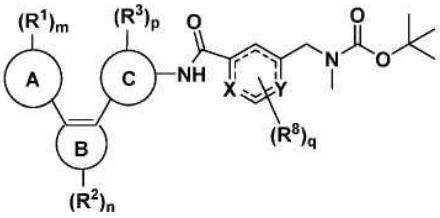




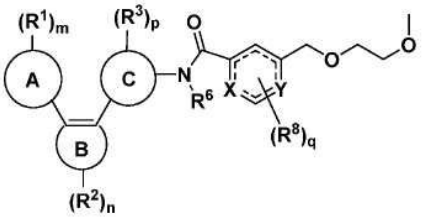
II'q



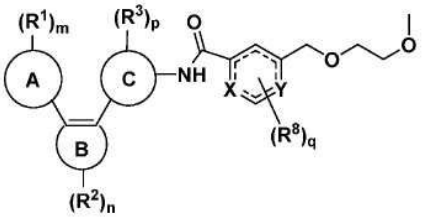
II'r



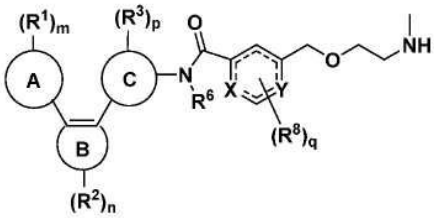
II'-s



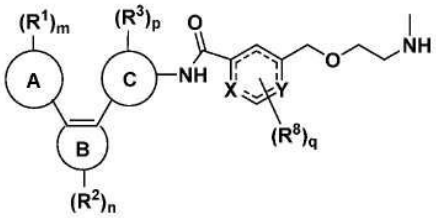
II'-t



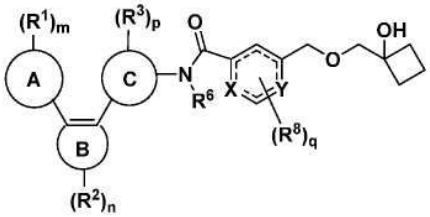
II'-u



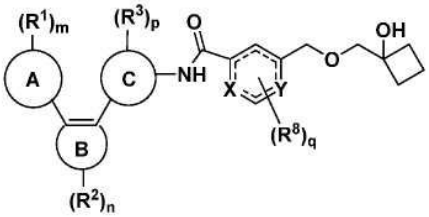
II'-v



II'-w

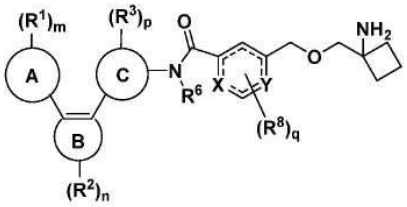


II'-x

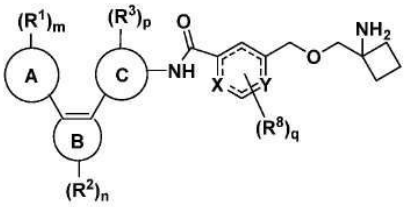


II'-y

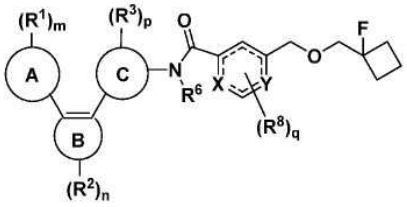
II'-z



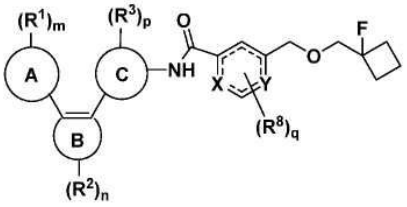
II'-aa



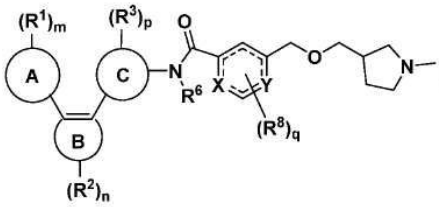
II'-bb



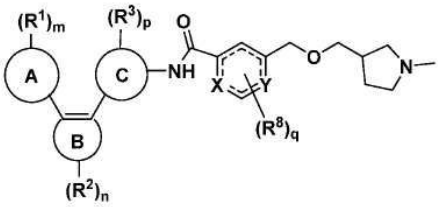
II'-cc



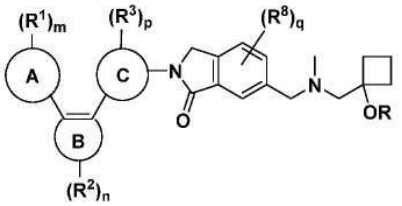
II'-dd



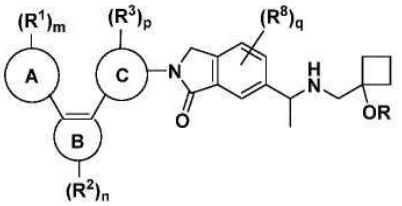
II'-ee



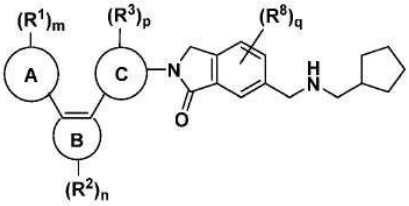
II'-ff

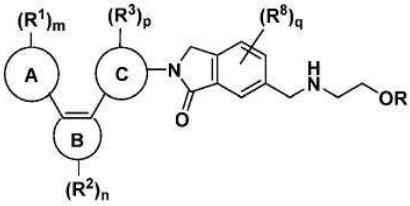


II'gg

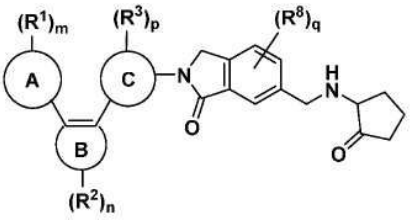


II'-hh

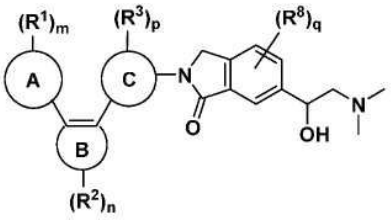




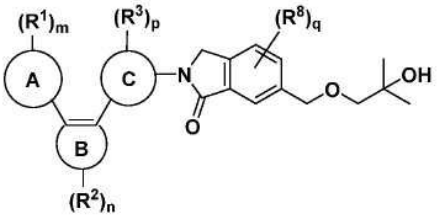
II'-ii



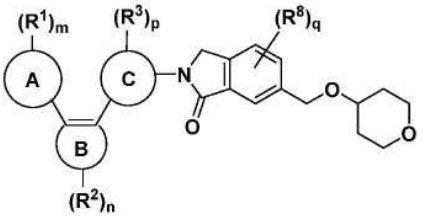
II'-jj



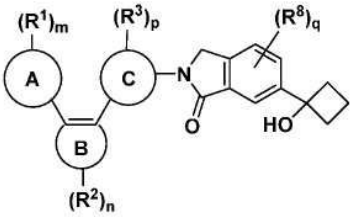
II'-kk



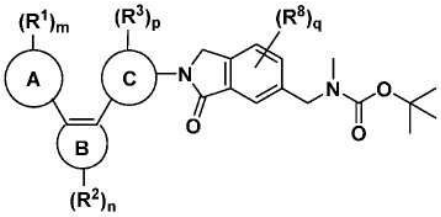
II'-ll



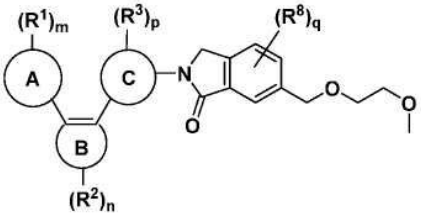
II'-mm



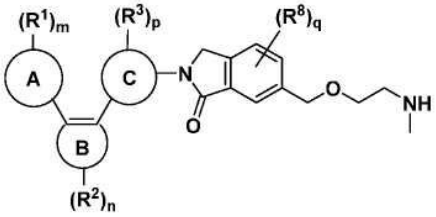
II'-nn



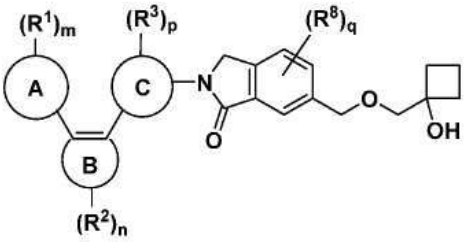
II'-oo



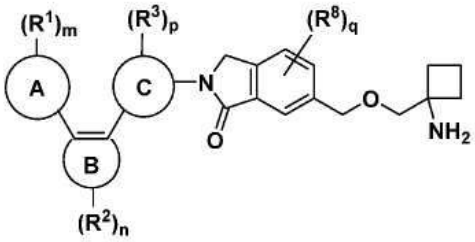
II'-pp



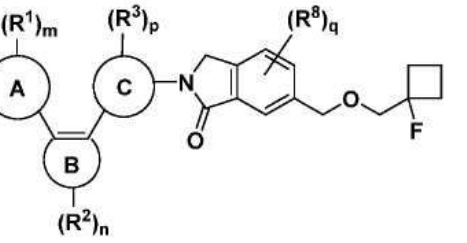
II'-qq



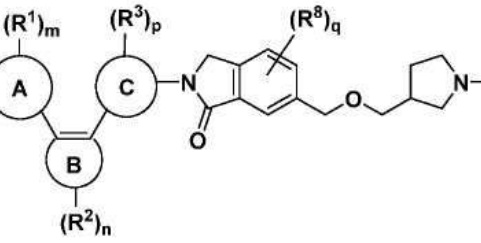
II'-rr



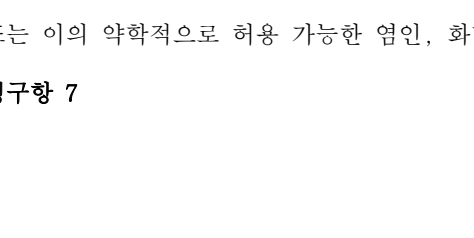
II'-ss



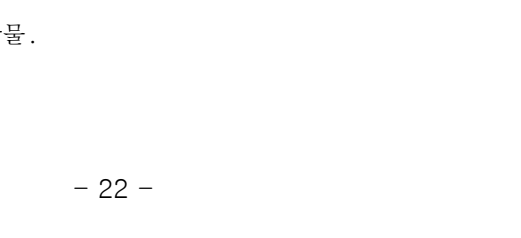
II'-tt



II'-uu



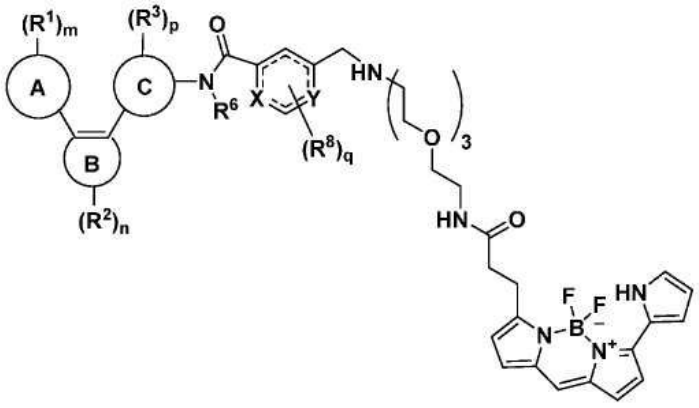
II'-vv



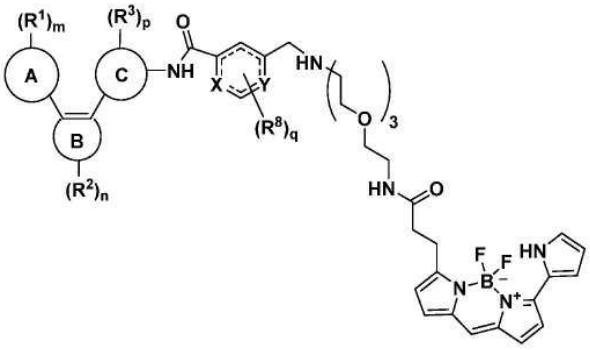
또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

청구항 7

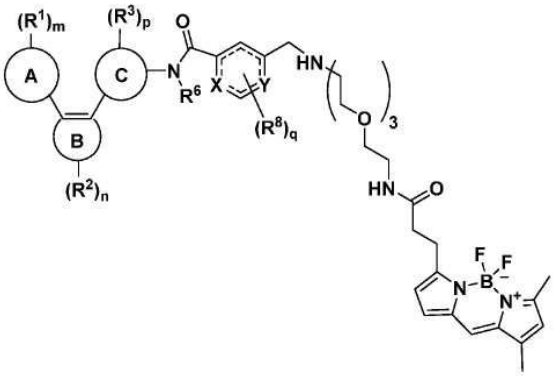
제1항에 있어서, 상기 화합물은 식 II'-ww, II'-xx, II'-yy, II'-zz, II'-aaa, 또는 II'-bbb:



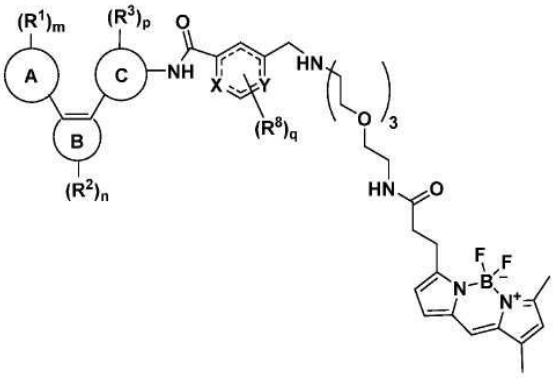
II'-ww



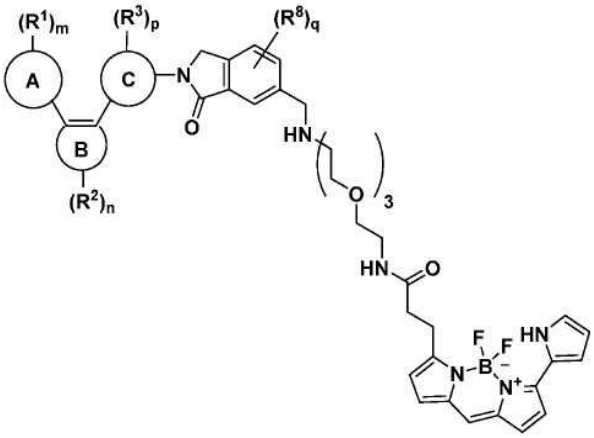
II'-xx



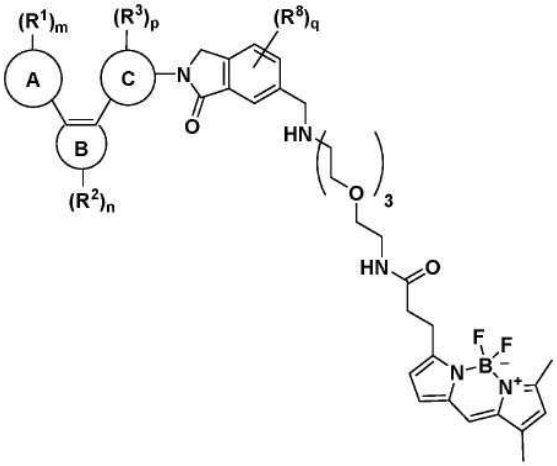
II'-yy



II'-zz



II'-aaa

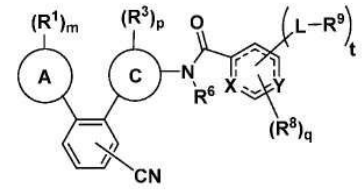


II'-bbb

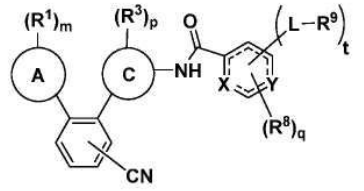
또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

청구항 8

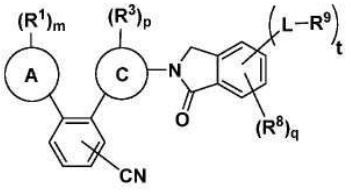
제1항에 있어서, 상기 화합물은 식 III-a 내지 III-n:



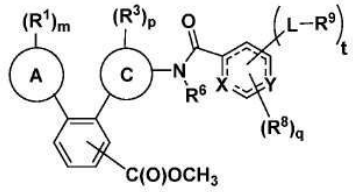
III-a



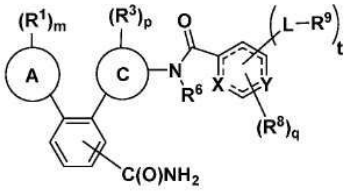
III-b



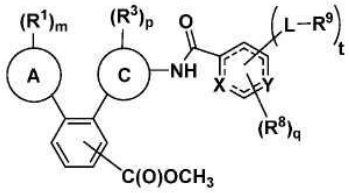
III-c



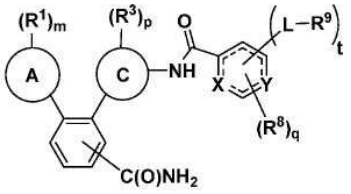
III-d



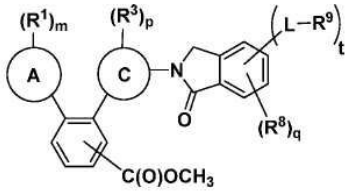
III-e



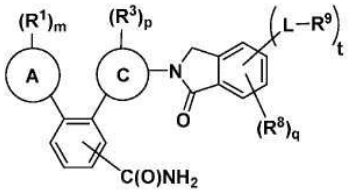
III-f



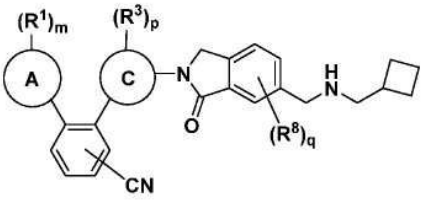
III-g



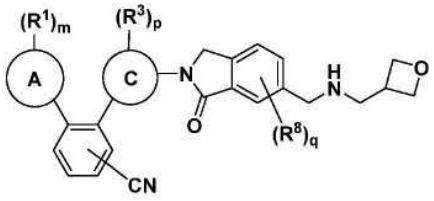
III-h



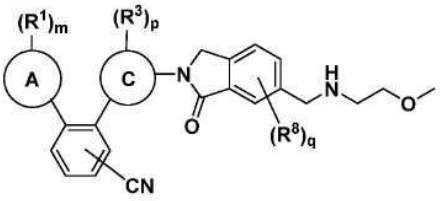
III-i



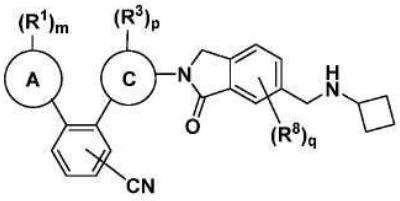
III-j



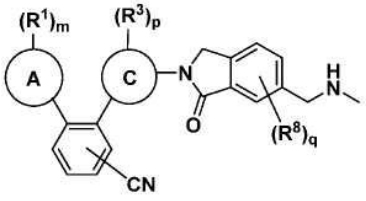
III-k



III-l



III-m

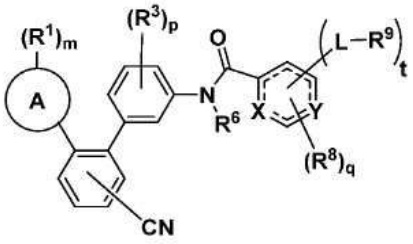


III-n

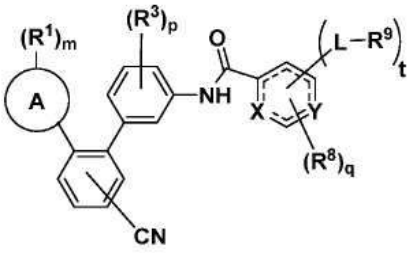
또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

청구항 9

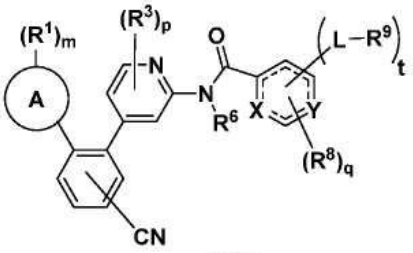
제1항에 있어서, 상기 화합물은 식 IV-a 내지 IV-w:



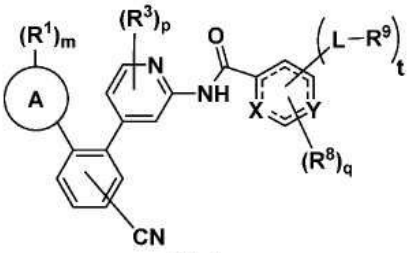
IV-a



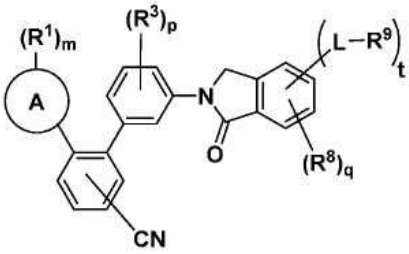
IV-b



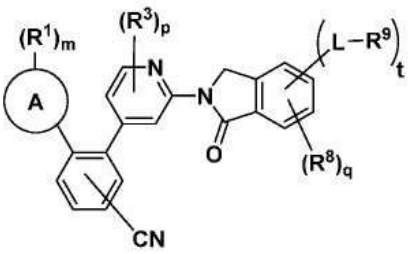
IV-c



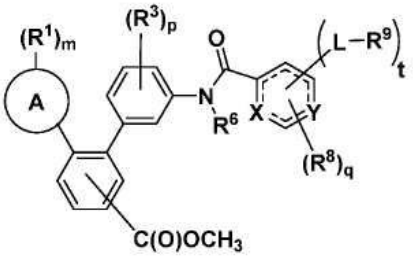
IV-d



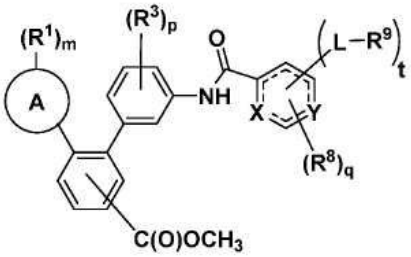
IV-e



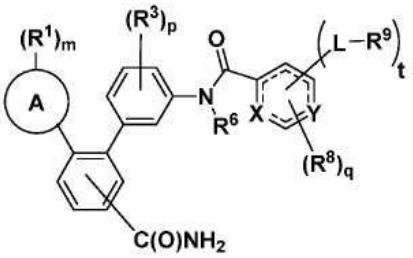
IV-f



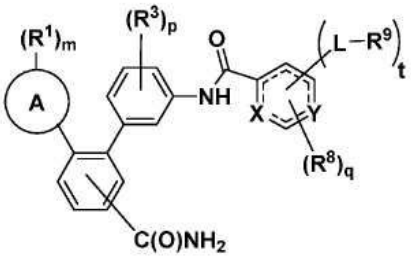
IV-g



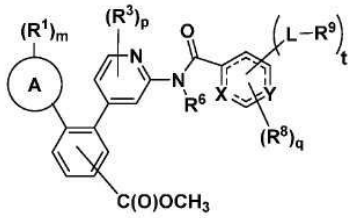
IV-h



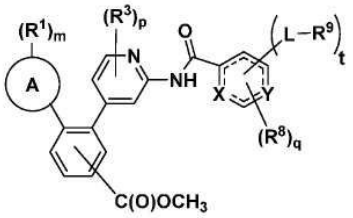
IV-i



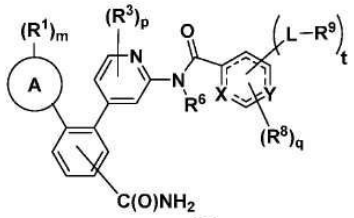
IV-j



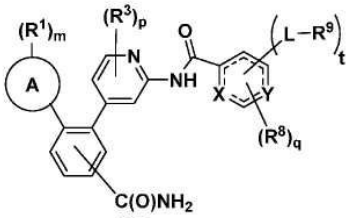
IV-k



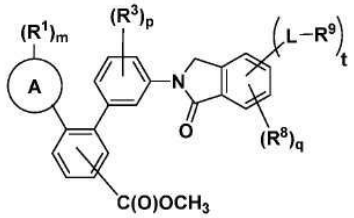
IV-l



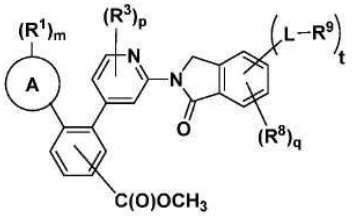
IV-m



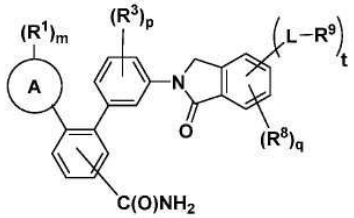
IV-n



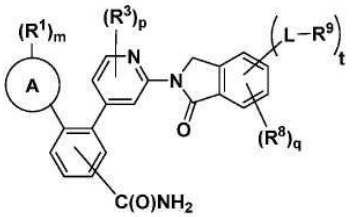
IV-o



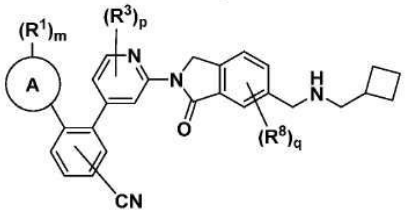
IV-p



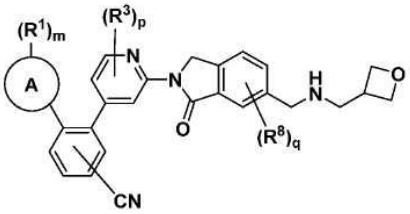
IV-q



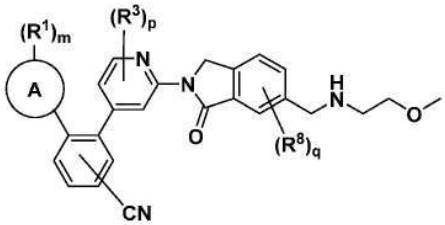
IV-r



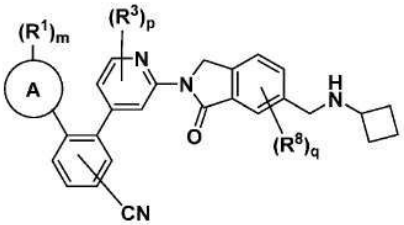
IV-s



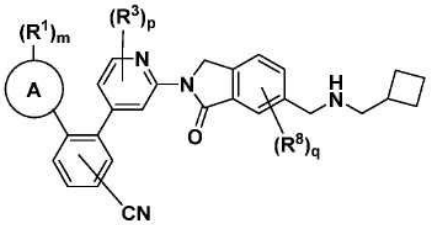
IV-t



IV-u



IV-v



IV-w

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

청구항 10

표 1에 도시된 것들로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 12

의약으로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 제11항의 약학적 조성물.

청구항 13

생물 시료에서 Cbl-b를 억제하는 방법으로서, 상기 시료를 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 제11항의 약학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 14

환자에서 Cbl-b 매개 장애, 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 제11항의 약학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 Cbl-b 매개 장애는 혈액암인, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 여기서 상기 혈액암은 B-세포 급성 림프구성 백혈병(BALL), T-세포 급성 림프구성 백혈병(TALL), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 만성 백혈병, B-세포 전림프구성 백혈병, 모세포성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 털세포 백혈병, 소세포 또는 대세포 여포성 림프종, 악성 림프구증식성 병태, MALT 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비호지킨 림프종, 형질모세포성 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 및 전백혈병으로부터 선택되는 혈액암 또는 혈액 병태인, 방법.

청구항 17

제14항에 있어서, 여기서 상기 Cbl-b-매개 장애는 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 영역 암, 위암, 고환암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁내막암, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계 암, 갑상선 암, 부갑상선 암, 부신 암, 연조직의 육종, 요도암, 음경암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 및 만성 림프구성 백혈병을 포함하는 만성 또는 급성 백혈병, 아동기의 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요도 암, 신우 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관형성, 척추축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피모양암, 편평 세포암, T-세포 림프종, 환경적으로 유도된 암, 및 상기 암들의 조합인, 방법.

청구항 18

환자의 Cbl-b 매개 장애, 질환 또는 병태를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 제11항의 약학적 조성물의 용도.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 Cbl-b 매개 장애는 혈액암인, 용도.

청구항 20

제19항에 있어서, 여기서 상기 혈액암은 B-세포 급성 림프구성 백혈병(BALL), T-세포 급성 림프구성 백혈병(TALL), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 만성 백혈병, B-세포 전림프구성 백혈병, 모세포성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 털세포 백혈병, 소세포 또는 대세포 여포성 림프종, 악성 림프구증식성 병태, MALT 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비호지킨 림프종, 형질모세포성 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 및 전백혈병으로부터 선택되는 혈액암 또는 혈액 병태인, 용도.

청구항 21

제18항에 있어서, 여기서 상기 Cbl-b-매개 장애는 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 영역 암, 위암, 고환암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁내막암, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계 암, 갑상선 암, 부갑상선 암, 부신 암, 연조직의 육종, 요도암, 음경암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 및 만성 림프구성 백혈병을 포함하는 만성 또는 급성 백혈병, 아동기의 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요도 암, 신우 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양혈관형성, 척추축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피모양암, 편평 세포암, T-세포 림프종, 환경적으로 유도된 암, 및 상기 암들의 조합인, 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 12월 3일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/264,940호, 및 2021년 4월 9일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/173,121호의 우선권을 주장하며, 이들 각각의 전체는 참조로서 본원에 통합된다.

[0003] **본 발명의 기술 분야**

[0004] 본 발명은 E3 리가아제 카시타스 B-계통 림프종 b(Cbl-b, E3 ligase Casitas B-lineage lymphoma b)를 억제하는 데 유용한 화합물 및 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물 및 다양한 장애의 치료에 상기 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

배 경 기 술

[0005] 유비퀴틴화는 생리학적 과정에 관여하는 단백질의 기능 및 운명을 조절하는 번역 후 변형이다. 표적 단백질에 유비퀴틴을 첨가하는 것은 3개의 효소가 관여하는 3단계 효소 과정을 통해 일어난다. 제1 효소인 E1은 유비퀴틴 활성화를 촉매한다. 그런 다음, 활성화된 유비퀴틴을 E1로부터 유비퀴틴-접합 효소인 E2로 옮긴다. 제3 효소, 또는 E3 리가아제는 기질 특이성을 부여하고 E2로부터 단백질 기질로의 유비퀴틴의 전달을 직접 촉매한다. 단백질에 폴리-유비퀴틴 사슬을 첨가하는 것은 프로테아좀에 의해 유비퀴틴-접합 단백질이 펩티드로 분해되는 것으로 이어지는 신호로서 기능한다. 또한, 폴리-유비퀴틴화 및 모노-유비퀴틴화는 또한 하류 활성 및 신호전달 이벤트에 필요한 단백질과 단백질 기질과의 세포 국소화, 기능, 및 상호작용을 변경할 수 있다.

[0006] 유비퀴틴화는 세포 주기, DNA 복구, 분화, 및 선천 및 적응 면역을 포함하여, 질환에서 종종 조절되지 않는 다수의 생물학적 과정을 조절한다. 따라서, 유비퀴틴 프로테아좀 시스템의 성분을 조절하는 분자의 발견은 암 및 자가면역 질환을 포함하는 광범위한 병태에 대한 매력적인 치료 기회를 나타낸다.

[0007] 본원에서 설명되는 화합물 및 조성물은 일반적으로 E3 리가아제 카시타스 B-계통 림프종 b(Cbl-b)의 억제에 유용하다.

[0008] Cbl-b는 RING 핑거 E3 리가아제이고, 고도로 보존된 Cbl 단백질 계열의 구성원이며, 포유류에서 3개의 Cbl 유전자로 구성된다: Cbl, Cbl-b, 및 Cbl-c. Cbl 단백질은 단백질-단백질 상호작용 도메인을 통해 표적 단백질과 상호작용하여, 다수의 세포 유형에서 티로신 키나아제(TK) 신호 전달을 포함하는 다수의 신호 전달 경로를 조절할 수 있다. Cbl 단백질의 구조는 아미노-말단 티로신 키나아제 결합 도메인(TKBD), 링커 나선 영역(LHR) 및 RING(really interesting new gene) 도메인에, 이어서 Src 상동성 2(SH2) 및 Src 상동성 3(SH3) 도메인에 대한

결합 부위를 함유하는 카르복시-말단 영역으로 구성된다. Cbl TKBD는 포스포-티로신 의존 방식으로, 활성화된 TK와 같은 기질에 결합하는 4-나선 다발(4H), EF-핸드, 및 변이체 SH2 도메인으로 구성된다.

[0009] Cbl-b에 의한 활성화된 수용체 TK의 유비퀴틴화는 막 및 분류 엔도솜 모두에서 내재성 단백질의 조립을 조절하여 리소좀 표적화, 분해 및 신호 종결을 촉진한다. Cbl-b는 또한 수용체 사슬 및 관련 세포기질 TK의 유비퀴틴화를 통해 항원 및 사이토카인 수용체로부터의 신호 전달을 하향 조절하여, 불활성화 및/또는 프로테아좀 분해를 유도하는 데 중요하다.

[0010] Cbl-b는 면역 세포 계통에서 발현되고 면역 세포 활성화 및 말초 내성의 유지의 주요 조절자로서 작용한다. Cbl-b는 항원 수용체의 활성화에 대한 임계값을 확립함으로써 적응 면역계 신호 전달을 음으로 조절한다. T 세포에서, Cbl-b는 T 세포 수용체(TCR) 결합 시 생산적인 면역 반응을 일으키기 위한 공동자극 신호에 대한 요건을 부여한다. Cbl-b, 보다 구체적으로는 Cbl-b의 RING Zn-핑거 리가아제 도메인 결핍 마우스에서는, CD8+ T 세포에 의해 매개되는 종양 거부 반응을 나타냈다.

[0011] 또한, Cbl-b는 NK 세포, 항원 제시 수지상 세포(DC) 및 단핵구를 포함하는, 선천 면역에 관여하는 다수의 세포 계통의 활성을 조절한다. 따라서, 다양한 면역 세포에서 Cbl-b의 단백질 표적의 복잡성 및 다양성으로 인해, Cbl-b의 기능은 세포 유형 의존적일 가능성이 있다.

[0012] 면역 세포에서 억제성 신호를 제거하여 생산적인 면역 체계를 증강시키는 것을 목표로 하는 신규한 치료 접근법이 최근에 주목을 받았다. Cbl-b가 선천 면역 및 적응 면역 모두에서 다중 신호 전달 메커니즘을 조절하는 데 중심 역할을 하는 것을 고려할 때, Cbl-b의 억제는 암 면역 요법을 포함하는 치료 기회를 제공한다.

[0013] Cbl-b 억제자는 암 백신의 활성을 강화할 수도 있다. 예를 들어, DC 백신과 조합된 *Cbl-b* -/- CD8+ T 세포의 입양 전달이 종양 성장을 지연시키는 것으로 보고되었다. 또한, *Cbl-b* -/- T 세포는 *시험관 내* 및 *생체 내*에서 PDL-1/PD-1에 의한 억제에 내성이 있으며, 이는 Cbl-b 억제자와 항-PD-1/PD-L1 관문 차단의 이론적 근거를 뒷받침한다.

[0014] Cbl-b의 발현 강화는 폐 선암종에서 더 양호한 예후를 갖는다. 또한, Cbl 단백질 및 Cbl-b 링커 서열의 RING 핑거 도메인에서의 돌연변이는 청소년 골수단핵구성 백혈병(JMML), 백혈병 전 만성 골수단핵구성 백혈병(CMML), 골수증식성 신생물(MPN), 및 급성 골수성 백혈병(AML)을 포함하는, 다양한 장애 및 암에서 발견된다. 이러한 관찰은 활성화된 TK의 분해 장애가 Cbl 단백질이 관여하는 중요한 암 메커니즘을 나타낸다는 것을 시사한다. 이에 따라, 다수의 보고는 Cbl-b에 의한 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 및 혈소판 유래 성장 인자 수용체 알파(PDGFRa)의 유비퀴틴화를 입증하였다. 이들 수용체의 유비퀴틴화는 다양한 암 계통에서 그들의 프로테아좀 의존성 분해를 촉진한다. Cbl-b에 의한 EGFR의 분해는 폐암 및 위암 세포 증식을 초래하고 전이성 유방암 및 위암에서 상피에서 중간엽으로의 전이(EMT)를 매개한다. 또한, EGFR 및 PDGFR 둘 모두의 증폭 및 돌연변이는 종양원성 형질전환의 주요 동인이며, 다수의 유형의 암에서 흔히 발견된다. 따라서, Cbl-b 억제는 종양 내인성 및 종양 외인성 요법 모두에 대한 기회를 나타낸다.

발명의 내용

[0015] 이제, 본 발명의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 Cbl-b의 억제자로서 효과적인 것으로 밝혀졌다. 소정의 실시예에서, 본 발명은 본원에 제시된 화학식의 화합물을 제공한다.

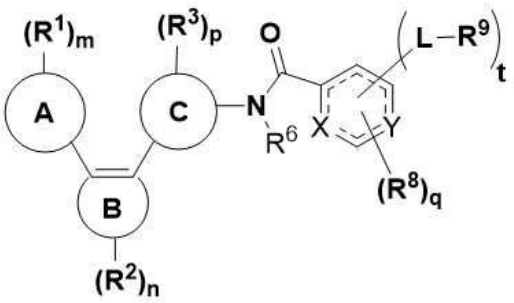
[0016] 본 발명의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 Cbl-b와 관련된 면역계를 조절하는 것과 연관된, 다양한 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 데 유용하다. 이러한 질환, 장애 또는 병태는 본원에서 설명되는 것을 포함한다.

[0017] 본 발명에 의해 제공된 화합물은 또한 생물학적 및 병리학적 현상에서 Cbl-b 효소의 연구; 신체 조직에서 발생하는 유비퀴틴화의 연구; 및 *시험관 내* 또는 *생체 내*에서 세포 주기, DNA 복구, 분화, 및 선천 및 적응 면역의 새로운 Cbl-b 억제자 또는 다른 조절자의 비교 평가에 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] ***1. 본 발명의 소정의 실시예의 일반적인 설명:***

[0019] 소정의 측면에서, 본 발명은 식 I의 화합물:



[0020]

[0021] I

[0022] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 여기서 L, X, Y, R^1, R^2, R^3, R^6, R^8, R^9, m, n, p, q, 및 t의 각각은 아래에 정의되고 본원의 실시예에서 단독으로 및 조합하여 설명되는 것과 같다.

[0023] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 I의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0024] 일부 실시예에서, 본 발명은 Cbl-b 매개 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

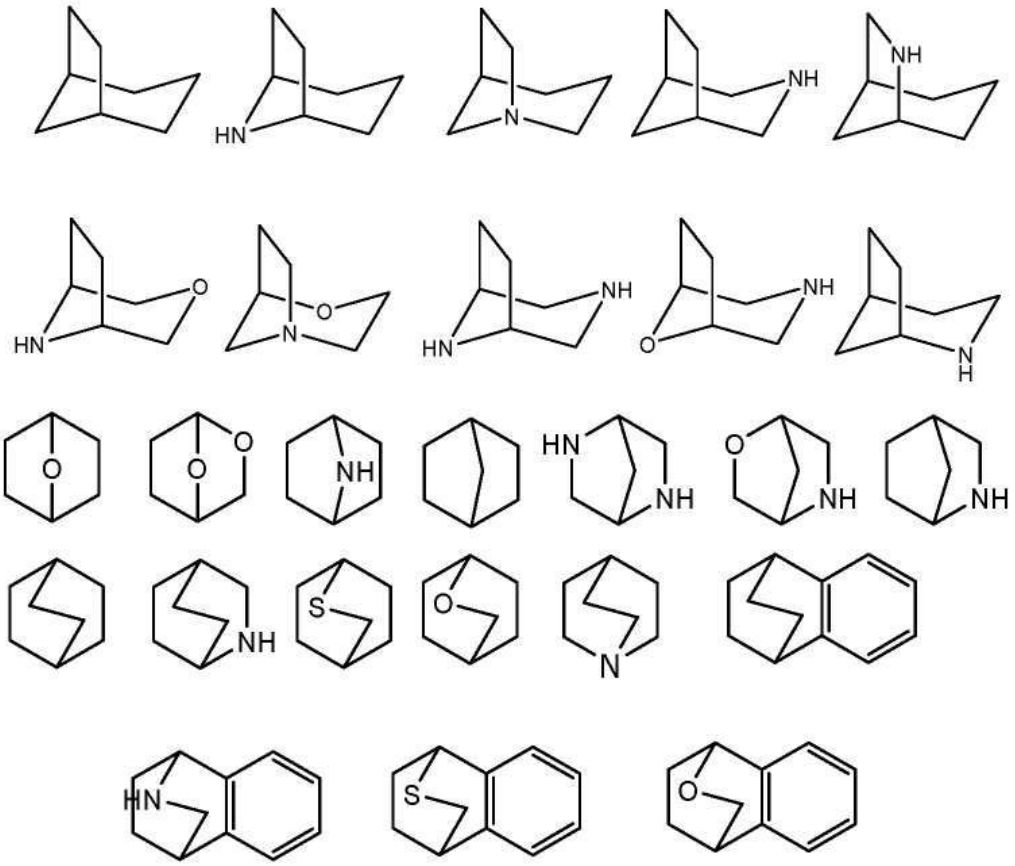
[0025] ***2. 화합물 및 정의:***

[0026] 본 발명의 화합물은 일반적으로 본원에서 설명되는 것들을 포함하고, 본원에 개시된 부류, 하위 부류, 및 종에 의해 추가로 예시된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한 다음의 정의가 적용될 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed에 따라서 확인된다. 또한, 유기 화학의 일반적인 원리는 "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 및 "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. 및 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001에 설명되어 있으며, 그 전체 내용은 본원에 참조로서 통합된다.

[0027] 용어 "지방족" 또는 "지방족기"는, 본원에서 사용되는 바와 같이, 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄(즉, 비분지형) 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 탄화수소 사슬, 또는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만, 방향족은 아니며, 분자의 나머지 부분에 대한 단일 부착 지점을 갖는, (본원에서 "탄소환", "시클로지방족" 또는 "시클로알킬"로도 지칭됨) 단환 탄화수소 또는 이환 탄화수소를 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 지방족기는 1-6개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시예에서, 지방족기는 1-5개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 다른 실시예에서, 지방족기는 1-4개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 실시예에서, 지방족기는 1-3개의 지방족 탄소 원자를 함유하고, 또 다른 실시예에서, 지방족기는 1-2개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시예에서, "시클로지방족"(또는 "탄소환" 또는 "시클로알킬")은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만, 방향족이 아니며, 분자의 나머지 부분에 대한 단일 부착 지점을 갖는 단환 C_3-C_6 탄화수소를 지칭한다. 적절한 지방족기는 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬, 알케닐, 알키닐 기 및 이들의 혼성체, 예컨대 (시클로알킬)알킬, (시클로알케닐)알킬 또는 (시클로알킬)알케닐을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0028] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "가교된 이환"은 임의의 이환 고리 시스템, 즉 적어도 하나의 브릿지를 갖는, 탄소환 또는 헤테로환, 포화 또는 부분 불포화를 지칭한다. IUPAC에 의해 정의된 바와 같이, "브릿지"는 두 개의 브릿지헤드를 연결하는 원자들 또는 원자 또는 원자가 결합의 비분지형 사슬이고, 여기서 "브릿지헤드"는 3개 이상의 골격 원자(수소 제외)에 결합되는 고리 시스템의 임의의 골격 원자이다. 일부 실시예에서, 가교된 이환기는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 7-12개의 고리 구성원 및 0-4개의 헤테로원자를 갖는다. 이러한 가교된 이환 기는 당해 분야에 주지되어 있고, 아래에 제시된 기를 포함하며, 여기서 각각의 기는 임의의 치환 가능한 탄소 또는 질소 원자에서 분자의 나머지 부분에 부착된다. 달리 명시되지 않는 한, 가교된 이환기는 지방족기에 대해 제시된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. 추가적으로 또는

대안적으로, 가교된 이환기의 임의의 치환 가능한 질소는 선택적으로 치환된다. 예시적인 가교된 이환체는 다음을 포함한다:



[0029]

[0030] 용어 "저급 알킬"은 C_{1-4} 직쇄 또는 분지형 알킬기를 지칭한다. 예시적인 저급 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 삼차-부틸이다.

[0031] 용어 "저급 할로알킬"은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 C_{1-4} 직쇄 또는 분지형 알킬기를 지칭한다.

[0032] 용어 "헤테로원자"는 산소, 황, 질소, 인, 또는 실리콘 중 하나 이상을 의미한다 (질소, 황, 인, 또는 실리콘의 임의의 산화된 형태; 임의의 염기성 질소의 사차화된 형태; 또는 헤테로환 고리의 치환 가능한 질소, 예를 들어 N(3,4-디하이드로-2*H* -피롤릴에서와 같음), NH(피롤리디닐에서와 같음), 또는 NR^+(N-치환된 피롤리디닐에서와 같음) 포함).

[0033] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "불포화"는 모이어티가 하나 이상의 불포화 단위를 갖는 것을 의미한다.

[0034] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "2가 C_{1-8}(또는 C_{1-6}) 포화 또는 불포화, 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬"은 본원에서 정의된 바와 같이 직선형 또는 분지형인 2가 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌 사슬을 지칭한다.

[0035] 용어 "알킬렌"은 2가 알킬기를 지칭한다. "알킬렌 사슬"은 폴리메틸렌기, 즉 $-(CH_2)_n-$이고, 여기서 n은 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 2 내지 3이다. 치환된 알킬렌 사슬은 하나 이상의 메틸렌 수소 원자가 치환기로 대체되는 폴리메틸렌기이다. 적절한 치환기는 치환된 지방족기에 대해 후술하는 것들을 포함한다.

[0036] 용어 "알케닐렌"은 2가 알케닐기를 지칭한다. 치환된 알케닐렌 사슬은 하나 이상의 수소 원자가 치환기로 대체되는 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 폴리메틸렌기이다. 적절한 치환기는 치환된 지방족기에 대해 후술하는 것들을 포함한다.

[0037] 용어 "할로겐"은 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.

[0038] 단독으로 사용되거나 "아랄킬," "아랄콕시", 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되는 용어 "아릴"은 총 5 내지 14개의 고리 구성원을 갖는 단환 또는 이환 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 시

스템 내의 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 시스템 내의 각각의 고리는 3 내지 7개의 고리 구성원을 함유한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리"와 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 본 발명의 소정의 실시예에서, "아릴"은 하나 이상의 치환기를 가질 수 있는, 페닐, 비페닐, 나프틸, 안트라실 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"의 범주 내에는 방향족 고리가 하나 이상의 비방향족 고리, 예컨대 인다닐, 프탈이미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐, 또는 테트라하이드로나프틸 등에 융합되는 기가 또한 포함된다.

[0039] 단독으로 사용되거나 "헤테로아랄킬" 또는 "헤테로아알콕시"와 같은, 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되는 용어 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는 5 내지 10개의 고리 원자, 바람직하게는 5, 6 또는 9개의 고리 원자를 갖고; 환형 어레이로 공유된 6, 10 또는 14개의 π 전자를 가지며; 탄소 원자에 더하여, 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다. 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소, 또는 황을 지칭하며, 질소 또는 황의 임의의 산화된 형태, 및 염기성 질소의 임의의 사차화된 형태를 포함한다. 헤테로아릴기는, 제한 없이, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 및 프테리디닐을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는 또한 헤테로방향족 고리가 하나 이상의 아릴, 시클로지방족, 또는 헤테로시클릴 고리에 융합되는 기를 포함하며, 달리 명시되지 않는 한, 라디칼 또는 부착 지점은 헤테로방향족 고리 상에 또는 헤테로방향족 고리가 융합되는 고리 중 하나 상에 있다. 비제한적인 예는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4*H*-퀴놀리지닐, 카바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 및 테트라하이드로이소퀴놀리닐을 포함한다. 헤테로아릴기는 단환 또는 이환일 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 고리", "헤테로아릴기", 또는 "헤테로방향족"과 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 이들 용어 중 어느 하나는 선택적으로 치환된 고리를 포함한다. 용어 "헤테로아랄킬"은 헤테로아릴로 치환된 알킬기를 지칭하며, 여기서 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 임의 치환된다.

[0040] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로환", "헤테로시클릴", "헤테로환 라디칼", 및 "헤테로환 고리"는 상호교환적으로 사용되며, 포화되거나 부분적으로 불포화되고, 탄소 원자 이외에, 전술한 바와 같이 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 안정한 5- 내지 7-원 단환 또는 7-10-원 이환 헤테로환 모이어티를 지칭한다. 헤테로환의 고리 원자와 관련하여 사용될 때, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 일례로서, 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리에서, 질소는 N(3,4-디하이드로-2*H*-피롤릴에서와 같음), NH(피롤리디닐에서와 같음), 또는 $^{+}$NR(*N*-치환 피롤리디닐에서와 같음)일 수 있다.

[0041] 헤테로환 고리는 안정한 구조를 초래하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트기에 부착될 수 있고, 임의의 고리 원자는 선택적으로 치환될 수 있다. 이러한 포화 또는 부분 불포화 헤테로환 라디칼의 예는, 제한 없이, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페닐 피롤리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사자닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 및 퀴누클리디닐을 포함한다. 용어 "헤테로환", "헤테로시클릴", "헤테로시클릴 고리", "헤테로환기", "헤테로환 모이어티", 및 "헤테로환 라디칼"은 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 헤테로시클릴 고리가 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴, 또는 시클로지방족 고리, 예컨대 인돌리닐, 3*H*-인돌릴, 크로마닐, 페난트리디닐, 또는 테트라하이드로퀴놀리닐에 융합되는 기를 또한 포함한다. 헤테로시클릴기는 단환 또는 이환일 수 있다. 용어 "헤테로시클릴알킬"은 헤테로시클릴로 치환된 알킬기를 지칭하며, 여기서 알킬 및 헤테로시클릴 부분은 독립적으로 임의 치환된다.

[0042] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "부분적으로 불포화"는 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 고리 모이어티를 지칭한다. 용어 "부분적으로 불포화"는 다수의 불포화 부위를 갖는 고리를 포함하도록 의도되지만, 본원에서 정의된 바와 같이 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함하도록 의도되지 않는다.

[0043] 본원에서 설명되는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 "임의 치환된" 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된"은 용어 "임의로" 또는 그 외의 용어가 선행하는지 여부와 관계없이, 지정된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적절한 치환기로 치환되는 것을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, "임의 치환된" 기는 기의 각각의 치환 가능한 위치에서 적절한 치환기를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서의 하나 초과의 위치가 특정 기로부터 선택된 하나 초과의 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다.

본 발명에 의해 구상되는 치환기의 조합은 바람직하게는 안정하거나 화학적으로 실현 가능한 화합물의 형성을 초래하는 것들이다. 본원에서 사용되는 용어 "안정한"은, 본원에 개시된 목적 중 하나 이상을 위해 이의 생산, 검출, 및 소정의 실시예에서, 이의 회수, 정제, 및 사용을 허용하는 조건에 처해질 때 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다.

[0044] "임의 치환된" 기의 치환 가능한 탄소 원자 상의 적절한 1가 치환기는 독립적으로 할로겐; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, 이는 R°로 치환될 수 있고; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, 이는 R°로 치환될 수 있고; -CH=CHPh, 이는 R°로 치환될 수 있음; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-피리딜, 이는 R°로 치환될 수 있음; $-NO_2$; -CN; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)C(NR^\circ)N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}P(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}P(O)R^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}OP(O)R^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}OP(O)(OR^\circ)_2$; $-SiR^\circ_3$; $-(C_{1-4}$ 직선형 또는 분지형 알킬렌)$O-N(R^\circ)_2$; 또는 $-(C_{1-4}$ 직선형 또는 분지형 알킬렌)$C(O)O-N(R^\circ)_2$, 여기서 각각의 R°은 아래에 정의된 바와 같이 치환될 수 있고, 독립적으로 수소이고, C_{1-6}지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2-$(5-6원 헤테로아릴 고리), 또는 5-6-원 포화, 부분적으로 불포화되고, 또는 질소로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 아릴 고리를 포함하고, 산소, 또는 황, 또는, 위의 정의에도 불구하고 R°의 2개의 독립적인 발생은, 개재 원자(들)와 함께 취해져서, 3-12-원 포화된 것을 형성하고, 부분적으로 불포화되고, 질소로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 아릴 모노- 또는 이환 고리를 포함하고, 산소, 또는 황, 이는 아래에 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0045] R° 상의 적절한 1가 치환기(또는 개재 원자와 함께 2개의 독립적인 R° 발생을 취함으로써 형성된 고리), 독립적으로 할로겐, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, -(할로$R^\bullet$), $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$이고; -O(할로$R^\bullet$), -CN, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ 직선형 또는 분지형 알킬렌)$C(O)OR^\bullet$, 또는 $-SSR^\bullet$로서, 각각의 $R^\bullet$은 치환되지 않거나, "할로"가 선행하는 경우, 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, C_{1-4}지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$로부터 독립적으로 선택되고, 또는 5-6-원 포화, 부분적으로 불포화되고, 또는 질소로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 아릴 고리를 포함하고, 산소, 또는 황. R°의 포화 탄소 원자 상의 적절한 2가 치환기는 =O 및 =S를 포함한다.

[0046] "임의 치환된" 기의 포화 탄소 원자 상의 적절한 2가 치환기는 다음을 포함한다: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, 또는 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, 여기서 R^*의 각각의 독립적인 발생은 수소, 아래에 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 미치환된 5-6-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리로부터 선택된다. "임의 치환된" 기의 인접한 치환 가능한 탄소에 결합된 적절한 2가 치환기는 다음을 포함한다: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, 여기서 R^*의 각각의 독립적인 발생은 수소, 아래에서 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환되지 않은 5 내지 6-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리로부터 선택된다.

[0047] R^*의 지방족 기 상의 적절한 치환기는 할로겐, $-R^\bullet$, -(할로$R^\bullet$), -OH, $-OR^\bullet$, -O(할로$R^\bullet$), -CN, -C(O)OH,

$-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_2$, 또는 $-NO_2$를 포함하며, 여기서 각각의 $R^{\dagger}$은 치환되지 않거나 "할로"가 선행하는 경우 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로 C_{1-4}지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이다.

[0048] "임의 치환된" 기의 치환 가능한 질소 상의 적절한 치환기는 $-R^{\dagger}$, $-NR^{\dagger}_2$, $-C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)OR^{\dagger}$, $-C(O)C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $-S(O)_2R^{\dagger}$, $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$, $-C(S)NR^{\dagger}_2$, $-C(NH)NR^{\dagger}_2$, 또는 $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$을 포함하고; 여기서 각각의 $R^{\dagger}$는 독립적으로 수소, 아래에 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 미치환된 -OPh, 또는 미치환된 5-6-원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 아릴 고리이고, 또는, 위의 정의에도 불구하고 $R^{\dagger}$의 2개의 독립적인 발생은, 개재 원자(들)와 합쳐져, 미치환된 3-12-원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 아릴 단환- 또는 이환 고리를 형성한다.

[0049] $R^{\dagger}$의 지방족 기 상의 적절한 치환기는 독립적으로 할로겐,

[0050] $-R^{\bullet}$, $-(\text{할로}R^{\bullet})$, -OH, $-OR^{\bullet}$, $-O(\text{할로}R^{\bullet})$, -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_2$, 또는 $-NO_2$이고, 여기서 각각의 $R^{\bullet}$은 치환되지 않거나 "할로"가 선행하는 경우 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로 C_{1-4}지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이다.

[0051] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 염을 지칭한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 당해 분야에 주지되어 있다. 예를 들어, S. M. Berge 등은 본원에 참조로서 통합된 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19에 상세히 설명되는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 적절한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 무독성 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 구연산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산으로 형성된 아미노기의 염이거나, 이온 교환과 같은 당해 분야에서 사용되는 다른 방법을 사용함으로써 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약학적으로 허용 가능한 염은 아디페이트, 알긴산염, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 중황산염, 붕산염, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트르산염, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포름산염, 푸마르산염, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루콘산염, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오드화물, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레산염, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코틴산염, 질산염, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 과황산염, 3-페닐프로피오네이트, 인산염, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙신산염, 황산염, 타르타르산염, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레르산염, 등이 있다.

[0052] 적절한 염기로부터 유래된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^{+}(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약학적으로 허용 가능한 염은, 적절한 경우, 무독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 할라이드, 수산화물, 카르복실레이트, 황산염, 인산염, 질산염, 저알킬 설폰산염 및 아릴 설폰산염과 같은 반대 이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0053] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 상기 구조의 모든 이성질체(예를 들어, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 기하(또는 형태)) 형태; 예를 들어, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 구성, Z 및 E 이중 결합 이성질체, 및 Z 및 E 입체 이성질체을 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 단일 입체화학적 이성질체뿐만 아니라 본 화합물의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 기하(또는 형태) 혼합물이 본 발명의 범위 내에 있다. 달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 본 발명의 범주 내에 있다. 또한, 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 농축 원자의 존재에서만 상이한 화합

물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 트리튬에 의한 수소의 대체, 또는 ^{13}C- 또는 ^{14}C-풍부 탄소에 의한 탄소의 대체를 포함하는 본 구조를 갖는 화합물이 본 발명의 범주 내에 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 분석 도구로서, 생물 검정에서의 프로브로서, 또는 본 발명에 따른 치료제로서 유용하다. 소정의 실시예에서, 제공된 화합물의 탄두 모이어티(warhead moiety), R^1은 하나 이상의 중수소 원자를 포함한다. 소정의 실시예에서, 제공된 화합물의 고리 B는 하나 이상의 중수소 원자로 치환될 수 있다.

[0054] 그려진 구조는 절대 구성으로 표지되지 않는 한, 상대 구성을 나타낸다. 본 발명은 개별 거울상 이성질체 및 라세미 혼합물을 고려한다.

[0055] 본원에서 사용되는 바와 같이, "Cbl-b 억제자"는 Cbl-b의 생물학적 활성(예를 들어, 유비퀴틴화, 티로신 키나아제 신호 전달의 조절, 또는 면역 세포 활성화의 조절 및 말초 내성의 유지) 중 하나 이상을 감소, 억제, 또는 달리 감쇠시키는 분자이다. Cbl-b 억제자를 사용한 억제가 반드시 Cbl-b 활성의 완전한 제거를 나타내는 것은 아니다. 대신에, 활성은, 예를 들어 적절한 대조군과 비교하여 Cbl-b 활성의 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 95% 또는 100%의 감소를 포함하는, 통계적으로 유의한 양만큼 감소할 수 있다. 일부 실시예에서, Cbl-b 억제자는 Cbl-b의 유비퀴틴화 활성을 감소, 억제, 또는 달리 감쇠시킨다. 이들 실시예 중 일부에서, Cbl-b 억제자는 티로신 키나아제의 Cbl-b 매개 유비퀴틴화를 감소, 억제, 또는 달리 감쇠시킨다. 현재 개시된 화합물은 CBl-b에 직접 결합하고 그의 유비퀴틴화 활성을 억제한다.

[0056] "특이적 억제자"란 비관련 표적의 활성보다는 정의된 표적의 활성을 감소, 억제, 또는 달리 감쇠시키는 제제로 의도된다. 예를 들어, Cbl-b 특이적 억제자는 임의의 다른 단백질(예를 들어, 다른 E3 리가아제)에 대한 길항제의 억제 효과보다 통계적으로 더 큰 양만큼 Cbl-b의 적어도 하나의 생물학적 활성을 감소시킨다. 일부 실시예에서, 표적에 대한 억제자의 IC_{50}은 비표적에 대한 길항제의 IC_{50}의 약 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5%, 1%, 0.1%, 0.01%, 0.001% 이하이다. 현재 개시된 화합물은 특이적 Cbl-b 억제자일 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 특이적 Cbl-b 억제자는 임의의 다른 단백질(예를 들어, 다른 E3 리가아제)에 대한 길항제의 억제 효과보다 통계적으로 더 큰 양만큼 Cbl-b의 생물학적 활성을 감소시킨다. 소정의 실시예에서, Cbl-b 억제자는 Cbl-b의 유비퀴틴화 활성을 특이적으로 억제한다. 이들 실시예 중 일부에서, Cbl-b에 대한 Cbl-b 억제자의 IC_{50}은 다른 RING 핑거 E3 리가아제 또는 다른 유형의 E3 리가아제(예: Cullin-RING 리가아제)에 대한 Cbl-b 억제자의 IC_{50}의 약 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 0.1%, 0.01%, 0.001% 이하이다.

[0057] 본 발명의 화합물은 검출 가능한 모이어티에 테더링될 수 있다. 이러한 화합물은 영상화제(imaging agent)로서 유용하다는 것을 이해할 것이다. 당해 분야의 숙련자라면 검출 가능한 모이어티가 적합한 치환기를 *통해* 제공된 화합물에 부착될 수도 있음을 인식할 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "적합한 치환기"는 검출 가능한 모이어티에 공유 부착될 수 있는 모이어티를 지칭한다. 이러한 모이어티는 당해 분야의 숙련자에게 주지되어 있으며, 예를 들어, 카르복실레이트 모이어티, 아미노 모이어티, 티올 모이어티, 또는 히드록실 모이어티를 함유하는 기를, 예를 몇 가지 들어, 포함한다. 이러한 모이어티는 제공된 화합물에 직접 부착되거나 테더링기, 예컨대 2가 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬을 *통해* 부착될 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시예에서, 이러한 모이어티는 클릭 화학을 통해 부착될 수 있다. 일부 실시예에서, 이러한 모이어티는 선택적으로 구리 촉매의 존재 하에, 알킨과 아지드의 1,3-시클로 첨가를 통해 부착될 수 있다. 클릭 화학을 사용하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있고, Rostovtsev *등의* Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2596-99 및 Sun 등, Bioconjugate Chem., 2006, 17, 52-57에 설명된 것을 포함한다.

[0058] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "검출 가능한 모이어티"는 용어 "표지"와 상호 교환적으로 사용되고 검출될 수 있는 임의의 모이어티, 예를 들어 일차 표지 및 이차 표지에 관한 것이다. 방사성 동위원소(예를 들어, 삼중수소, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, 또는 ^{14}C), 질량-태그, 및 형광 표지와 같은 일차 표지는 추가 변형 없이 검출될 수 있는 신호 생성 리포터기이다. 검출 가능한 모이어티는 또한 발광기 및 인광기를 포함한다.

[0059] 본원에서 사용되는 용어 "이차 표지"는 검출 가능한 신호의 생산을 위해 제2 중간체의 존재를 필요로 하는 비오틴 및 다양한 단백질 항원과 같은 모이어티를 지칭한다. 비오틴의 경우, 이차 중간체는 스트렙타비딘-효소 접합체를 포함할 수 있다. 항원 표지의 경우, 이차 중간체는 항체-효소 접합체를 포함할 수 있다. 일부 형광기는 비방사 형광 공명 에너지 전달(FRET)의 과정에서 다른 기로 에너지를 전달하고, 제2 기는 검출된 신호를 생산하기 때문에 이차 표지로서 작용한다.

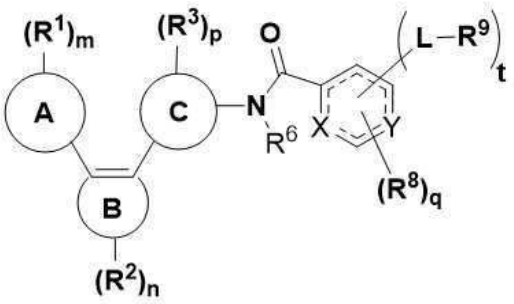
[0060] 본원에서 사용되는 용어 "형광 표지", "형광 염료", 및 "형광단"은 정의된 여기 파장에서 광 에너지를 흡수하고 상이한 파장에서 광 에너지를 방출하는 모이어티를 지칭한다. 형광 표지의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: Alexa Fluor 염료 (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 및 Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, BODIPY 염료 (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), 카르복시로다민 6G, 카르복시-X-로다민(ROX), 캐스케이드 블루, 캐스케이드 옐로우, 쿠마린 343, 시아닌 염료 (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), 단실, 다폭실, 디알킬아미노쿠마린, 4',5'-디클로로-2',7'-디메톡시-플루오레세인, DM-NERF, 에오신, 에리트로신, 플루오레세인, FAM, 하이드록시쿠마린, IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, 리사민 로다민 B, 마리나 블루, 메톡시쿠마린, 나프토플루오레세인, 오레곤 그린 488, 오레곤 그린 500, 오레곤 그린 514, 피시픽 블루, PyMPO, 피렌, 로다민 B, 로다민 6G, 로다민 그린, 로다민 레드, 로돌 그린, 2',4',5',7'-테트라-브로모설폰-플루오레세인, 테트라메틸-로다민(TMR), 카르복시테트라메틸로다민(TAMRA), 텍사스 레드, 텍사스 레드-X.

[0061] 본원에서 사용되는 용어 "질량-태그"는 질량 분광분석(MS) 검출 기술을 사용하여 질량에 의해 고유하게 검출될 수 있는 임의의 모이어티를 지칭한다. 질량-태그의 예는 전기영동 방출 태그, 예컨대 N-[3-[4'-[(p-메톡시테트라플루오로벤질)옥시]페닐]-3-메틸글리세로닐]이소니페코틱산, 4'-[2,3,5,6-테트라플루오로-4-(펜타플루오로페녹실)]메틸 아세토페논, 및 이들의 유도체를 포함한다. 이들 질량 태그의 합성 및 유용성은 미국 특허 4,650,750, 4,709,016, 5,360,8191, 5,516,931, 5,602,273, 5,604,104, 5,610,020, 및 5,650,270에 설명되어 있다. 질량-태그의 다른 예는 뉴클레오티드, 디데옥시뉴클레오티드, 가변 길이 및 염기 조성의 올리고뉴클레오티드, 올리고펩티드, 올리고당, 및 가변 길이 및 단량체 조성의 다른 합성 고분자를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 적정 질량 범위 (100-2000 달톤)의 중성 및 하전된(생분자 또는 합성 화합물) 매우 다양한 유기 분자가 질량-태그로서 사용될 수도 있다.

[0062] 본원에서 사용되는 용어 "측정 가능 친화도" 및 "측정 가능하게 억제하다"는 본 발명의 화합물 또는 이의 조성물, 및 Cbl-b E3 리가아제를 포함하는 시료, 및 상기 화합물 또는 이의 조성물의 부재 하에, Cbl-b E3 리가아제를 포함하는 균등한 시료 사이의 Cbl-b 유비퀴틴화 활성의 측정 가능한 변화를 의미한다.

[0063] ***3. 예시적인 실시예에 대한 설명:***

[0064] 전술한 바와 같이, 소정의 실시예에서, 본 발명은 식 I의 화합물:

[0065] 

[0066] I

[0067] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 여기서:

[0068] 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 헤테로아릴 고리; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 헤테로환 고리이고;

[0069] 각각의 R^1은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족

이고;

[0070] 고리 B는 2가 페닐 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 2가 5-6원 헤테로아릴 고리이고;

[0071] 각각의 R^2는 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CH_2OR$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)R$, $-S(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, $-S(NR)(O)R$, $-N(R)S(O)R$, $-N(R)CN$, $-P(O)(R)N(R)_2$, $-P(O)(R)OR$, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0072] 고리 C는 2가 페닐 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 2가 5-6원 헤테로아릴 고리이고;

[0073] 각각의 R^3은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)R$, $-S(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, $-S(NR)(O)R$, $-N(R)S(O)R$, $-N(R)CN$, $-P(O)(R)N(R)_2$, $-P(O)(R)OR$, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 C_{1-6} 지방족; 페닐 고리; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이고;

[0074] 또는 2개의 R^3 기, 및 각각의 R^3 기가 부착되는 원자가, 임의로 함께 취해져 융합된 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 융합된 5-6원 단환 아릴 고리; 질소, 산소, 인, 실리콘 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 융합된 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 융합된 5-6원 단환 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0075] X는 N, N^+-O^-, NR^4, CR^4, 또는 $C-L-R^9$이고;

[0076] R^4는 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)R$, $-S(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, $-S(NR)(O)R$, $-N(R)S(O)R$, $-N(R)CN$, $-P(O)(R)N(R)_2$, $-P(O)(R)OR$, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0077] Y는 N, N^+-O^-, NR^5, CR^5, 또는 $C-L-R^9$이고;

[0078] R^5는 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)R$, $-S(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, $-S(NR)(O)R$, $-N(R)S(O)R$, $-N(R)CN$, $-P(O)(R)N(R)_2$, $-P(O)(R)OR$, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0079] R^6은 수소 또는 C_{1-3} 지방족이고; 또는

[0080] R^4 및 R^6은 개재 원자와 임의로 함께 취해져서, 질소 이외에, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-2개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 부분 불포화 융합된 고리를 형성하고, 여기서 융합된 고리는 R^7의 u 사례로 임의 치환되고;

[0081] 각각의 R^7은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$,

-S(O)R, -S(O)N(R)$_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)$_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)$_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)$_2$, -N(R)C(NR)N(R)$_2$, -N(R)N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$R, -N=S(O)(R)$_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, -P(O)(R)N(R)$_2$, -P(O)(R)OR, 또는 -P(O)(R)$_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0082] 각각의 R^8은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, -CN, -NO$_2$, -CHF$_2$, -CF$_3$, -OR, -SR, -N(R)$_2$, -S(O)$_2$R, -S(O)$_2$N(R)$_2$, -S(O)R, -S(O)N(R)$_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)$_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)$_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)$_2$, -N(R)C(NR)N(R)$_2$, -N(R)N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$R, -N=S(O)(R)$_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, -P(O)(R)N(R)$_2$, -P(O)(R)OR, 또는 -P(O)(R)$_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0083] L은 공유 결합이거나; L은 C_{1-4} 2가 포화 또는 불포화, 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬이고, 여기서 사슬의 1개 또는 2개의 메틸렌 단위는 -C(R)$_2$-, -C(OR)(R)-, -N(R)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)N(R)-, -N(R)S(O)-, -S(O)$_2$N(R)-, -N(R)S(O)$_2$-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)O-, -ON(R)C(O)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, 또는 -N(R)C(O)N(R)-로 임의로 및 독립적으로 대체되고;

[0084] R^9는 할로겐, -CN, -NO$_2$, -OR, -SR, -N(R)$_2$, -S(O)$_2$R, -S(O)$_2$N(R)$_2$, -S(O)R, -S(O)N(R)$_2$, -CF$_2$R,-CF$_3$, -C(R)$_2$OR,-C(R)$_2$N(R)$_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)$_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)$_2$, -C(S)N(R)$_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)$_2$, -N(R)C(NR)N(R)$_2$, -N(R)N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$R, -N=S(O)(R)$_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, -Si(OR)(R)$_2$,-Si(R)$_3$, -P(O)(R)N(R)$_2$, -P(O)(R)OR, 또는 -P(O)(R)$_2$이고; 또는 R^9는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원 포화 또는 부분 불포화 가교된 이환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 스피로 이환 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 8-10원의 부분 방향족 또는 헤테로방향족 이환 헤테로환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이고;

[0085] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, 및 R^9의 각각의 사례는 R^A의 v 사례로 독립적으로 그리고 임의 치환되고, 여기서 각각의 R^A는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, -NO$_2$, -OR, -SR, -N(R)$_2$, -S(O)$_2$R, -S(O)$_2$N(R)$_2$, -S(O)R, -S(O)N(R)$_2$, -C(R)$_2$OR, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)$_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)$_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)$_2$, -N(R)C(NR)N(R)$_2$, -N(R)N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$R, -N=S(O)(R)$_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, -P(O)(R)N(R)$_2$, -P(O)(R)OR, -P(O)(R)$_2$, 또는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 나프틸; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 인, 실리콘 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 8-10원 이환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원 포화 또는 부분 불포화 가교된 이환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 스피로환 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 6-11원 포화 또는 부분 불포화 이환 헤테로환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이고;

[0086] 각각의 R은 독립적으로 수소, -CN, 할로겐, 또는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 나프틸; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 8-10원 이환

헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 7-12원 포화 또는 부분 불포화 이환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원 포화 또는 부분 불포화 가교된 이환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 스피로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 6-11원 포화 또는 부분 불포화 이환 탄소환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이고; 또는:

[0087] 동일한 원자 상의 2개의 R 기는 임의로 원자와 함께 취해져 임의 치환된 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리를 형성하고;

[0088] m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0089] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0090] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0091] q는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0092] t는 0 또는 1이고;

[0093] u는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0094] v의 각각의 사례는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0095] 여기서 ⎓ 는 단일 또는 이중 결합을 나타낸다.

[0096] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 헤테로아릴 고리; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 헤테로환 고리이다.

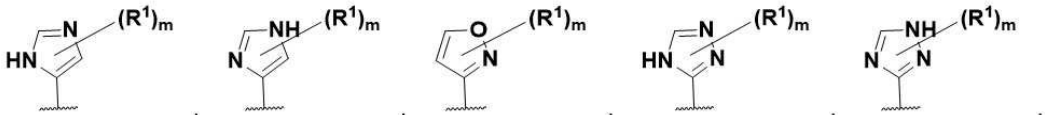
[0097] 소정의 실시예에서, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 헤테로아릴 고리이다.

[0098] 소정의 실시예에서, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 헤테로환 고리이다.

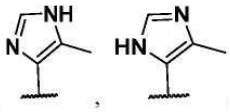
[0099] 소정의 실시예에서, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴 고리이다.

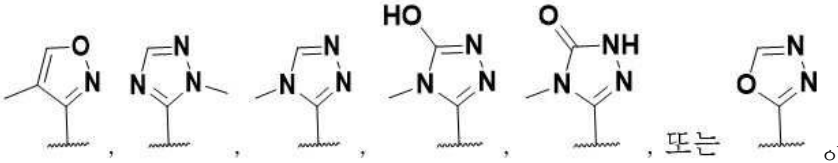
[0100] 일부 실시예에서, 고리 A는 푸라닐, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 티에닐, 트리아지닐, 또는 트리아졸릴이다.

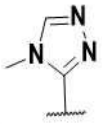
[0101] 소정의 실시예에서, 고리 A는 다음으로부터 선택된다:



[0102] , 및 .

[0103] 소정의 실시예에서, 고리 A는 이의 R^1 치환기와 함께  , ,

[0104]  이다.

[0105] 소정의 실시예에서, 고리 A는 이의 R^1 치환기와 함께  이다.

[0106] 일부 실시예에서, 고리 A는 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0107] 일부 실시예에서, 고리 A는 이의 R^1 치환기와 함께 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0108] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, 각각의 R^1은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

[0109] 소정의 실시예에서, R^1은 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

[0110] 소정의 실시예에서, R^1은 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, $-N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, 또는 -N(R)S(O)R; 또는 임의 치환된 -Me, -Et, -Pr, -i-Pr, -n-Bu, -s-Bu, -t-Bu, 직쇄 또는 분지형 펜틸, 또는 직쇄 또는 분지형 헥실이다.

[0111] 소정의 실시예에서, R^1은 수소, -Me, 또는 -OH이다.

[0112] 소정의 실시예에서, R^1은 옥소이다.

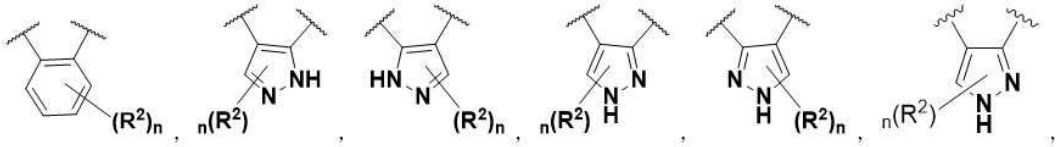
[0113] 일부 실시예에서, R^1은 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0114] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, 고리 B는 2가 페닐 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 2가 5-6원 헤테로아릴 고리이다.

[0115] 일부 실시예에서, 고리 B는 2가 페닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 피리미디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴, 티아졸릴, 티에닐, 트리아지닐, 또는 트리아졸릴이다.

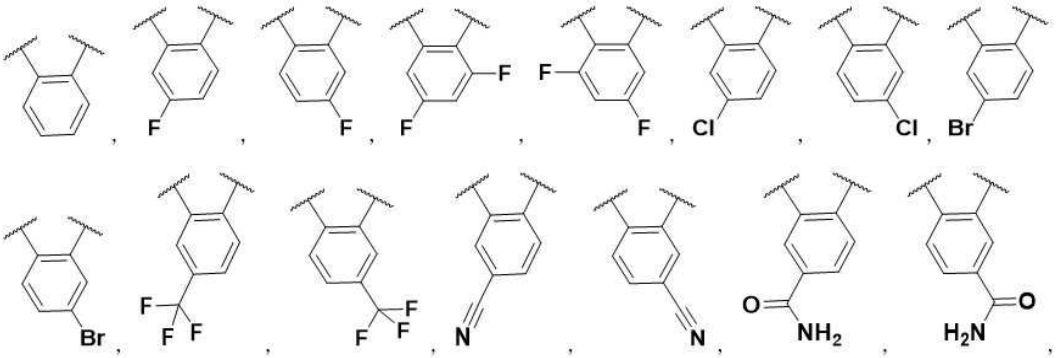
[0116] 일부 실시예에서, 고리 B는 2가 페닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 또는 피리디닐이다.

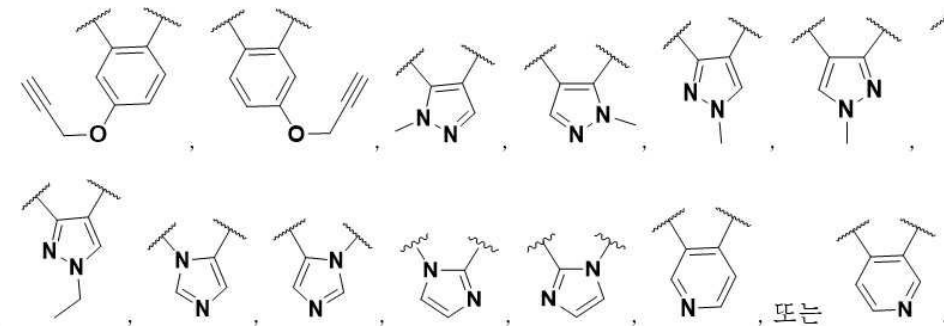
[0117] 일부 실시예에서, 고리 B는 다음으로부터 선택된 2가 기이다:

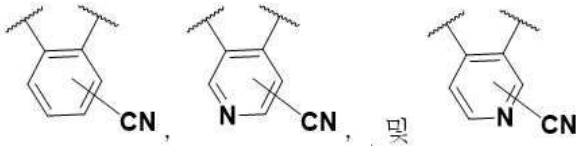


[0118]

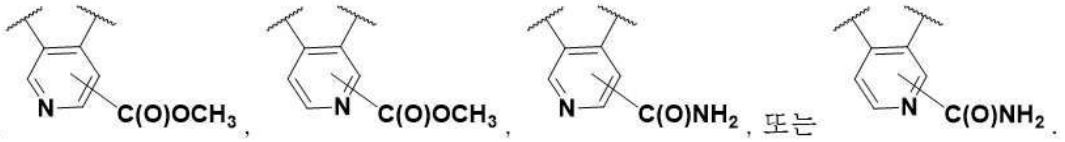
[0119] 소정의 실시예에서, 고리 B는 이의 R^2 치환기와 함께 다음과 같다:

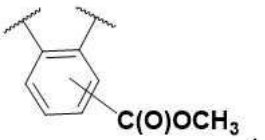
[0120] 

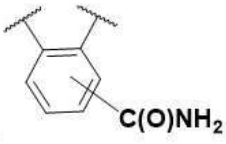
[0121] 

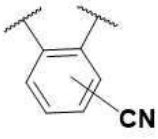
[0122] 소정의 실시예에서, 고리 B는 이의 R^2 치환기와 함께  로부터 선택된다.

[0123] 소정의 실시예에서, 고리 B는 이의 R^2 치환기와 함께 다음과 같다:

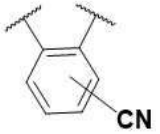
[0124] 

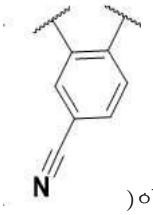
[0125] 소정의 실시예에서, 고리 B는 이의 R^2 치환기와 함께 ,



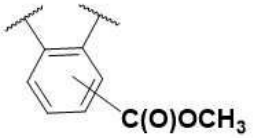
, 또는 

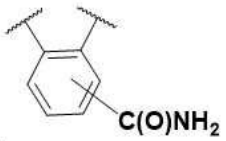
이다.

[0126] 소정의 실시예에서, 고리 B는 이의 R^2 치환기와 함께 

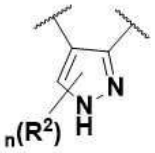
(예를 들어, 

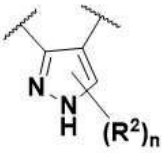
)이다.

[0127] 소정의 실시예에서, 고리 B는 이의 R^2 치환기와 함께 

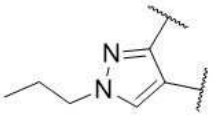
또는 

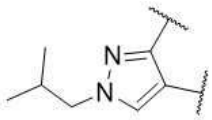
이다.

[0128] 소정의 실시예에서, 고리 B는 

및 

로부터 선택된다.

[0129] 소정의 실시예에서, 고리 B는 이의 R^2 치환기와 함께 

및 

로부터 선택된다.

[0130] 일부 실시예에서, 고리 B는 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0131] 일부 실시예에서, 고리 B는 이의 R^2 치환기와 함께 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

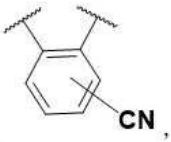
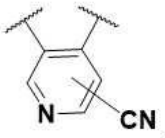
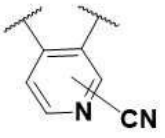
[0132] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, 각각의 R^2는 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

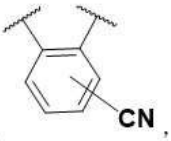
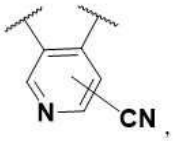
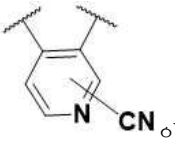
[0133] 소정의 실시예에서, R^2는 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

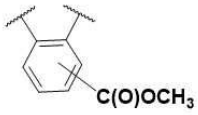
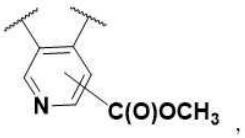
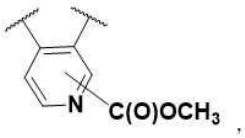
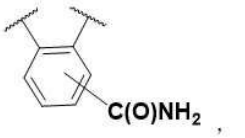
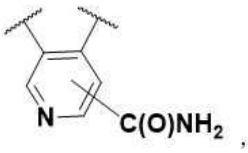
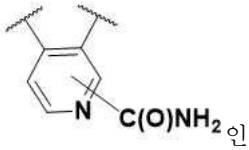
[0134] 소정의 실시예에서, R^2는 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, -N(R)S(O)R, 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

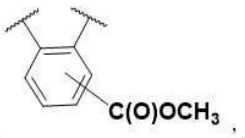
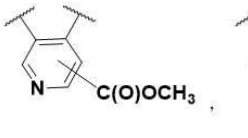
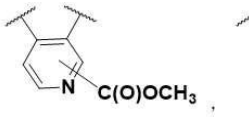
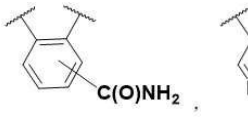
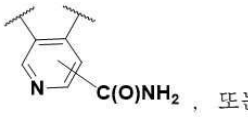
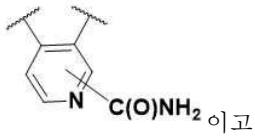
[0135] 소정의 실시예에서, R^2는 임의 치환된 -Me, -Et, -Pr, -i-Pr, -n-Bu, -s-Bu, -t-Bu, 직쇄 또는 분지형 펜틸, 또는 직쇄 또는 분지형 헥실이다.

[0136] 소정의 실시예에서, R^2는 수소, -Me, -Et, $-CF_3$, -F, -Cl, -Br, -CN, 또는 $-C(O)NH_2$이다.

[0137] 소정의 실시예에서, 고리 B가 이의 R^2 치환기와 함께 , , 또는 인 경우, t는 1이다.

[0138] 소정의 실시예에서, 고리 B는 이의 R^2 치환기와 함께 , , 또는 이고, 여기서 t는 1이다.

[0139] 소정의 실시예에서, 고리 B가 이의 R^2 치환기와 함께, , , , , , 또는 인 경우, 여기서 t는 1이다.

[0140] 소정의 실시예에서, 고리 B는 이의 R^2 치환기와 함께 , , , , , 또는 이고, 여기서 t는 1이다.

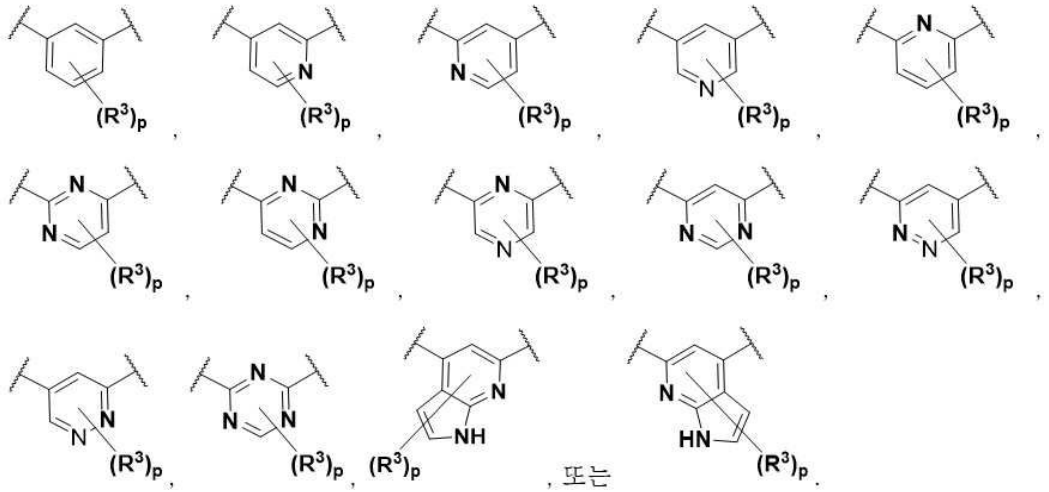
[0141] 일부 실시예에서, R^2는 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

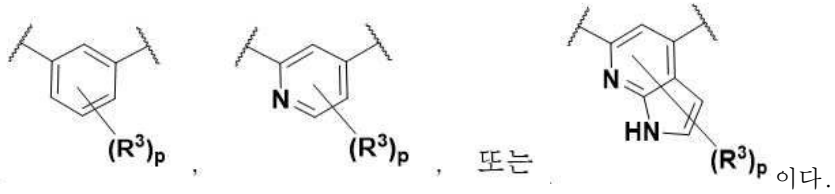
[0142] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, 고리 C는 2가 페닐 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 2가 5-6원 헤테로아릴 고리이다.

[0143] 일부 실시예에서, 고리 C는 2가 페닐 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 2가 5-6원 헤테로아릴 고리이다.

[0144] 일부 실시예에서, 고리 C는 2가 페닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리디닐, 또는 피리미디닐이다.

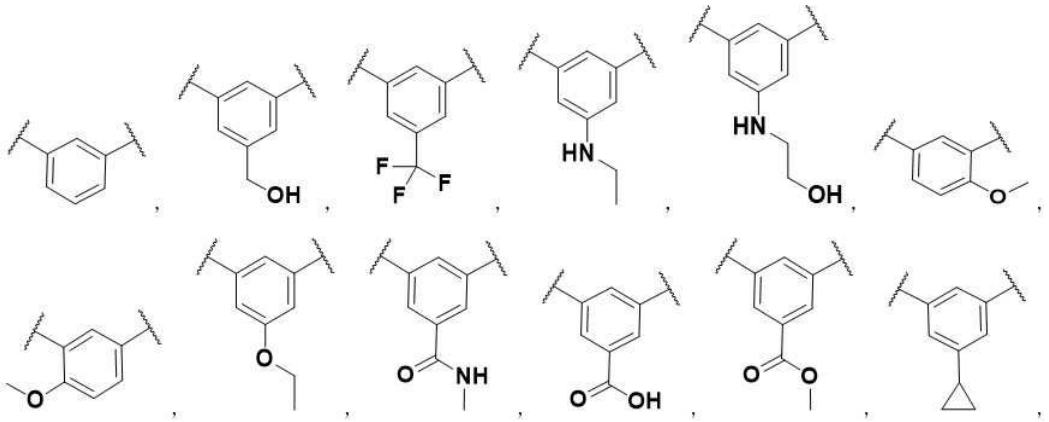
[0145] 소정의 실시예에서, 고리 C는 다음과 같다:

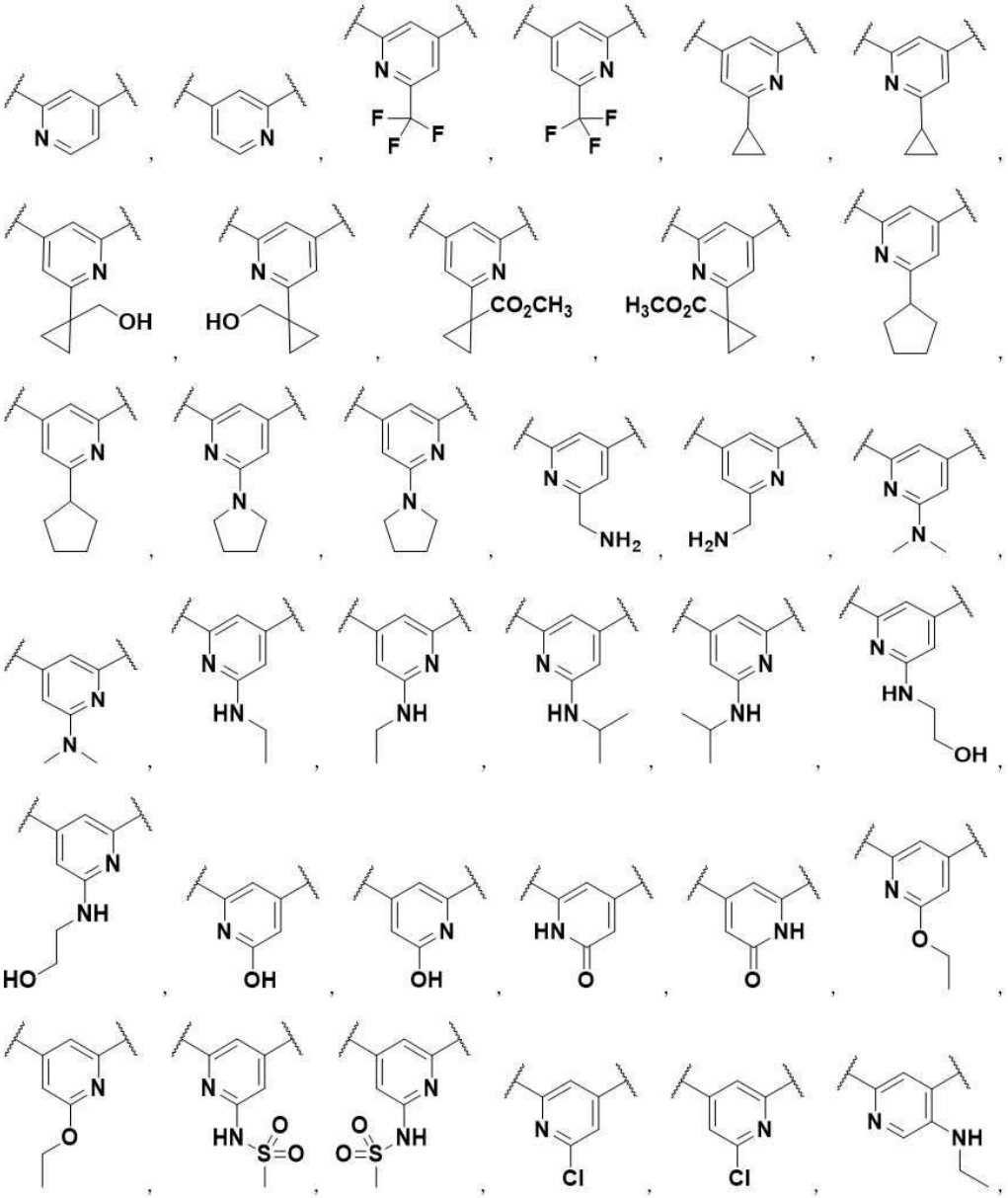
[0146] 

[0147] 소정의 실시예에서, 고리 C는  이다.

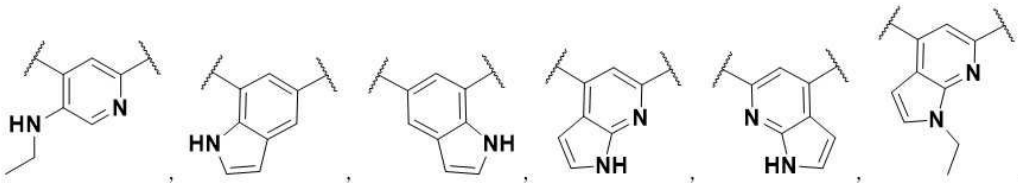
[0148] 일부 실시예에서, 고리 C는 아래 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0149] 소정의 실시예에서, 고리 C는 이의 R^3 치환기와 함께 다음과 같다:

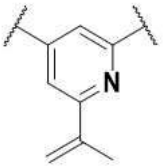
[0150] 



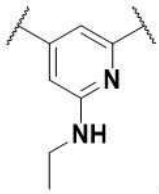
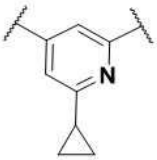
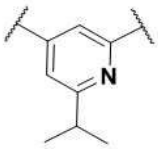
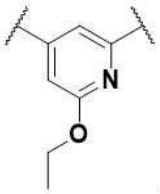
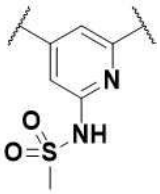
[0151] .

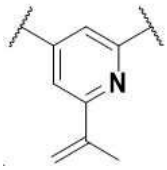
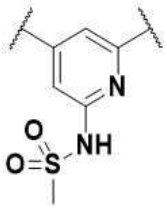
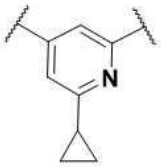
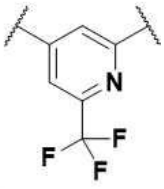


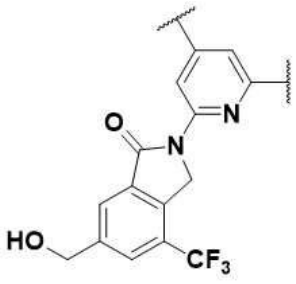
[0152] 또는 .



[0153] 소정의 실시예에서, 고리 C는 이의 R^3 치환기와 함께 , .






이다.

[0154] 소정의 실시예에서, 고리 C는 이의 R^3 치환기와 함께  이다. 소정의 실시예에서, 고리 C는 이의 R^3 치환기와 함께  이다. 소정의 실시예에서, 고리 C는 이의 R^3 치환기와 함께  이다. 소정의 실시예에서, 고리 C는 이의 R^3 치환기와 함께  이다.

[0155] 소정의 실시예에서, 고리 C는 이의 R^3 치환기와 함께  이다.

[0156] 일부 실시예에서, 고리 C는 이의 R^3 치환기와 함께 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0157] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, 각각의 R^3은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, $-S(NR)(O)R$, $-N(R)S(O)R$, -N(R)CN, $-P(O)(R)N(R)_2$, $-P(O)(R)OR$, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 C_{1-6} 지방족; 페닐 고리; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이거나, 또는 2개의 R^3 기, 및 각각의 R^3 기가 부착되는 원자는, 임의로 함께 취해져 융합된 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 융합된 5-6원 단환 아릴 고리; 질소, 산소, 인, 실리콘 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 융합된 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 융합된 5-6원 단환 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0158] 소정의 실시예에서, R^3은 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$,

$-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)R$, $-S(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, $-S(NR)(O)R$, $-N(R)S(O)R$, $-N(R)CN$, $-P(O)(R)N(R)_2$, $-P(O)(R)OR$, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 C_{1-6} 지방족; 페닐 고리; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이다.

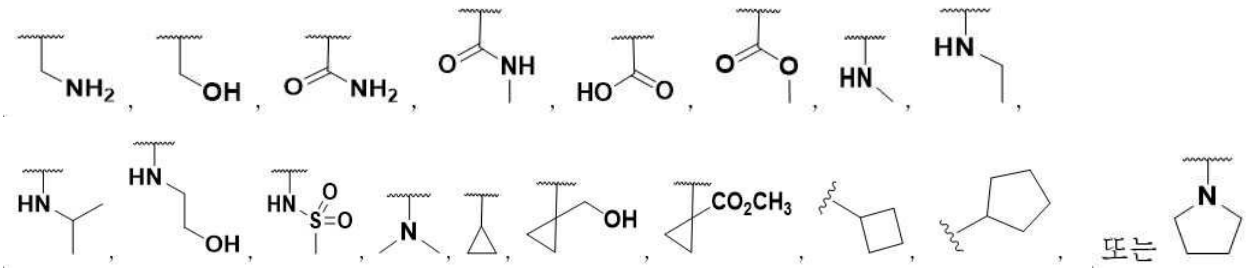
[0159] 소정의 실시예에서, R^3은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 8-10원 부분 불포화 또는 헤테로방향족 이환 고리이다.

[0160] 소정의 실시예에서, 2개의 R^3 기, 및 각각의 R^3 기가 부착되는 원자는, 함께 취해져 융합된 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 융합된 5-6원 단환 아릴 고리; 질소, 산소, 인, 실리콘 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 융합된 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 융합된 5-6원 단환 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0161] 소정의 실시예에서, R^3은 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $N(R)_2$, $S(O)_2R$, $S(O)_2N(R)_2$, S(O)R, $S(O)N(R)_2$, C(O)R, C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, C(O)N(R)OR, OC(O)R, $OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, N(R)C(O)R, $N(R)C(O)N(R)_2$, $N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, $-S(NR)(O)R$, -N(R)S(O)R, -N(R)CN; 또는 임의 치환된 C1-6 지방족; 또는 임의 치환된 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리이다.

[0162] 소정의 실시예에서, 각각의 R^3은 독립적으로 -H, 할로겐, -OR, $-NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, 또는 -N(R)S(O)R이거나; R^3의 각각의 경우는 독립적으로 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이고; 또는 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리이다.

[0163] 소정의 실시예에서, R^3은 수소, 옥소, -Me, -Et, -Pr, -i-Pr, 직쇄 또는 분지형 부틸, 직쇄 또는 분지형 펜틸, 직쇄 또는 분지형 헥실, $-CF_3$, -F, -Cl, -Br, -OH, -OMe, -OEt, $-NH_2$,

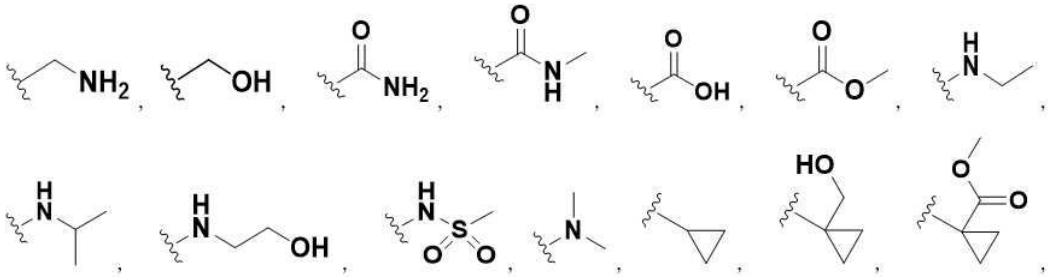


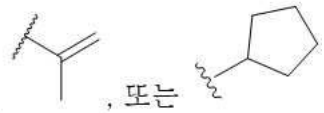
이다.

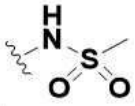
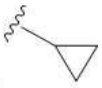
[0164] 소정의 실시예에서, R^3은 

이다.

[0165] 소정의 실시예에서, R^3은 수소, -Me, -Et, $-CF_3$, -Cl, -OH, -OMe, -





[0166] 소정의 실시예에서, R^3은  이다. 소정의 실시예에서, R^3은  이다. 소정의 실시예에서, R^3은  이다. 소정의 실시예에서, R^3은 $-CF_3$이다.

[0167] 일부 실시예에서, R^3은 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0168] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, X는 N, N^+-O^-, NR^4, CR^4, 또는 C-L-R^9이다.

[0169] 소정의 실시예에서, X는 N이다. 소정의 실시예에서, X는 N^+-O^-이다. 소정의 실시예에서, X는 NR^4이다. 소정의 실시예에서, X는 NMe이다. 소정의 실시예에서, X는 CR^4이다. 소정의 실시예에서, X는 CH이다. 소정의 실시예에서, X는 C-L-R^9이다.

[0170] 일부 실시예에서, X는 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0171] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, R^4는 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

[0172] 소정의 실시예에서, R^4는 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

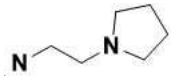
[0173] 소정의 실시예에서, R^4는 수소이다.

[0174] 일부 실시예에서, R^4는 -OH, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, 또는 메틸이다.

[0175] 일부 실시예에서, R^4는 옥소이다.

[0176] 일부 실시예에서, R^4는 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0177] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, Y는 N, $N^{+}-O^{-}$, NR^{5}, CR^{5} 또는 C-L-R^{9}이다.

[0178] 소정의 실시예에서, Y는 N이다. 소정의 실시예에서, Y는 $N^{+}-O^{-}$이다. 소정의 실시예에서, Y는 NR^{5}이다. 소정의 실시예에서, Y는 NH이다. 소정의 실시예에서, Y는 NMe이다. 소정의 실시예에서, Y는  이다. 소정의 실시예에서, Y는 CR^{5}이다. 소정의 실시예에서, Y는 CH이다. 소정의 실시예에서 Y는 C-L-R^{9}이다.

[0179] 일부 실시예에서, Y는 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

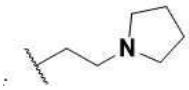
[0180] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, R^{5}는 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

[0181] 소정의 실시예에서, R^{5}는 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

[0182] 소정의 실시예에서, R^{5}는 수소이다.

[0183] 일부 실시예에서, R^{5}는 -OH, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, 또는 메틸이다.

[0184] 일부 실시예에서, R^{5}는 옥소이다.

[0185] 소정의 실시예에서, R^{5}는  이다.

[0186] 일부 실시예에서, R^{5}는 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0187] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, R^{6}은 수소 또는 C_{1-3} 지방족이고; 또는 R^{4} 및 R^{6}은 개재 원자와 임의로 함께 취해져서, 질소 이외에, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-2개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 부분 불포화 융합된 고리를 형성하고, 여기서 융합된 고리는 R^{7}의 u 사례로 임의 치환된다.

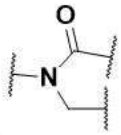
[0188] 소정의 실시예에서, R^{6}은 수소 또는 C_{1-3} 지방족이고; 또는 R^{4} 및 R^{6}은 임의로 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 질소 이외에, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-2개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 부분 불포화 융합 고리를 형성하되, 융합 고리는 R^{7}의 u 사례로 임의 치환된다.

[0189] 소정의 실시예에서, R^{6}은 수소이다. 소정의 실시예에서, R^{6}은 메틸이다. 소정의 실시예에서, R^{6}은 에틸이다.

[0190] 소정의 실시예에서, R^{4} 및 R^{6}은 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 질소 이외에, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-2개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 부분 불포화 융합된 고리를 형성하고, 여기서 융합된 고리는 R^{7}의 u 사례로 임의 치환된다.

[0191] 소정의 실시예에서, R^{4} 및 R^{6}은 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 질소 이외에, 0개의 헤테로원자를 갖는 5원

부분 불포화 융합된 고리를 형성한다.

[0192] 소정의 실시예에서, R^4 및 R^6은 이들의 개재 원자와 함께 취해져  를 형성한다.

[0193] 일부 실시예에서, R^6은 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0194] 일부 실시예에서, R^4 및 R^6의 조합은 이들의 개재 원자와 함께 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0195] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, 각각의 R^7은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

[0196] 일부 실시예에서, R^7은 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

[0197] 일부 실시예에서, R^7은 수소이다. 일부 실시예에서, R^7은 메틸이다.

[0198] 일부 실시예에서, R^7은 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0199] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, 각각의 R^8은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

[0200] 일부 실시예에서, R^8은 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

[0201] 일부 실시예에서, R^8은 수소이다.

[0202] 일부 실시예에서, R^8은 할로겐, -OH, $-OCH_3$, $-NHCH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, 또는 메틸이다.

[0203] 일부 실시예에서, R^8은 할로겐, $-OCH_3$, $-NHCH_3$, 또는 $-CH_2NH_2$이다.

[0204] 일부 실시예에서, R^8은 할로겐이다. 일부 실시예에서, R^8은 -OH이다. 일부 실시예에서, R^8은 $-OCH_3$이다. 일부 실시예에서, R^8은 $-NHCH_3$이다. 일부 실시예에서, R^8은 $-CF_3$이다. 일부 실시예에서, R^8은 $-CH_2OH$이다. 일부 실시예에

서, R^8은 $-CH_2NH_2$이다. 일부 실시예에서, R^8은 메틸이다.

[0205] 일부 실시예에서, R^8은 -C(O)R이다. 일부 실시예에서, R^8은 $C(O)CH_3$이다.

[0206] 일부 실시예에서, R^8은 옥소이다.

[0207] 일부 실시예에서, R^8은 플루오로이다. 일부 실시예에서, R^8은 클로로이다. 일부 실시예에서, R^8은 브로모이다. 일부 실시예에서, R^8은 $-CF_3$이다.

[0208] 일부 실시예에서, R^8은 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0209] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, L은 공유 결합이거나; L은 C_{1-4} 2가 포화 또는 불포화, 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬이고, 여기서 사슬의 하나 또는 2개의 메틸렌 단위는 $-C(R)_2-$, -N(R)-, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -S(O)N(R)-, -N(R)S(O)-, $-S(O)_2N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)O-, -ON(R)C(O)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, 또는 -N(R)C(O)N(R)-에 의해 임의로 그리고 독립적으로 대체된다.

[0210] 소정의 실시예에서, L은 공유 결합이다. 소정의 실시예에서, L은 C_{1-4} 2가 포화 또는 불포화, 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬이고, 여기서 사슬의 1개 또는 2개의 메틸렌 단위는 $-C(R)_2-$, -N(R)-, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -S(O)N(R)-, -N(R)S(O)-, $-S(O)_2N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)O-, -ON(R)C(O)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, 또는 -N(R)C(O)N(R)-에 의해 임의로 그리고 독립적으로 대체된다.

[0211] 소정의 실시예에서, L은 $-CH_2-$, -CHMe-, $-CMe_2-$, $-CH_2CH_2-$. -O-, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2OCH_2CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-CH_2NHCH_2CH_2-$, $-NHCH_2-$, 또는 -C(O)-이다.

[0212] 소정의 실시예에서, L은 $-CH_2-$이다.

[0213] 일부 실시예에서, L은 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

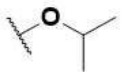
[0214] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, R^9는 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, $-CF_2R$,$-CF_3$, $-C(R)_2OR$,$-C(R)_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-C(S)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-Si(OR)(R)_2$,$-Si(R)_3$, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$이고; 또는 R^9는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원 포화 또는 부분 불포화 가교된 이환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 스피로 이환 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 8-10원의 부분 방향족 또는 헤테로방향족 이환 헤테로환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이다.

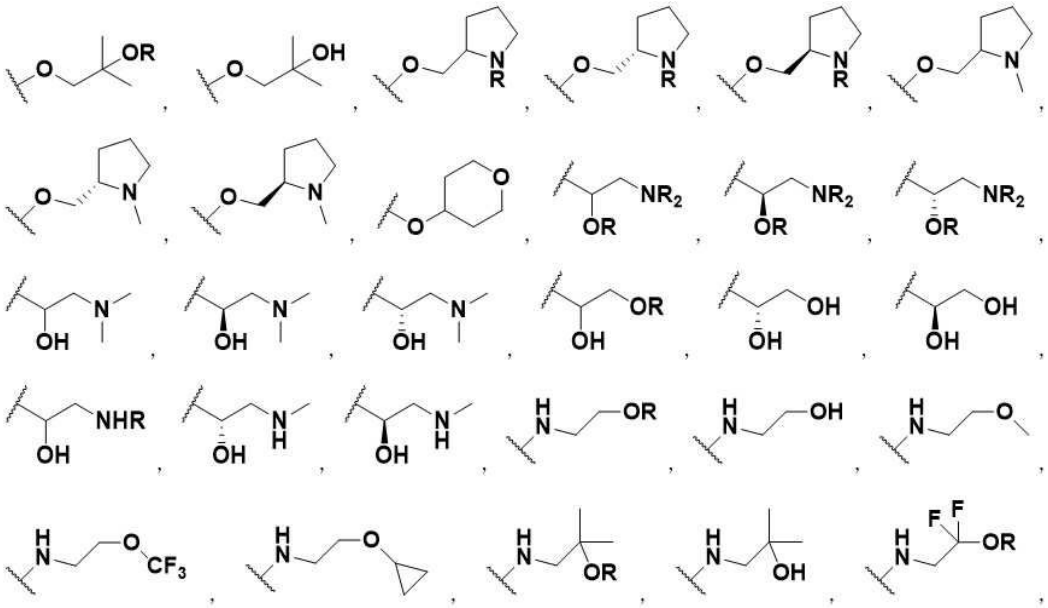
[0215] 소정의 실시예에서, R^9는 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, $-CF_2R$,$-CF_3$, $-C(R)_2OR$,$-C(R)_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-C(S)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-Si(OR)(R)_2$,$-Si(R)_3$, $-P(O)(R)N(R)_2$, -P(O)(R)OR, 또는 $-P(O)(R)_2$이고; 또는 R^9는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 포화 또는 부분 불포화

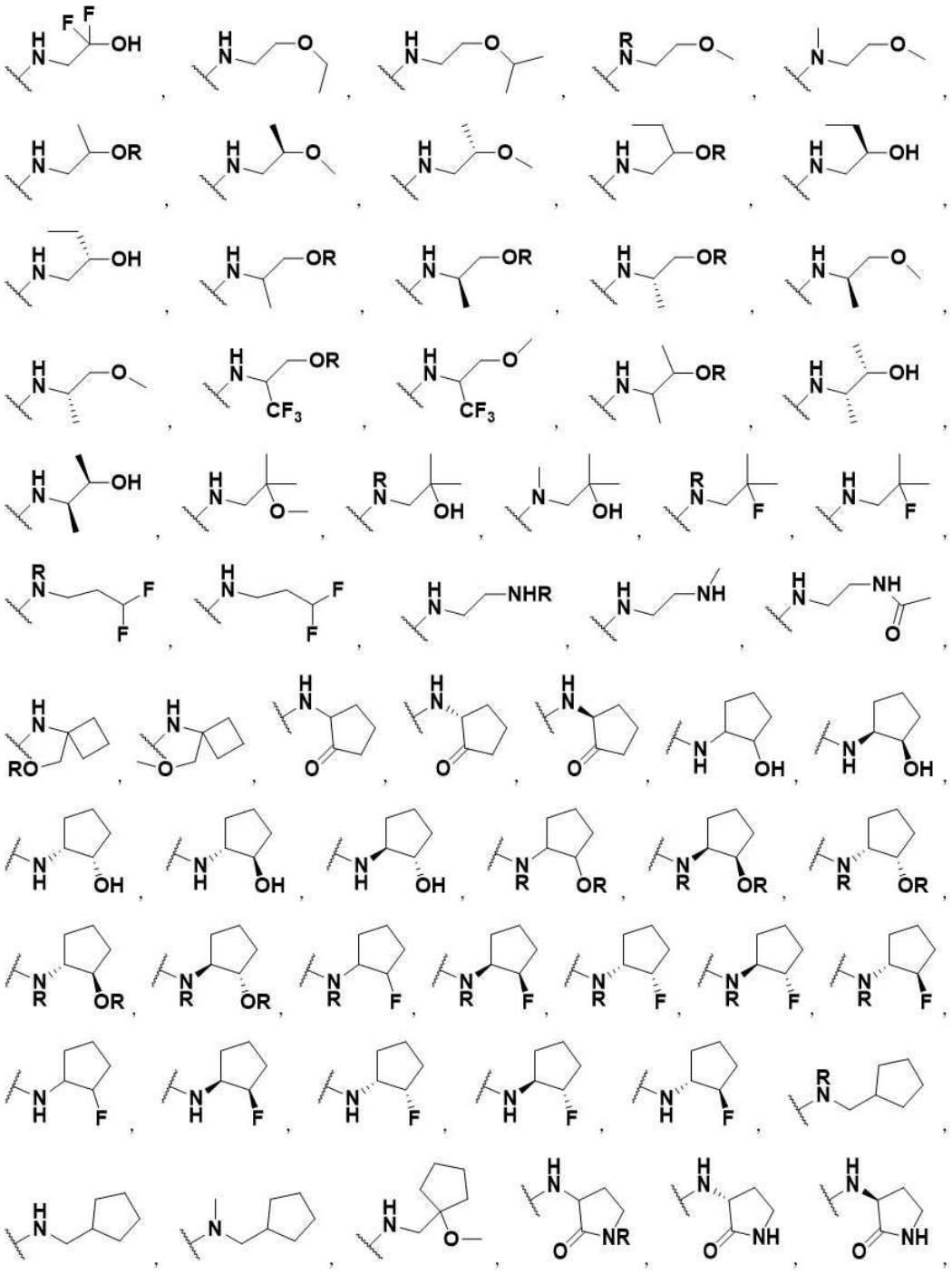
단환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원 포화 또는 부분 불포화 가교된 이환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 스피로 이환 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 8-10원의 부분 방향족 또는 헤테로방향족 이환 헤테로환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이다.

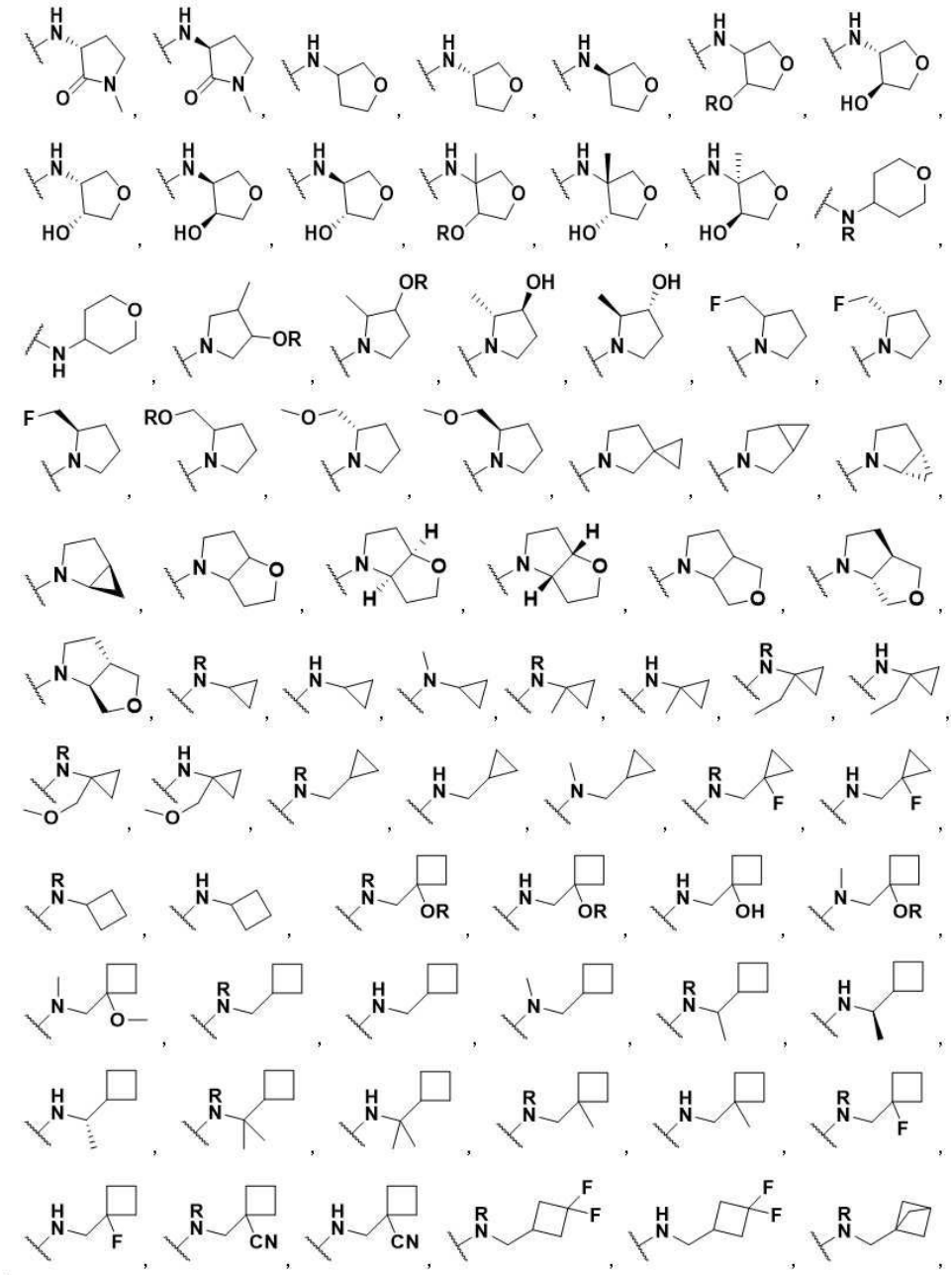
[0216] 소정의 실시예에서, R^9는 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, $-CF_2R$,$-CF_3$, $-C(R)_2OR$,$-C(R)_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-C(S)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-Si(OR)(R)_2$,$-Si(R)_3$, $-P(O)(R)N(R)_2$, $-P(O)(R)OR$, 또는 $-P(O)(R)_2$이다.

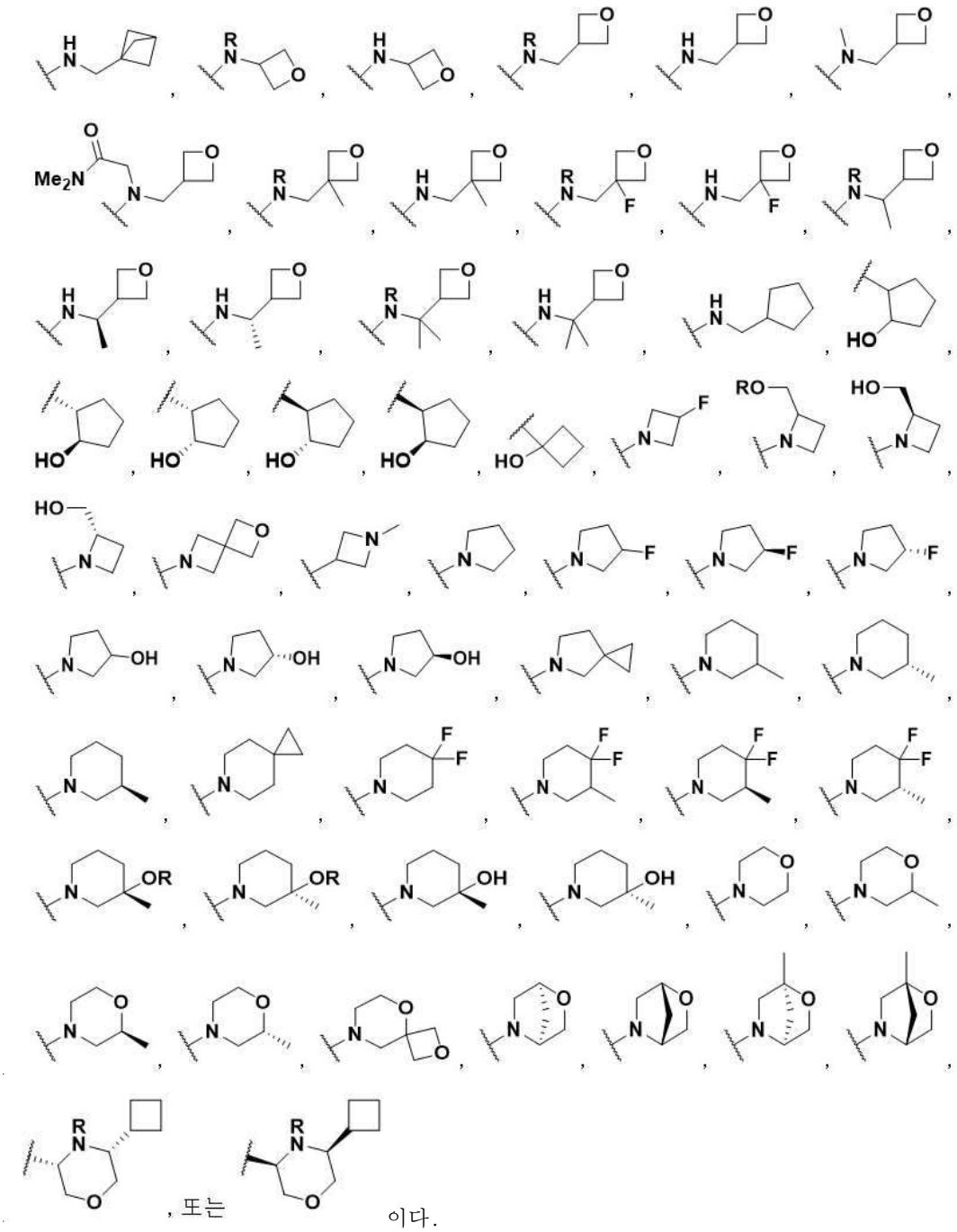
[0217] 소정의 실시예에서, R^9는 메틸, i-Pr, OCH_3, 또는 -OH이다.

[0218] 소정의 실시예에서, R^9는 , -NHMe, , ,

[0219] 







, 또는 이다.



[0220] 소정의 실시예에서, R^9는 형광단, 예컨대 으로 치환된 C_{1-6} 지방족이다.



[0221] 소정의 실시예에서, R^9는 형광단, 예컨대 으로 치환된 C_{1-6} 지방족이다.



[0222] 소정의 실시예에서, R^9는 형광단 으로 치환된 2,2'-((옥시비스(에탄-2,1-디일))비스(옥시))비스(에탄-1-아민)이다.

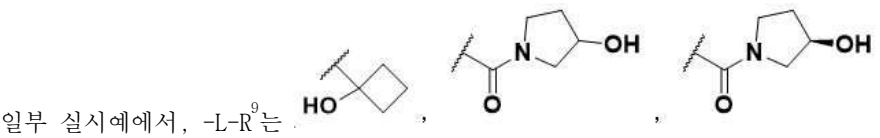


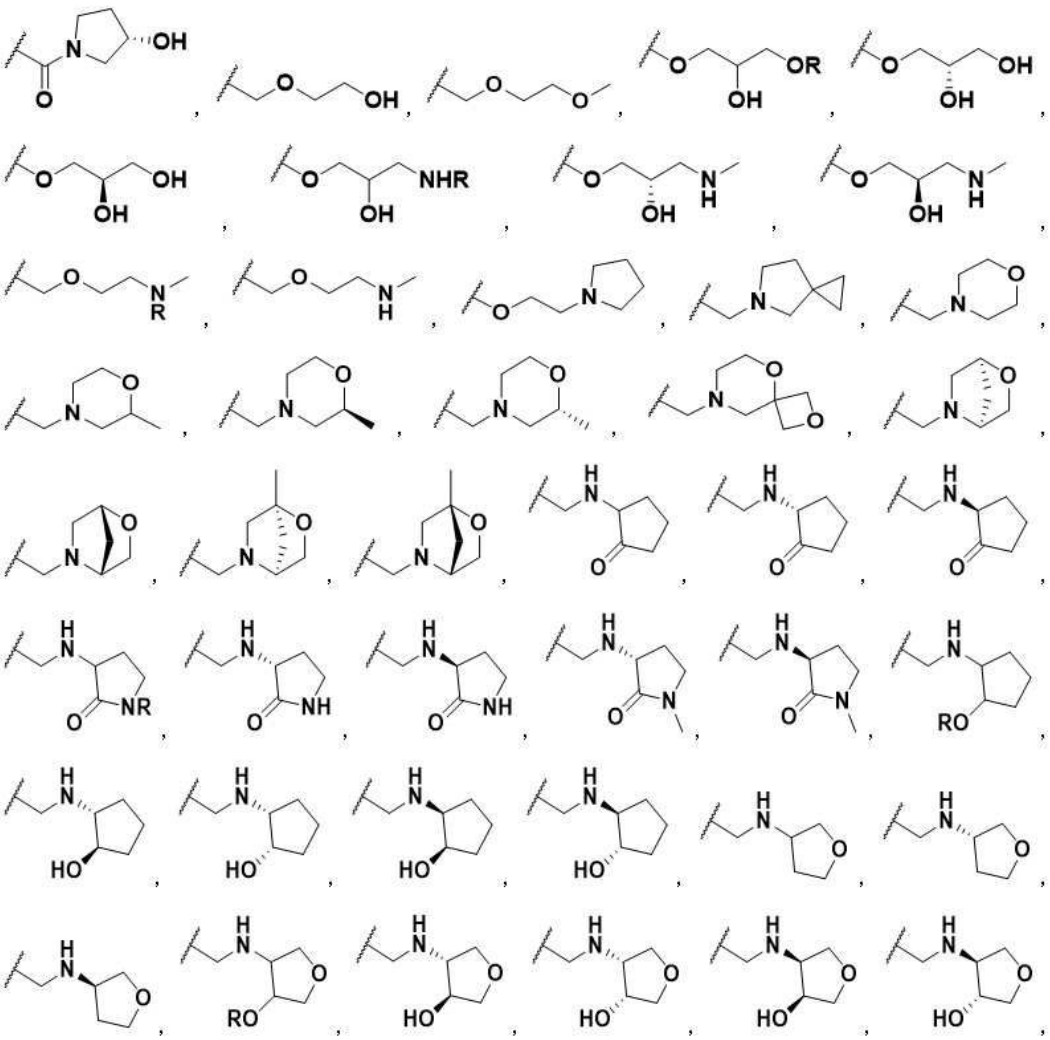
[0223] 소정의 실시예에서, R^9는 형광단 으로 치환된 2,2'-((옥시비스(에탄-2,1-디일))비스(옥시))비스(에탄-1-아민)이다.

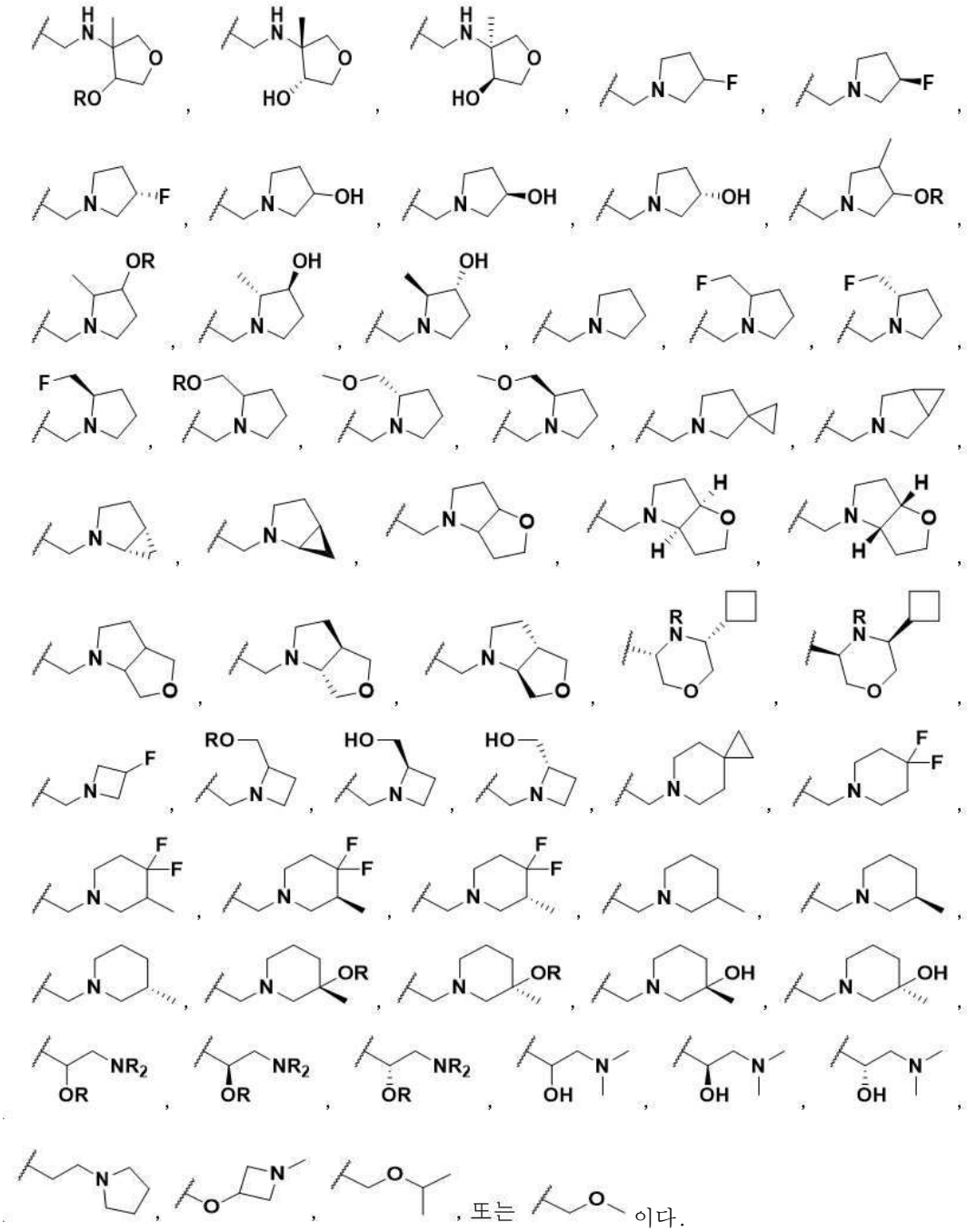
[0224] 소정의 실시예에서, R^9는 , , , , , 또는 -N(R)Me이다.

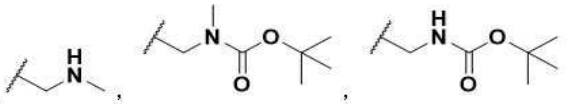
[0225] 소정의 실시예에서, R^9는 , , , , 또는 -NHMe이다.

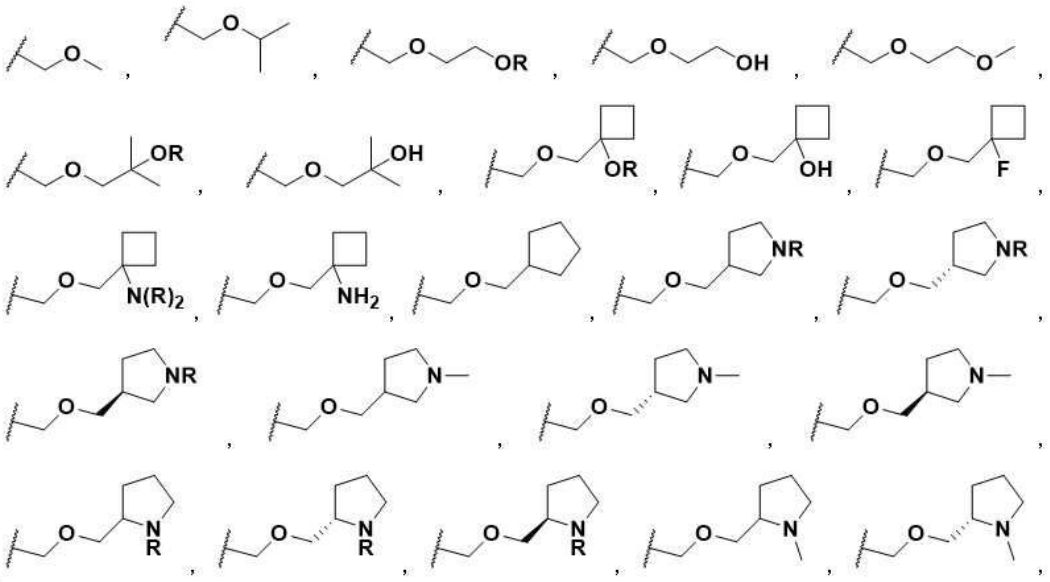
[0226] 일부 실시예에서, R^9는 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

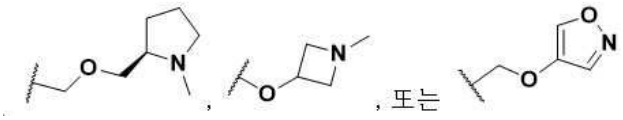
[0227] 일부 실시예에서, -L-R^9는 

[0228] 

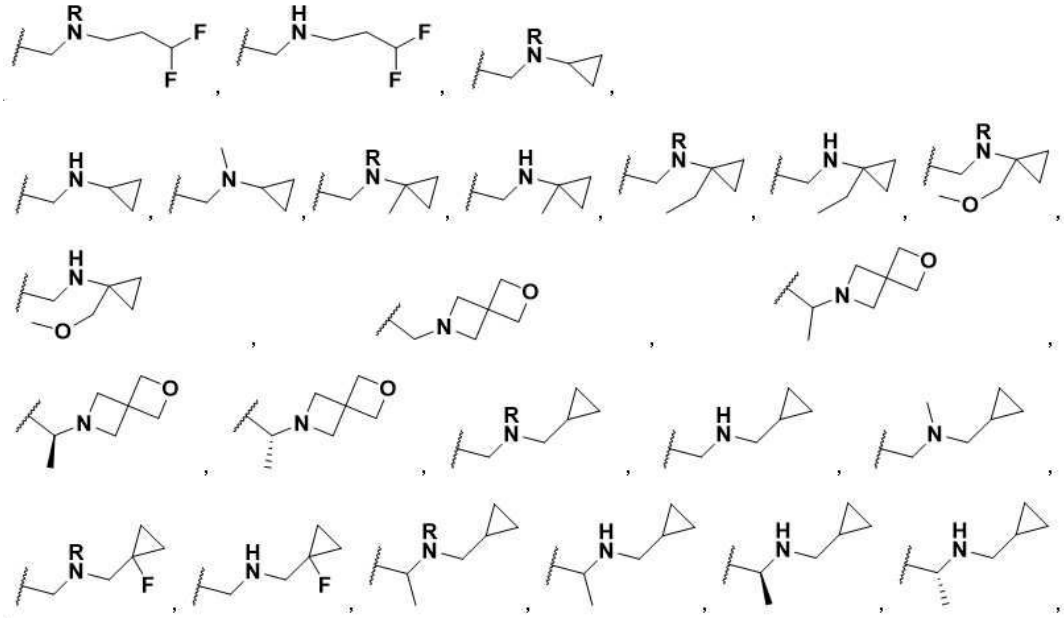


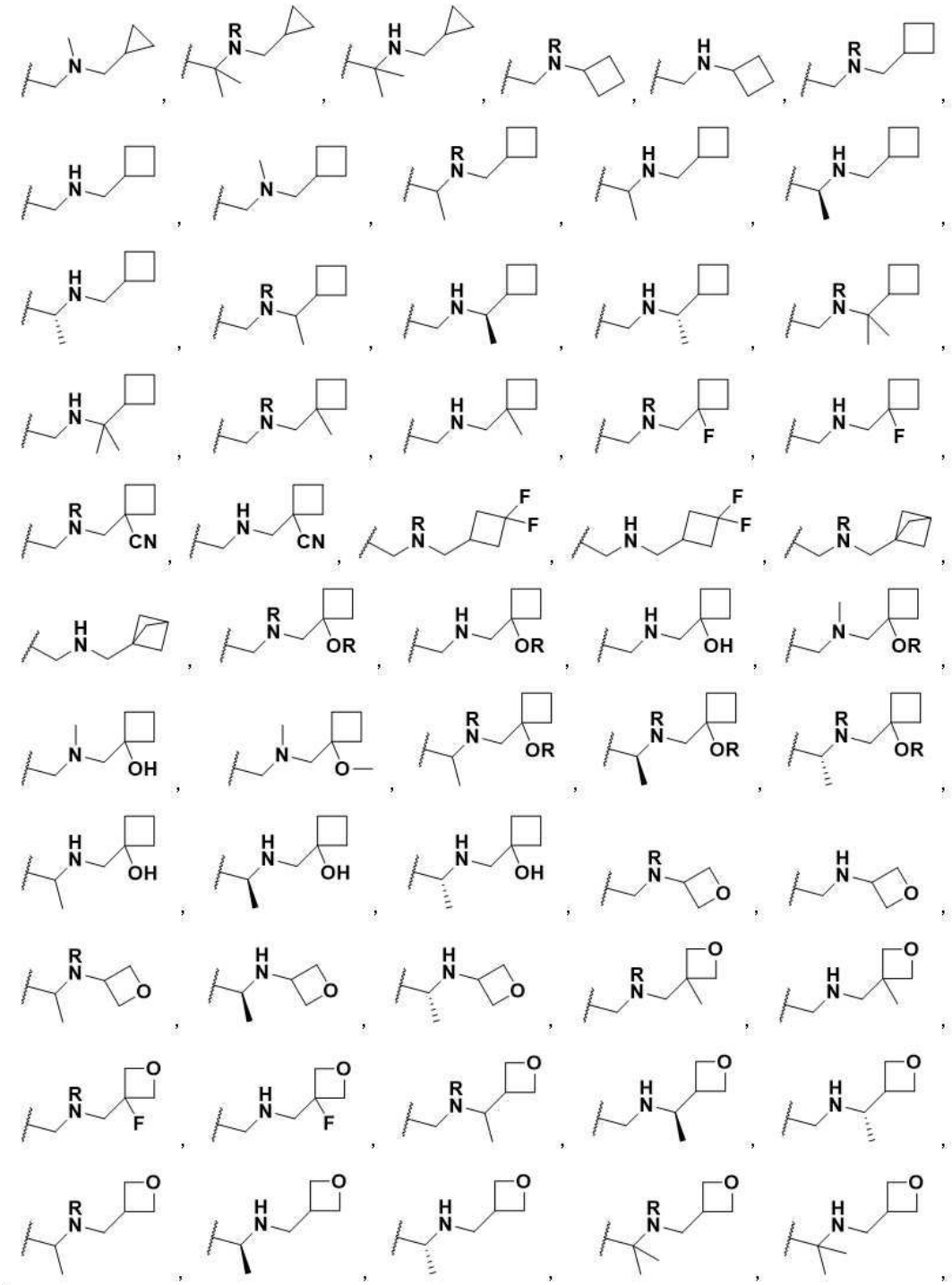
[0229] 소정의 실시예에서 -L-R^9는 

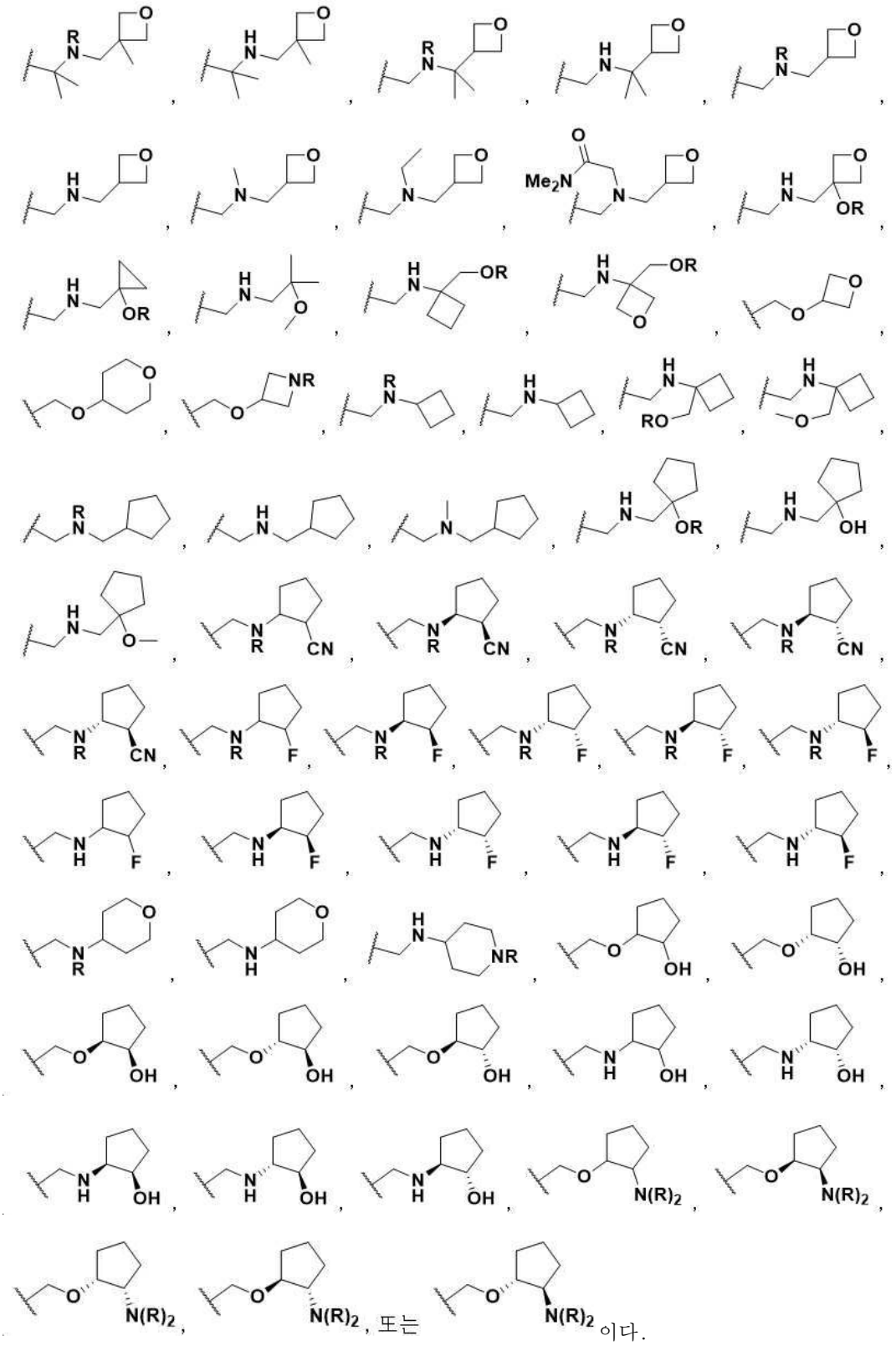


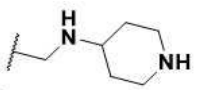
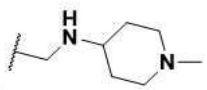
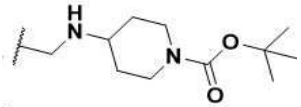
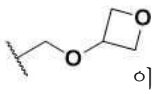
[0230] , 또는 이다.

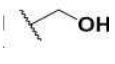
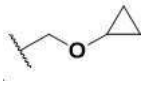
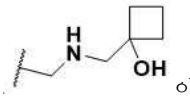
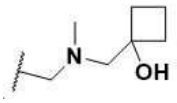
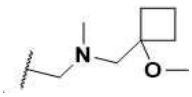
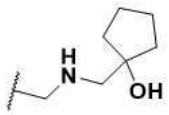
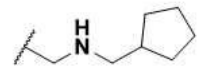
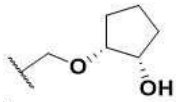
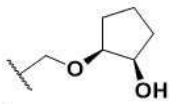
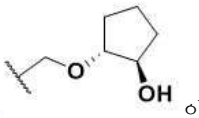
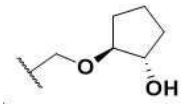
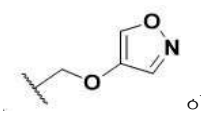
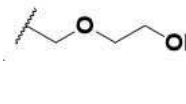
[0231] 소정의 실시예에서 -L-R^9는



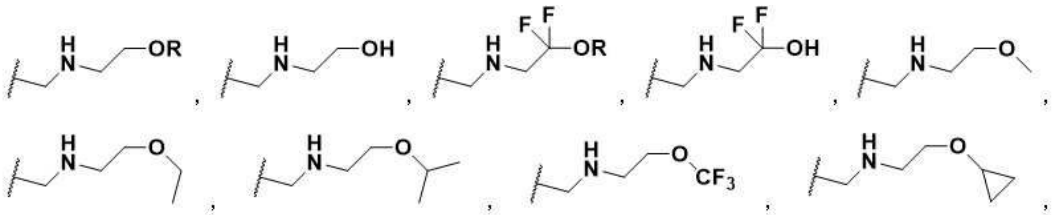
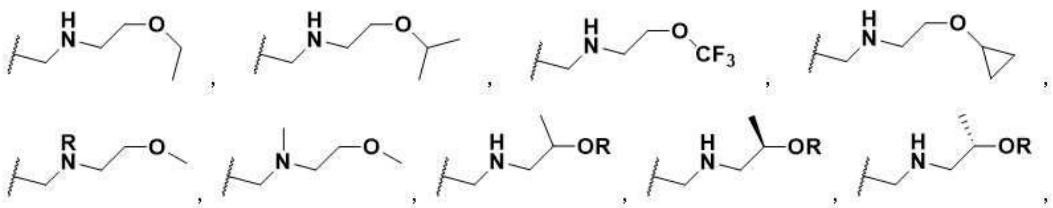
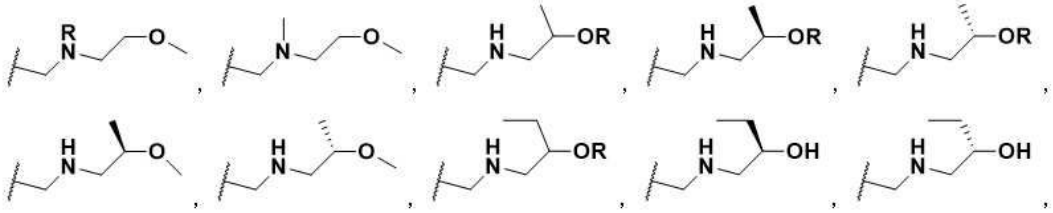
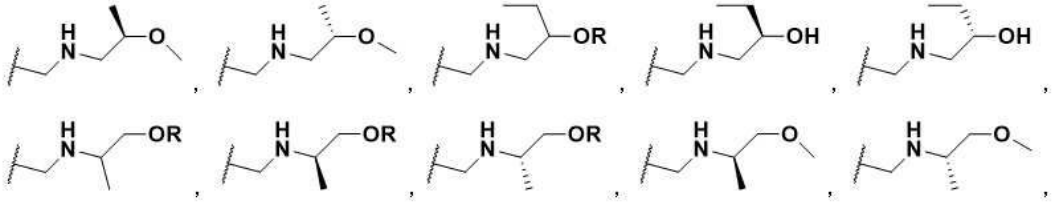
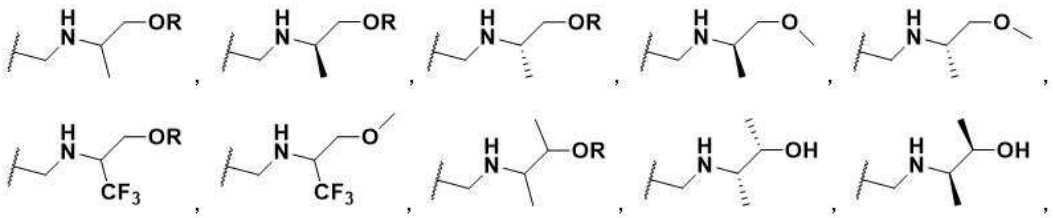
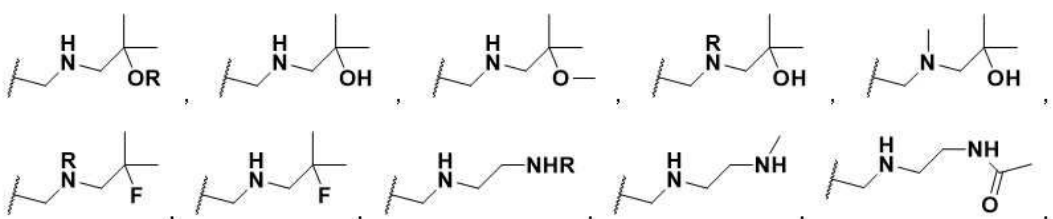
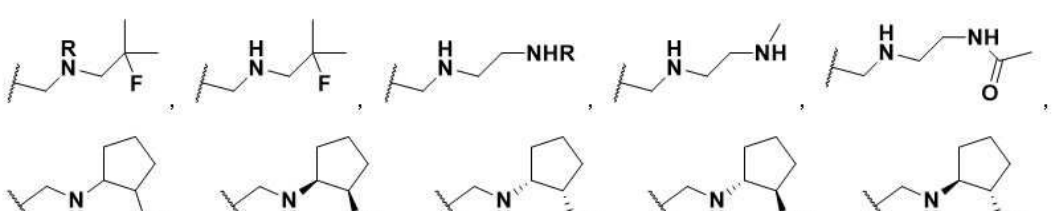
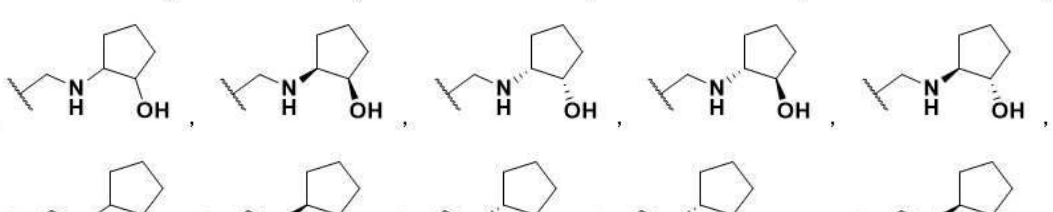
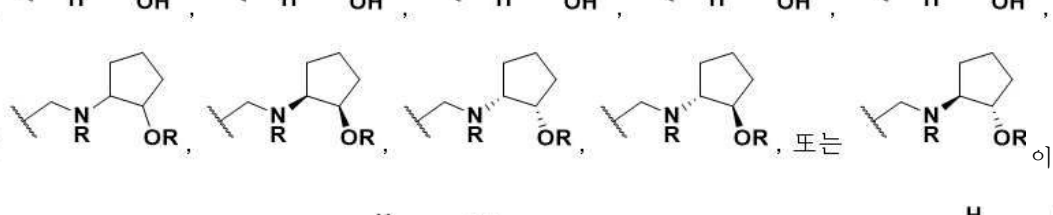
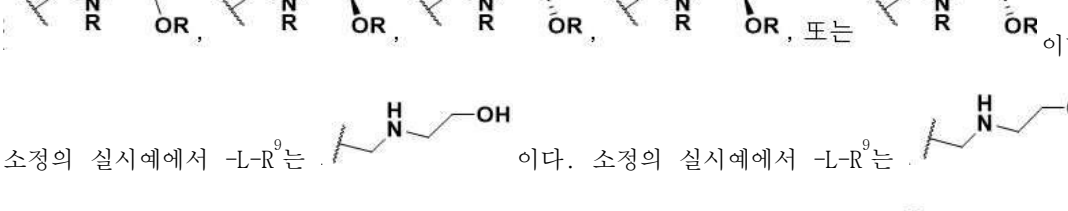
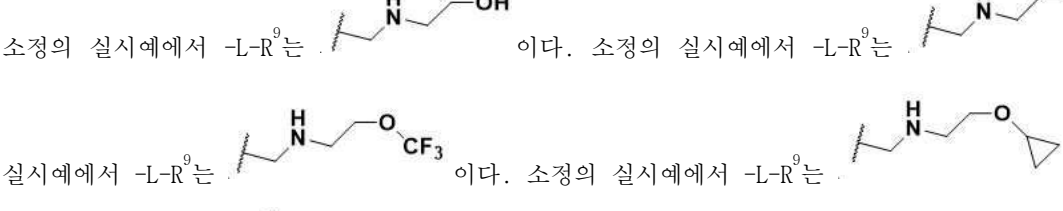
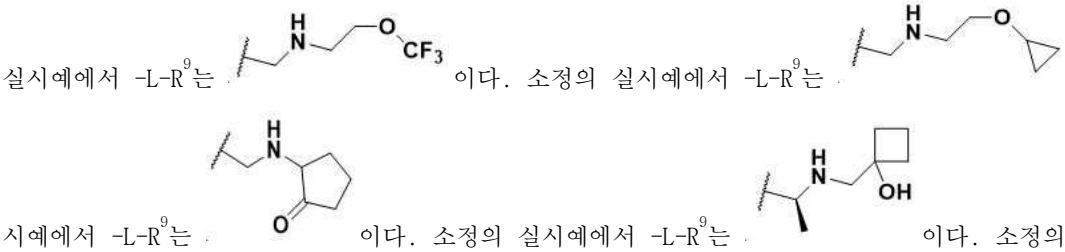
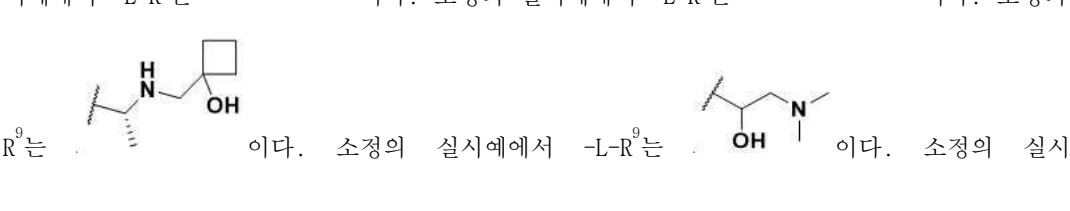
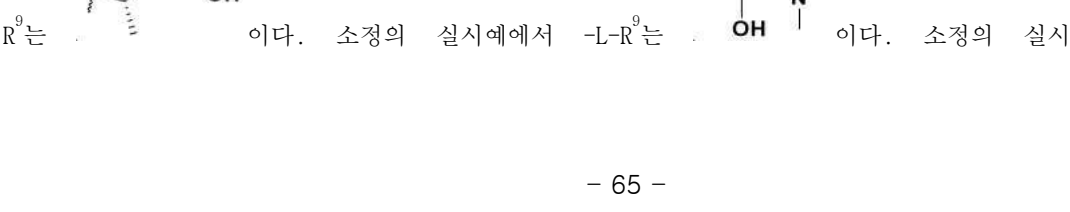




[0232] 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실

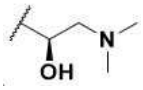
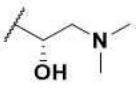
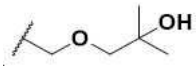
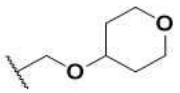
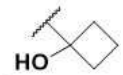
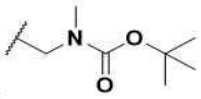
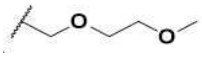
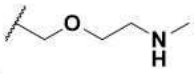
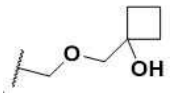
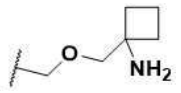
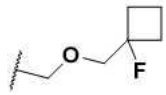
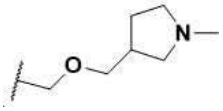
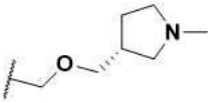
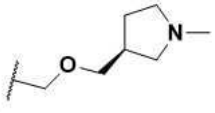
시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 이다.

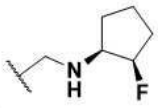
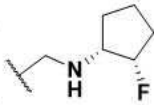
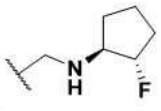
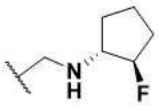
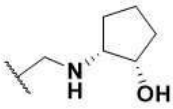
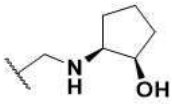
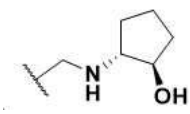
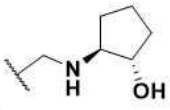
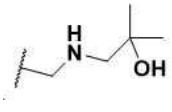
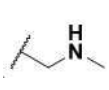
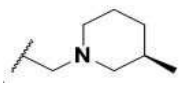
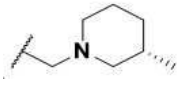
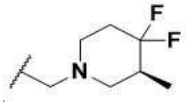
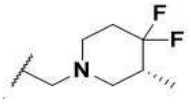
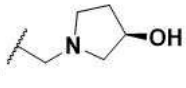
[0233] 추가의 실시예에서, -L-R^9의 R 기는 수소, -CN, 또는 할로겐이 아니다.

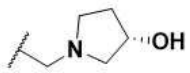
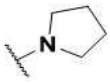
[0234] 소정의 실시예에서 -L-R^9는 , , , , , , , , , , , , , , , , 

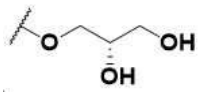
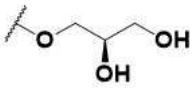
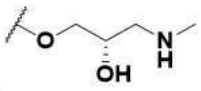
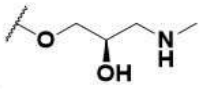
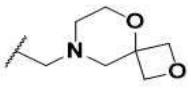
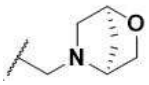
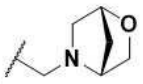
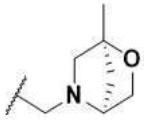
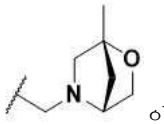
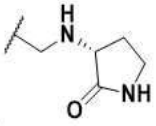
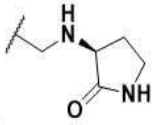
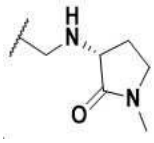
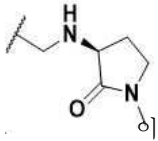
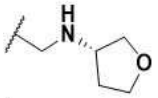
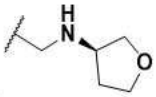
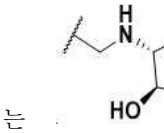
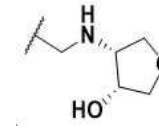
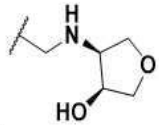
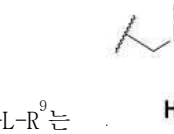
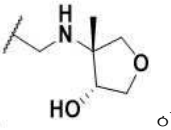
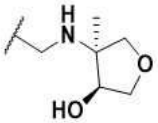
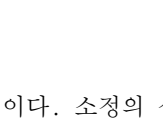
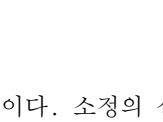
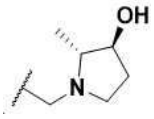
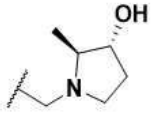
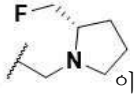
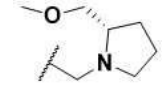
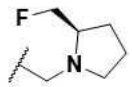
[0235] , 또는 이다.

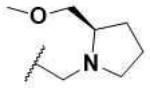
[0236] 소정의 실시예에서 -L-R^9는 이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

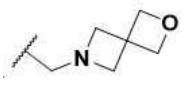
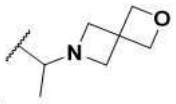
 이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는 이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는 이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다.

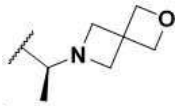
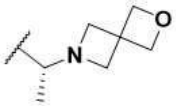
[0237] 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^{9}는  이다.

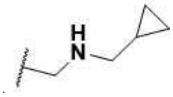
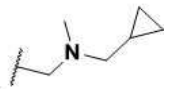
예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다.

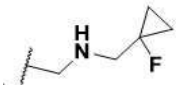
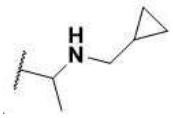
[0238] 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

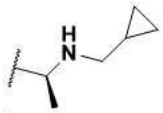
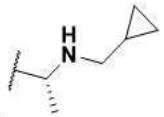

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 <

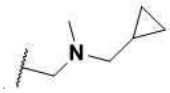
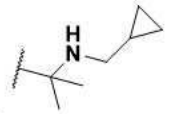

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

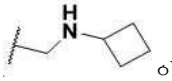

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

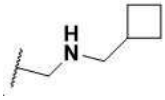
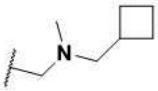

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

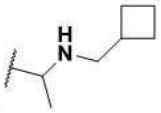
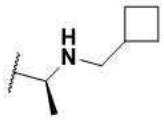

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

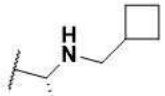
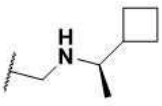

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

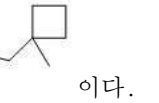
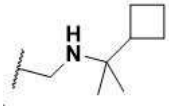

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

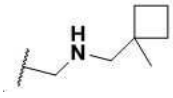
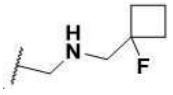

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

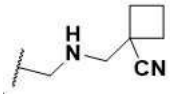
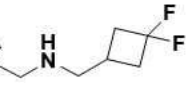
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

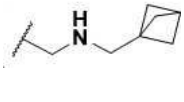
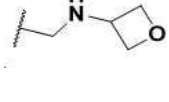

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는


이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

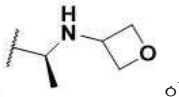
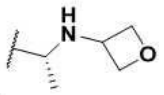

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

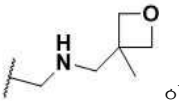
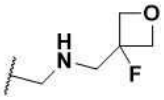

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

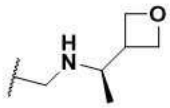
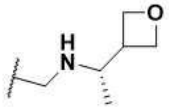

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

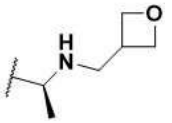
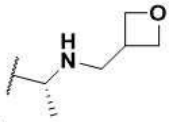

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

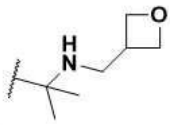
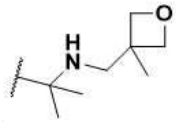
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

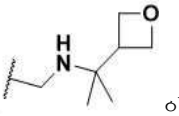
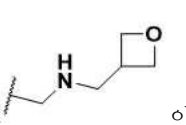

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는


이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

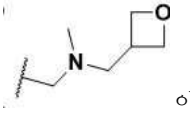
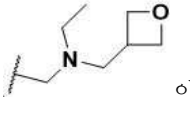

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

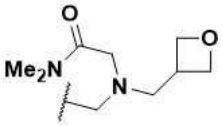
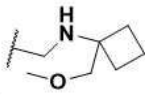

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

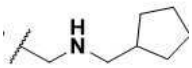
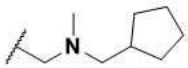

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

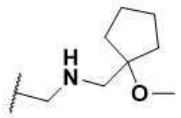
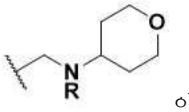

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

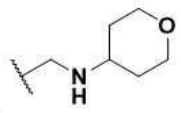
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

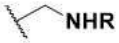
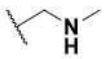

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

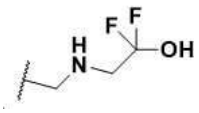
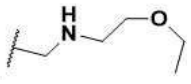

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

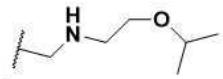
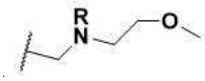

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

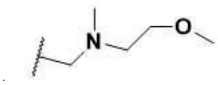
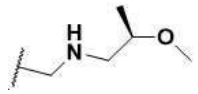

이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

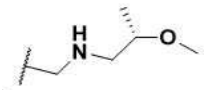
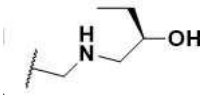

이다.

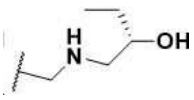
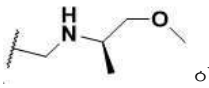
[0240] 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이고, 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R^9는

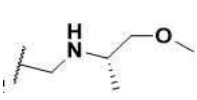
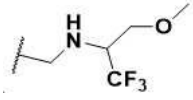

이다. 소정의 실시예에서 -L-R[9]는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R[9]는

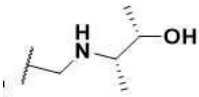
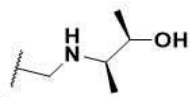

이다. 소정의 실시예에서 -L-R[9]는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R[9]는

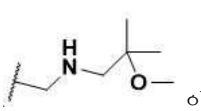
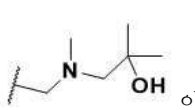

이다. 소정의 실시예에서 -L-R[9]는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R[9]는

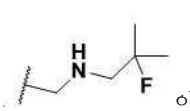
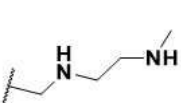

이다. 소정의 실시예에서 -L-R[9]는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R[9]는

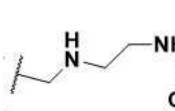

이다. 소정의 실시예에서 -L-R[9]는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R[9]는


이다. 소정의 실시예에서 -L-R[9]는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R[9]는

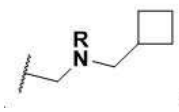
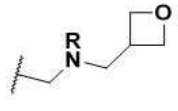
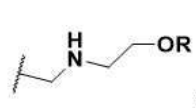
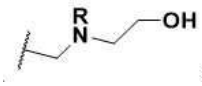
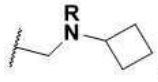
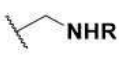

이다. 소정의 실시예에서 -L-R[9]는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R[9]는

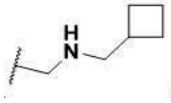
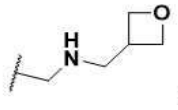
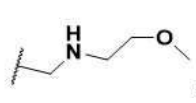
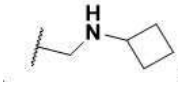
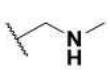

이다. 소정의 실시예에서 -L-R[9]는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R[9]는


이다. 소정의 실시예에서 -L-R[9]는 
이다. 소정의 실시예에서 -L-R[9]는

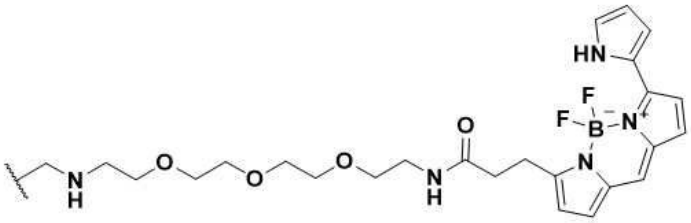
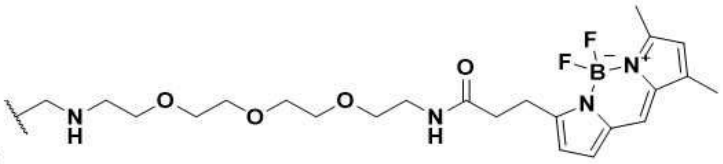

이다. 소정의 실시예에서 -L-R[9]는
이다. 소정의 실시예에서 -L-R[9]는

이다.

[0241] 소정의 실시예에서 -L-R[9]는 
, 
, 
, 
, 
, 또는 
이다.

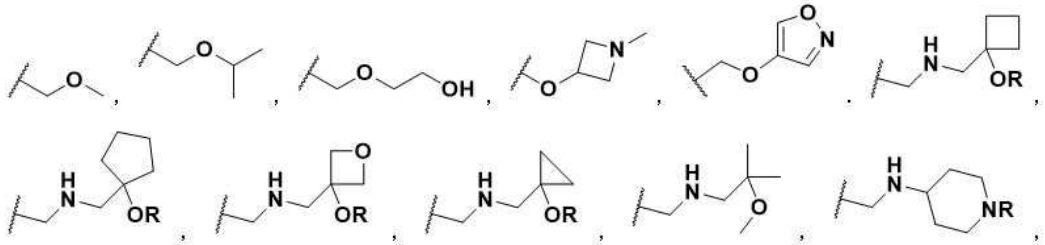
[0242] 소정의 실시예에서 -L-R[9]는 
, 
, 
, 
, 또는 
이다.

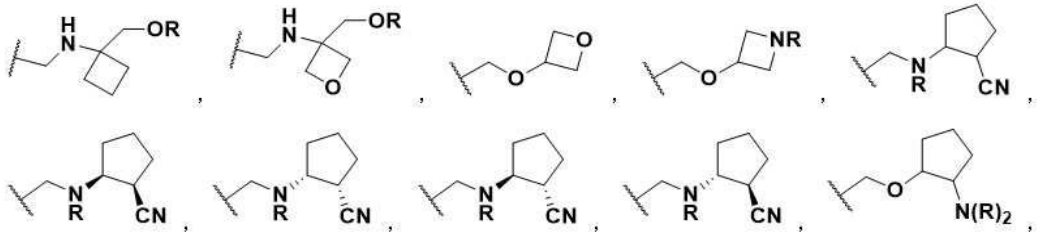
[0243] 추가의 실시예에서, -L-R[9]의 R 기는 수소, -CN, 또는 할로겐이 아니다.

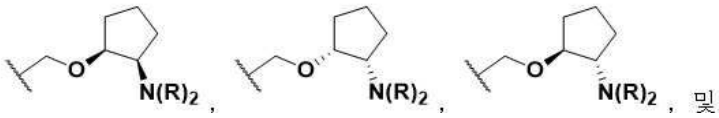
[0244] 소정의 실시예에서, -L-R^9는  이다. 소정의 실시예에서, -L-R^9는  이다.

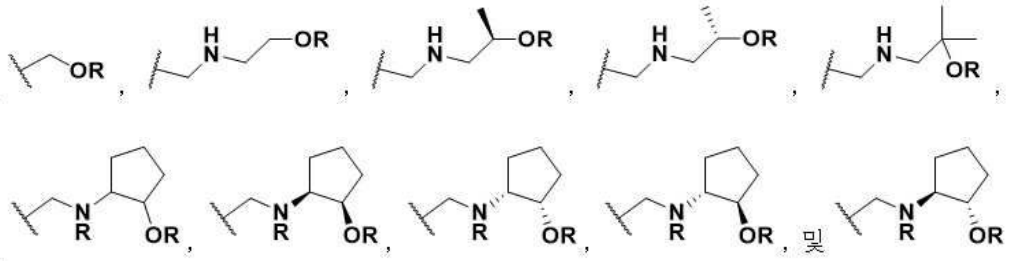
[0245] 일부 실시예에서, -L-R^9는 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0246] 소정의 실시예에서, 고리 B가 미치환된 페닐인 경우, -L-R^9는 다음으로부터 선택되고:

[0247] 

[0248] 

[0249]  또는 -L-R^9는

[0250]  로부터 선택된다.

[0251] 추가의 실시예에서, -L-R^9의 R 기는 수소, -CN, 또는 할로겐이 아니다.

[0252] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, 및 R^9의 각각의 사례는 R^A의 v 사례로 독립적으로 그리고 임의 치환되고, 여기서 각각의 R^A는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)R$, $-S(O)N(R)_2$, $-C(R)_2OR$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$,

$-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, $-S(NR)(O)R$, $-N(R)S(O)R$, $-N(R)CN$, $-P(O)(R)N(R)_2$, $-P(O)(R)OR$, $-P(O)(R)_2$, 또는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 나프틸; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 인, 실리콘 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 8-10원 이환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원 포화 또는 부분 불포화 가교된 이환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 스피로환 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 6-11원 포화 또는 부분 불포화 이환 헤테로환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이다.

[0253] 소정의 실시예에서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, 또는 R^9는 R^A의 v 사례로 독립적으로 및 임의 치환되고, 여기서 각각의 R^A는 독립적으로 옥소, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)R$, $-S(O)N(R)_2$, $-C(R)_2OR$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, $-S(NR)(O)R$, $-N(R)S(O)R$, $-N(R)CN$, $-P(O)(R)N(R)_2$, $-P(O)(R)OR$, $-P(O)(R)_2$, 또는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 나프틸; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 인, 실리콘 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 8-10원 이환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원 포화 또는 부분 불포화 가교된 이환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 스피로환 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 6-11원 포화 또는 부분 불포화 이환 헤테로환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이다.

[0254] 일부 실시예에서, R^A는 옥소, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)R$, $-S(O)N(R)_2$, $-C(R)_2OR$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, $-S(NR)(O)R$, $-N(R)S(O)R$, $-N(R)CN$, $-P(O)(R)N(R)_2$, $-P(O)(R)OR$, $-P(O)(R)_2$, 또는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 나프틸; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 인, 실리콘 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 8-10원 이환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원 포화 또는 부분 불포화 가교된 이환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 스피로환 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 6-11원 포화 또는 부분 불포화 이환 헤테로환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이다.

[0255] 일부 실시예에서, R^A는 메틸, -OH, 플루오로, $-CO_2Me$, 또는 $-NH_2$이다.

[0256] 일부 실시예에서, R^A는 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0257] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, 각각의 R은 독립적으로 수소, -CN, 할로겐, 또는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 나프틸; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 8-10원 이환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 7-12원 포화 또는 부분 불포화 이환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원 포화 또는 부분 불포화 가교된 이환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 스피로환 고리; 질소, 산소,

및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 6-11원 포화 또는 부분 불포화 이환 탄소환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이고; 또는 동일한 원자 상의 2개의 R 기는 임의로 원자와 함께 취해져 임의 치환된 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리를 형성한다.

[0258] 일부 실시예에서, R은 수소, -CN, 할로겐, 또는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 나프틸; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 8-10원 이환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 7-12원 포화 또는 부분 불포화 이환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원 포화 또는 부분 불포화 가교된 이환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 스피로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 6-11원 포화 또는 부분 불포화 이환 탄소환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이고; 또는 동일한 원자 상의 2개의 R 기는 임의로 원자와 함께 취해져 임의 치환된 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리를 형성한다.

[0259] 일부 실시예에서, R은 수소이다.

[0260] 일부 실시예에서, R은 -CN 또는 할로겐이다.

[0261] 일부 실시예에서, R은 C_{1-6} 지방족; 페닐; 나프틸; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 8-10원 이환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 7-12원 포화 또는 부분 불포화 이환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원 포화 또는 부분 불포화 가교된 이환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 스피로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 6-11원 포화 또는 부분 불포화 이환 탄소환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이다.

[0262] 일부 실시예에서, R은 수소이다. 일부 실시예에서, R은 CF_3이다. 일부 실시예에서, R은 $C(O)OC(CH_3)$이다. 일부 실시예에서, R은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

[0263] 일부 실시예에서, 동일한 원자 상의 2개의 R 기는 원자와 함께 취해져 임의 치환된 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리를 형성한다.

[0264] 일부 실시예에서, R은 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0265] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0266] 소정의 실시예에서, m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0267] 일부 실시예에서, m은 0이다. 일부 실시예에서, m은 1이다. 일부 실시예에서, m은 2이다. 일부 실시예에서, m은 3이다. 일부 실시예에서, m은 4이다. 일부 실시예에서, m은 5이다.

[0268] 일부 실시예에서, m은 0 또는 1이다. 일부 실시예에서, m은 0, 1, 또는 2이다. 일부 실시예에서, m은 0, 1, 2, 또는 3이다. 일부 실시예에서, m은 1 또는 2이다. 일부 실시예에서, m은 1, 2, 또는 3이다. 일부 실시예에서, m은 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시예에서, m은 2 또는 3이다. 일부 실시예에서, m은 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시예에서, m은 3 또는 4이다. 일부 실시예에서, m은 3, 4, 또는 5이다.

[0269] 일부 실시예에서, m은 아래 **표 1**에 도시된 화합물에 표시된 값으로부터 선택된다.

[0270] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0271] 소정의 실시예에서, n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0272] 소정의 실시예에서, n은 0이다. 소정의 실시예에서, n은 1이다. 소정의 실시예에서, n은 2이다. 소정의 실시예에서, n은 3이다. 소정의 실시예에서, n은 4이다.

[0273] 일부 실시예에서, n은 0 또는 1이다. 일부 실시예에서, n은 0, 1, 또는 2이다. 일부 실시예에서, n은 0, 1, 2, 또는 3이다. 일부 실시예에서, n은 1 또는 2이다. 일부 실시예에서, n은 1, 2, 또는 3이다. 일부 실시예에서, n은 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시예에서, n은 2 또는 3이다. 일부 실시예에서, n은 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시예에서, n은 3 또는 4이다.

[0274] 일부 실시예에서, n은 아래 **표 1**에 도시된 화합물에 표시된 값으로부터 선택된다.

[0275] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0276] 소정의 실시예에서, p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0277] 소정의 실시예에서, p는 0이다. 소정의 실시예에서, p는 1이다. 소정의 실시예에서, p는 2이다. 소정의 실시예에서, p는 3이다. 소정의 실시예에서, p는 4이다.

[0278] 일부 실시예에서, p는 0 또는 1이다. 일부 실시예에서, p는 0, 1, 또는 2이다. 일부 실시예에서, p는 0, 1, 2, 또는 3이다. 일부 실시예에서, p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시예에서, p는 1 또는 2이다. 일부 실시예에서, p는 1, 2, 또는 3이다. 일부 실시예에서, p는 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시예에서, p는 2 또는 3이다. 일부 실시예에서, p는 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시예에서, p는 3 또는 4이다.

[0279] 일부 실시예에서, p는 아래 **표 1**에 도시된 화합물에 표시된 값으로부터 선택된다.

[0280] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, q는 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0281] 소정의 실시예에서, q는 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0282] 소정의 실시예에서, q는 0이다. 소정의 실시예에서, q는 1이다. 소정의 실시예에서, q는 2이다. 소정의 실시예에서, q는 3이다.

[0283] 소정의 실시예에서, q는 0, 1, 또는 2이다. 소정의 실시예에서, q는 1, 2, 또는 3이다. 소정의 실시예에서, q는 1 또는 2이다. 소정의 실시예에서, q는 2 또는 3이다.

[0284] 일부 실시예에서, q는 아래 **표 1**에 도시된 화합물에 표시된 값으로부터 선택된다.

[0285] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, t는 0 또는 1이다.

[0286] 소정의 실시예에서, t는 0 또는 1이다.

[0287] 소정의 실시예에서, t는 0이다. 소정의 실시예에서, t는 1이다.

[0288] 일부 실시예에서, t는 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0289] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, u는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0290] 일부 실시예에서, u는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0291] 일부 실시예에서, u는 0이다. 일부 실시예에서, u는 1이다. 일부 실시예에서, u는 2이다. 일부 실시예에서, u는 3이다. 일부 실시예에서, u는 4이다.

[0292] 일부 실시예에서, u는 아래 **표 1**에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0293] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, v의 각각의 경우는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0294] 일부 실시예에서, v는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0295] 일부 실시예에서, v는 0이다. 일부 실시예에서, v는 1이다. 일부 실시예에서, v는 2이다. 일부 실시예에서, v는 3이다. 일부 실시예에서, v는 4이다. 일부 실시예에서, v는 5이다.

[0296] 일부 실시예에서, v는 0 또는 1이다. 일부 실시예에서, v는 0, 1, 또는 2이다. 일부 실시예에서, v는 0, 1, 2, 또는 3이다. 일부 실시예에서, v는 1 또는 2이다. 일부 실시예에서, v는 1, 2, 또는 3이다. 일부 실시예에서, v는 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시예에서, v는 2 또는 3이다. 일부 실시예에서, v는 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시예에서, v는 3 또는 4이다. 일부 실시예에서, v는 3, 4, 또는 5이다.

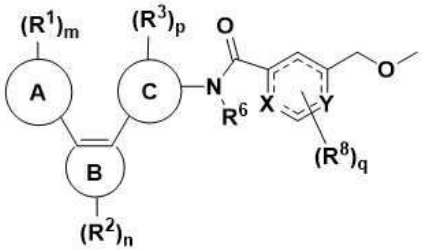
[0297] 일부 실시예에서, v는 아래 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0298] 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같이, ⋯ 는 단일 또는 이중 결합을 나타낸다.

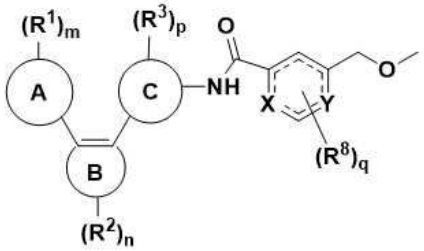
[0299] 일부 실시예에서, ⋯ 는 단일 결합을 나타낸다. 일부 실시예에서, ⋯ 는 이중 결합을 나타낸다.

[0300] 일부 실시예에서, ⋯ 는 아래 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

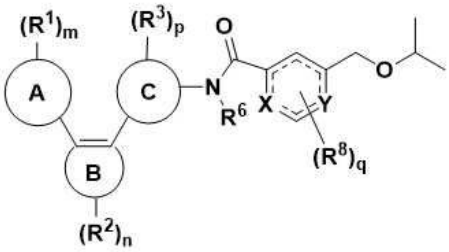
[0301] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 II-a 내지 II-zz의 화합물:



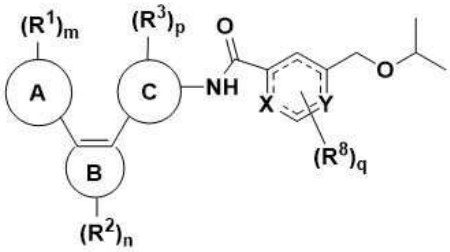
II-a



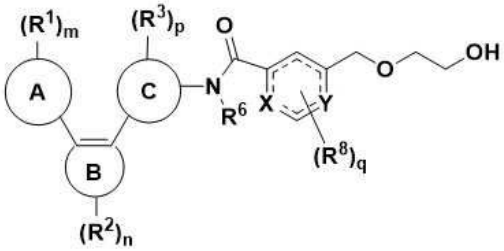
II-b

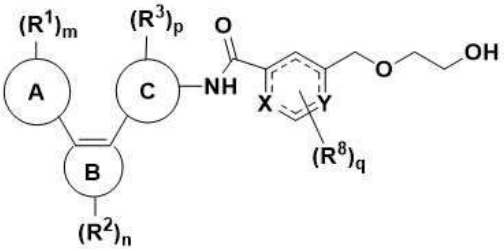


II-c



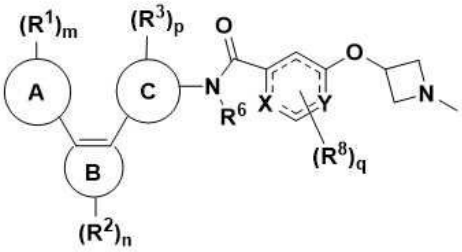
II-d



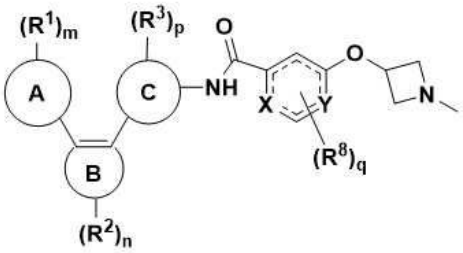


[0302]

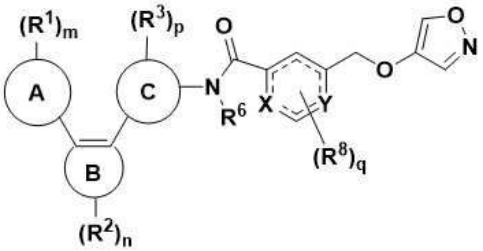
II-e



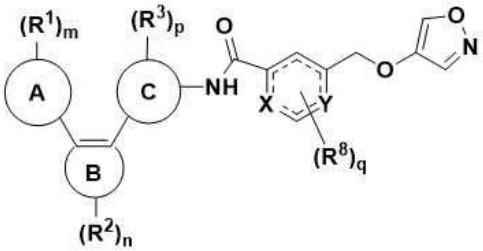
II-f



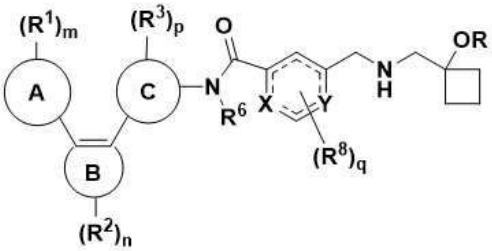
II-g



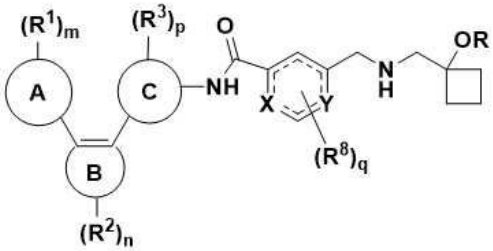
II-h



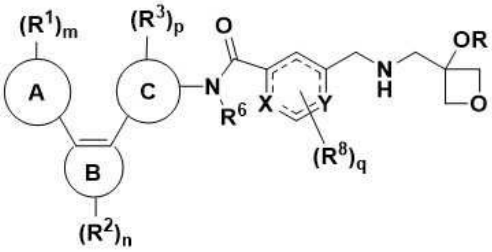
II-i



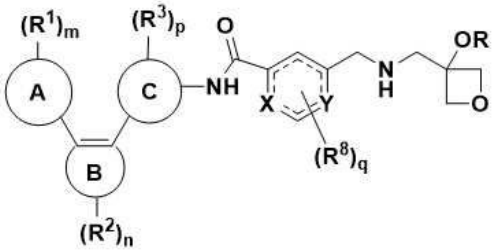
II-j



II-k

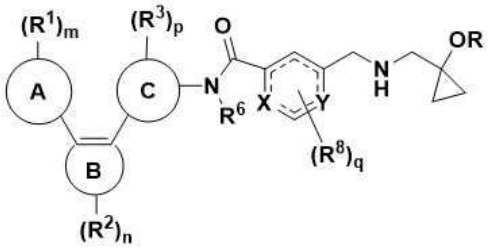


II-l

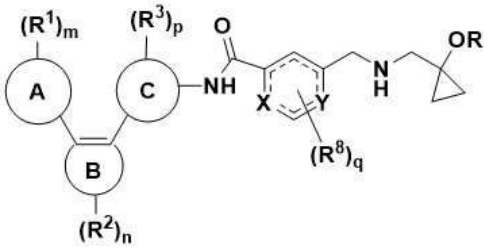


[0303]

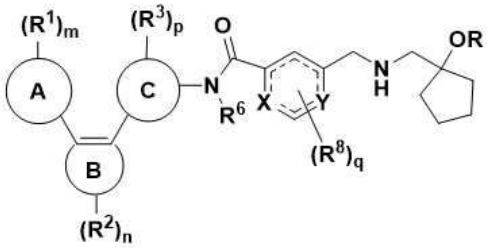
Ⅱ-m



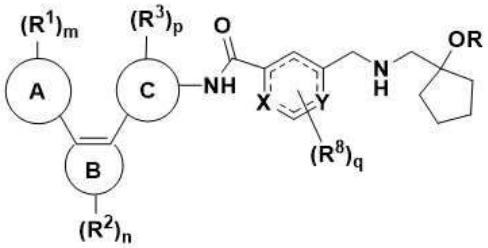
Ⅱ-n



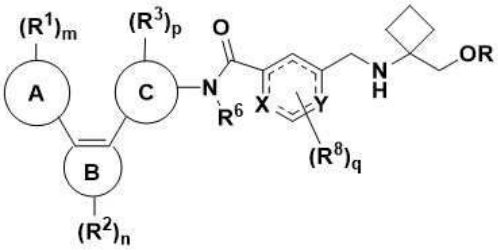
Ⅱ-o



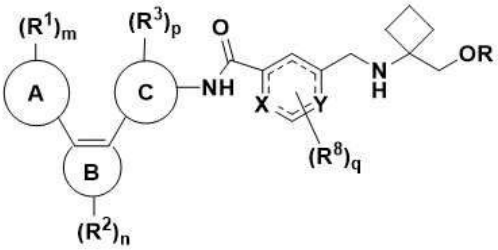
Ⅱ-p



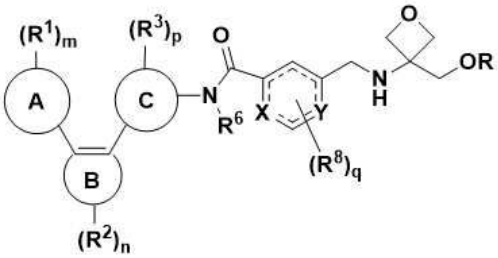
Ⅱ-q



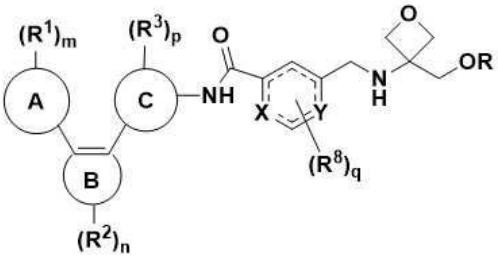
Ⅱ-r



Ⅱ-s

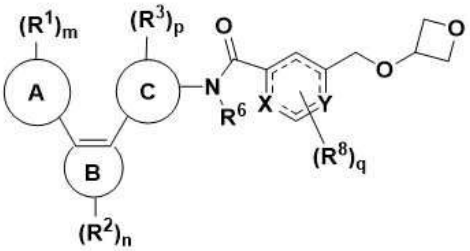


Ⅱ-t

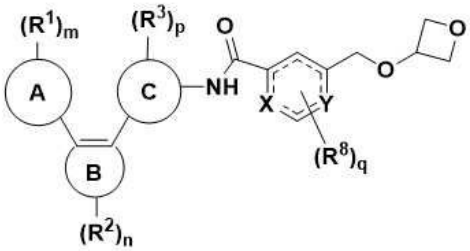


[0304]

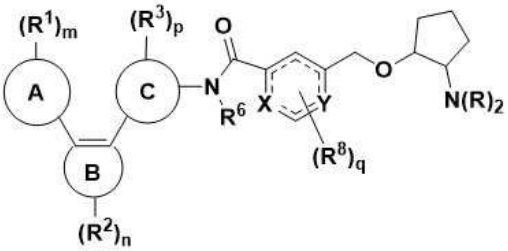
II-u



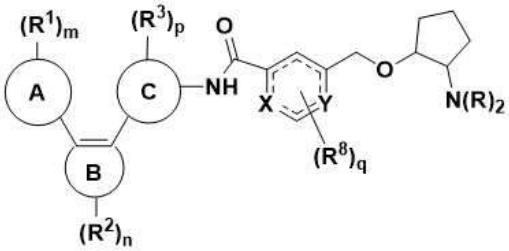
II-v



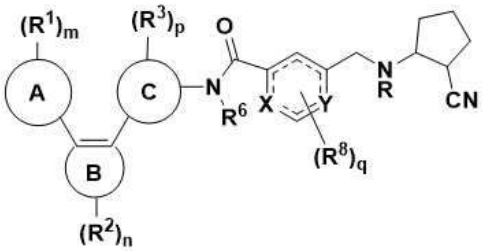
II-w



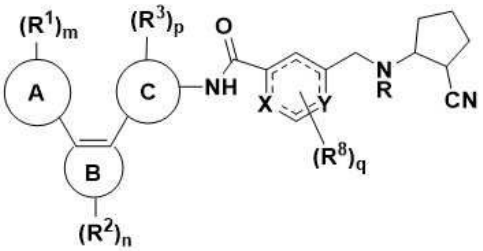
II-x



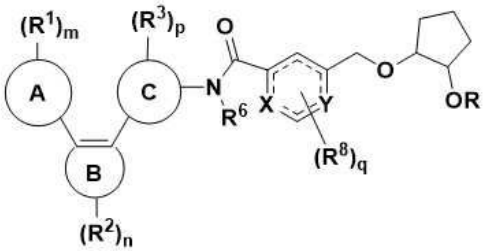
II-y



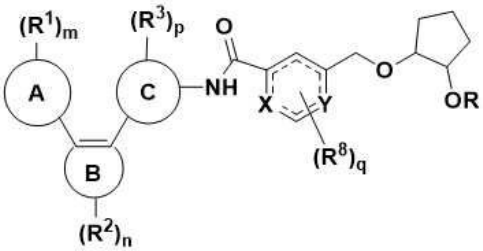
II-z



II-aa

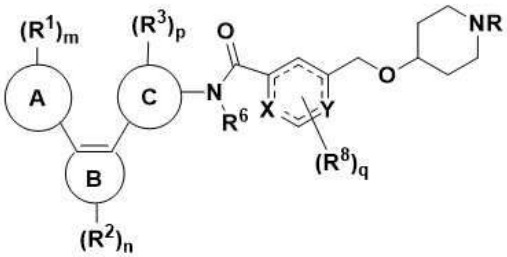


II-bb

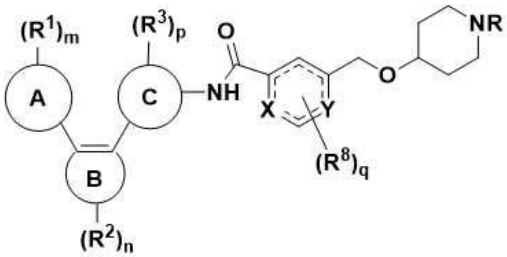


[0305]

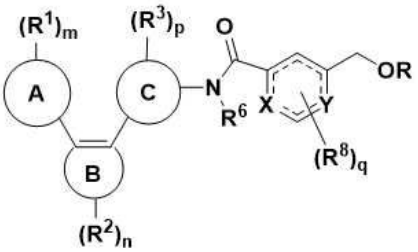
II-cc



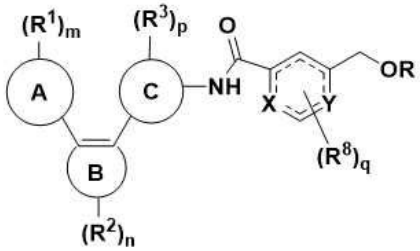
II-dd



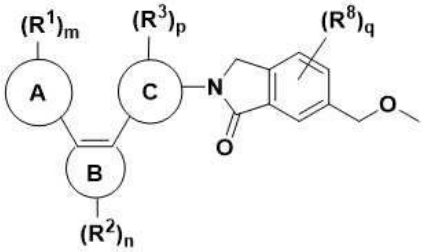
II-ee



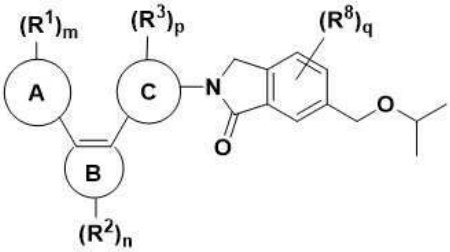
II-ff



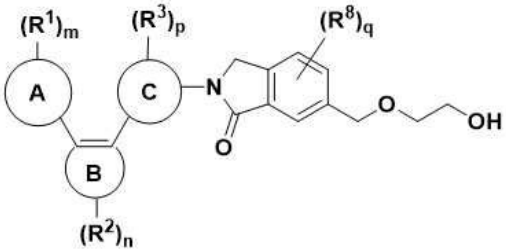
II-gg



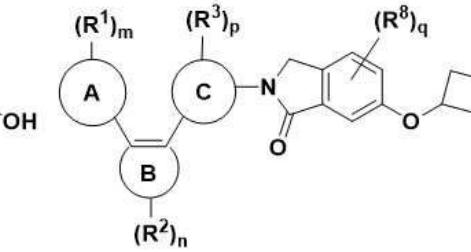
II-hh



II-ii



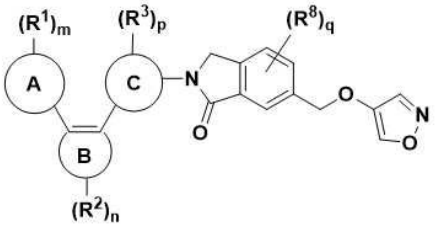
II-jj



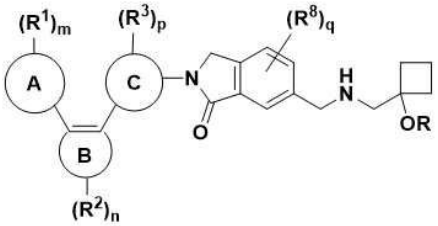
II-kk

II-ll

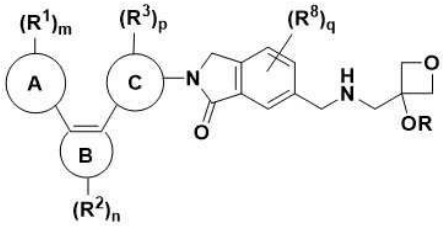
[0306]



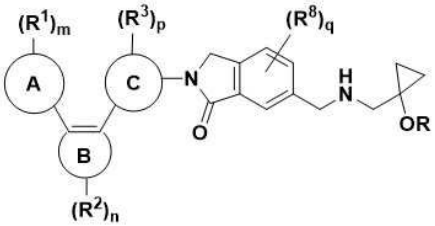
II-mm



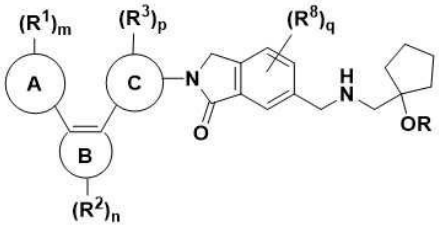
II-nn



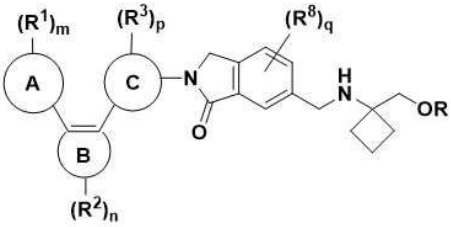
II-oo



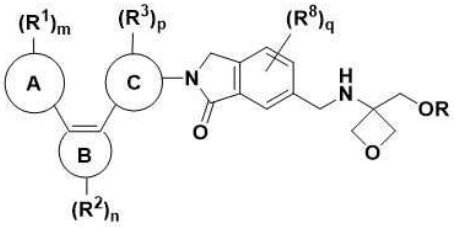
II-pp



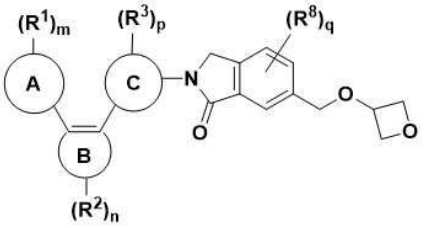
II-qq

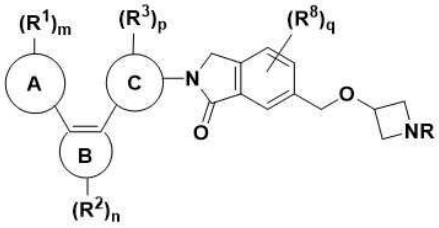


II-rr



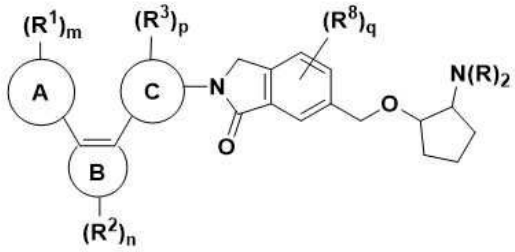
II-ss



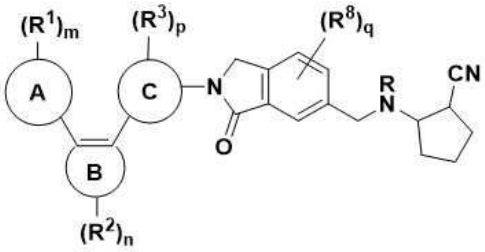


[0307]

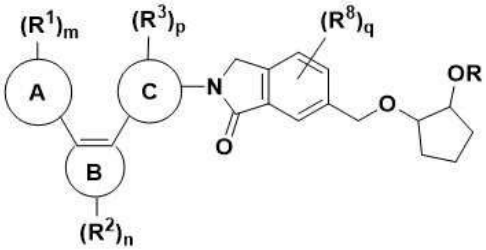
II-tt



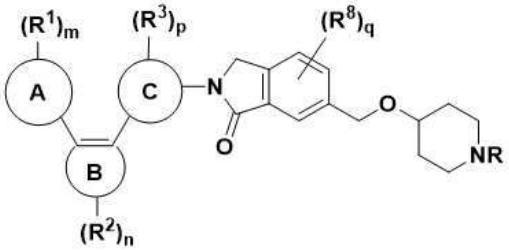
II-uu



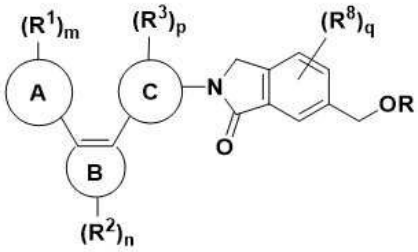
II-vv



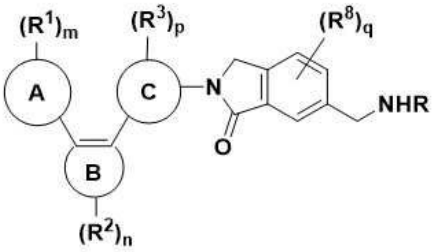
II-ww



II-xx



II-yy



II-zz

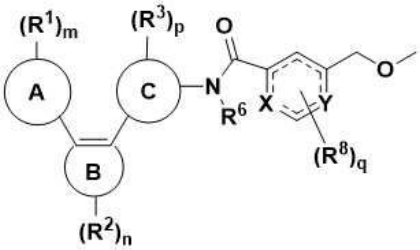
II-aaa

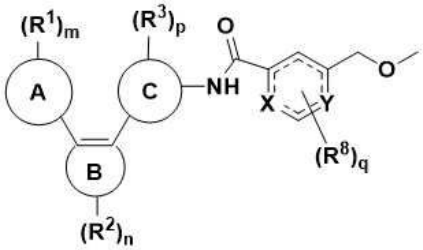
[0308]

[0309] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 여기서 -OR, -NHR, -NR-, 또는 $-N(R)_2$의 R 기는 수소, -CN, 또는 할로겐이 아니고, 여기서 X, Y, 고리 A, 고리 B, 고리 C, R^1, R^2, R^3, R^6, R^8, m, n, p, 및 q 각각은 전술한 바와 같고 본원의 실시예에서 단독으로 및 조합하여 설명되는 것과 같다.

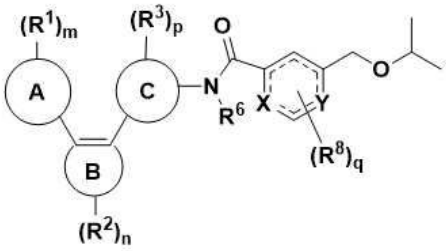
[0310] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 II-a 내지 II-zz의 화합물:

[0311]

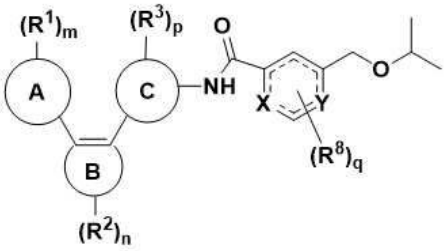




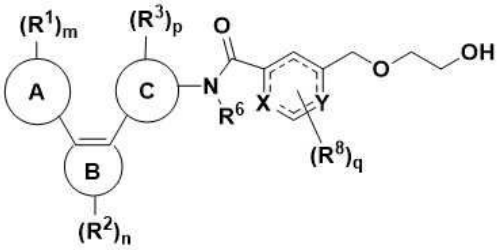
Ⅱ-a



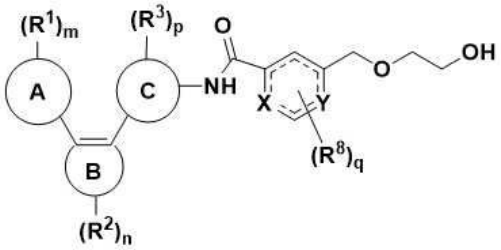
Ⅱ-b



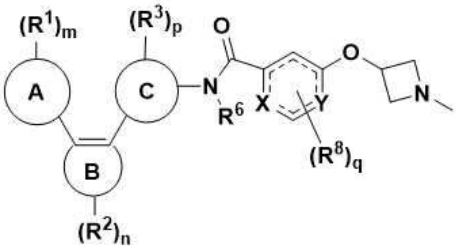
Ⅱ-c



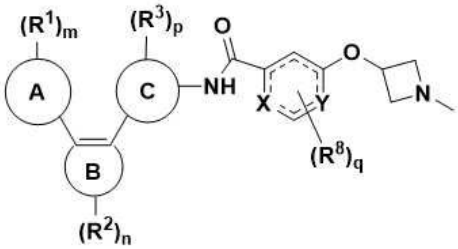
Ⅱ-d



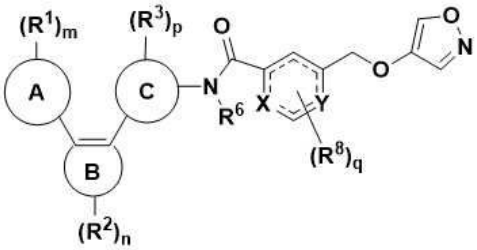
Ⅱ-e



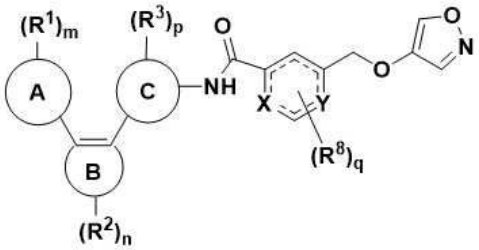
Ⅱ-f



Ⅱ-g



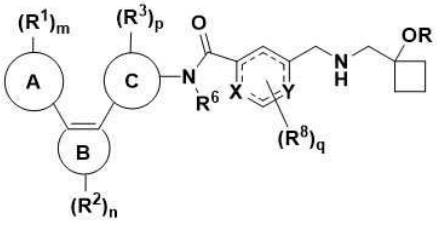
Ⅱ-h



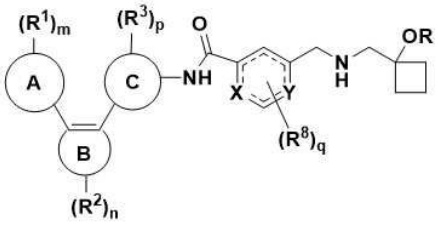
Ⅱ-i

Ⅱ-j

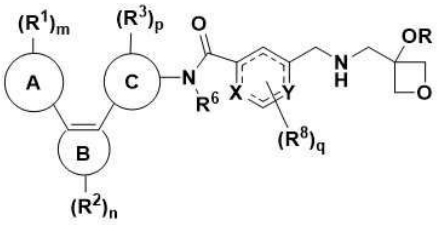
[0312]



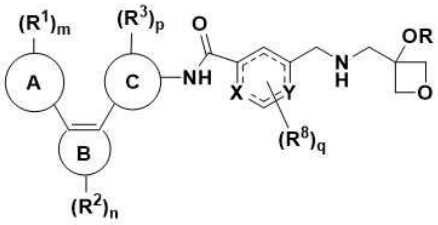
II-k



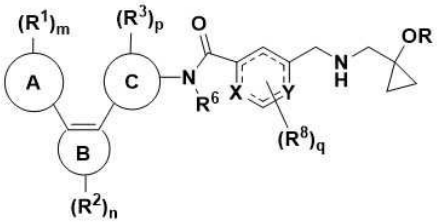
II-l



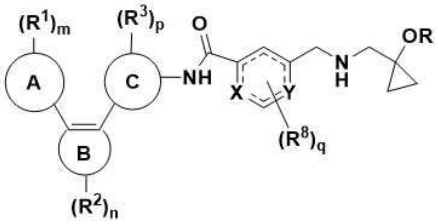
II-m



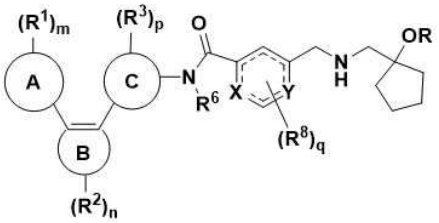
II-n



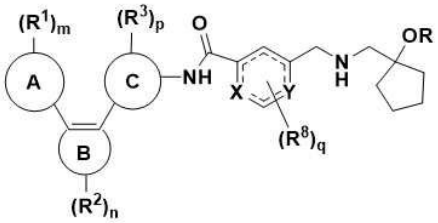
II-o



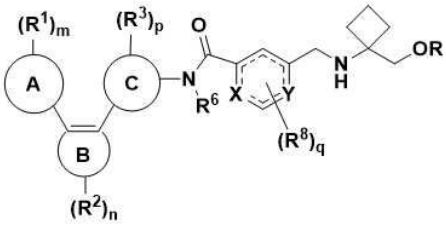
II-p



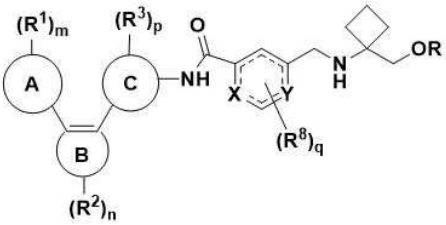
II-q



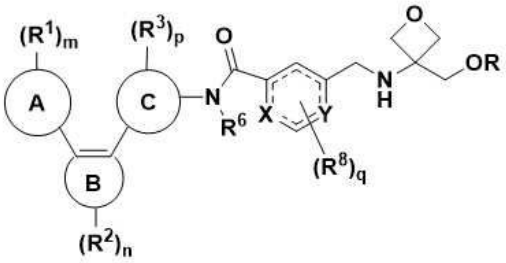
II-r



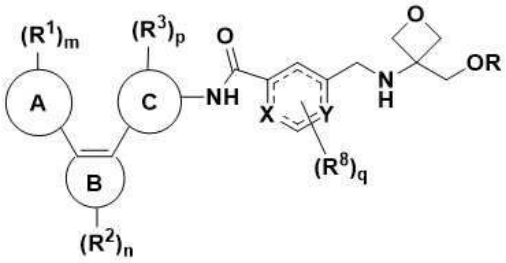
[0313]



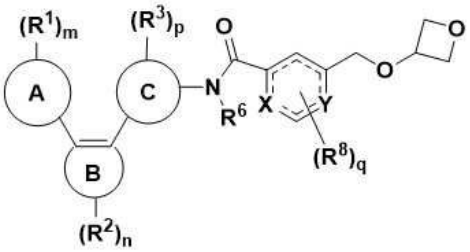
II-s



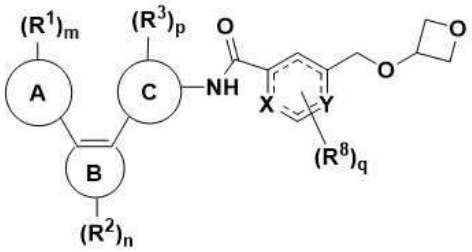
II-t



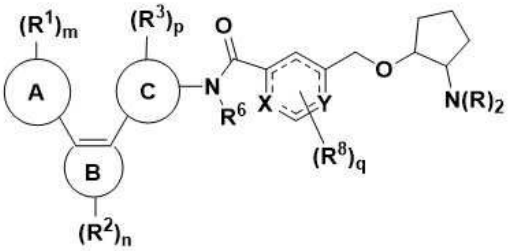
II-u



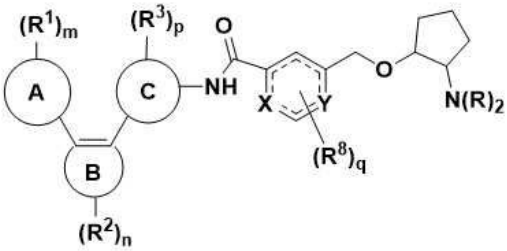
II-v



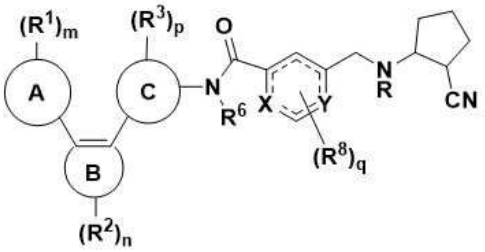
II-w



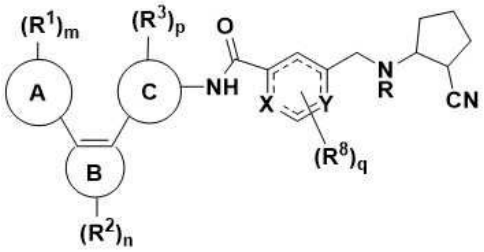
II-x



II-y

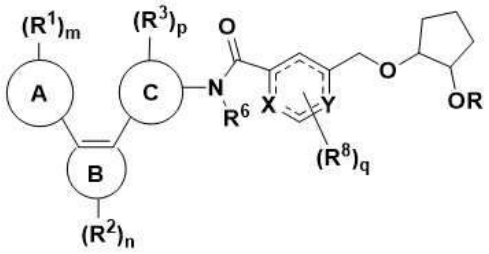


II-z

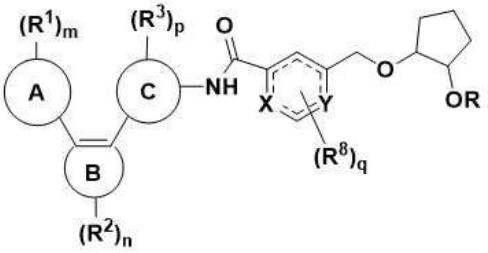


[0314]

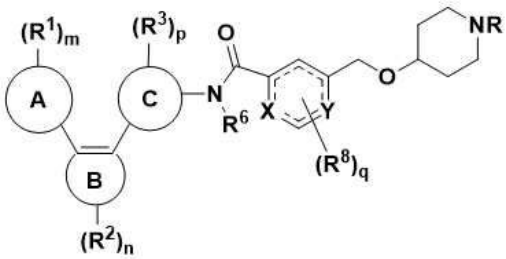
II-aa



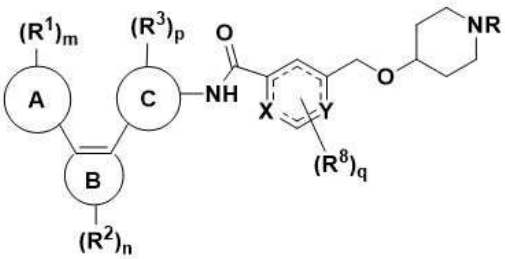
II-bb



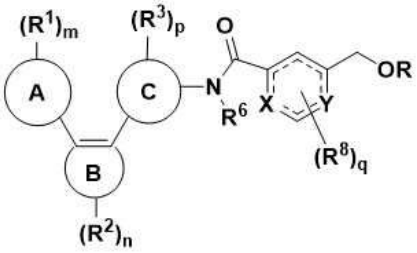
II-cc



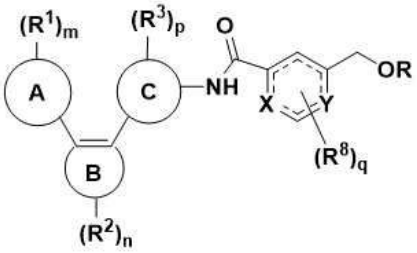
II-dd



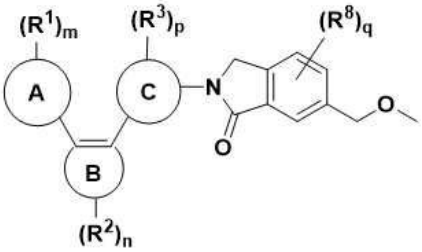
II-ee



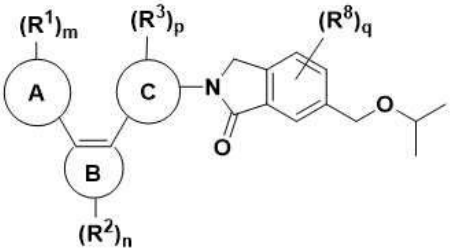
II-ff



II-gg



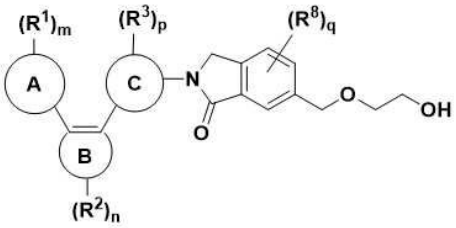
II-hh



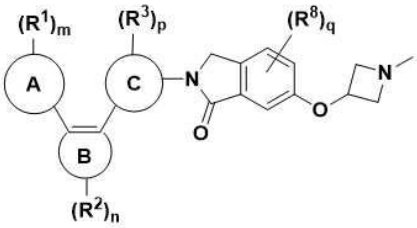
II-ii

II-jj

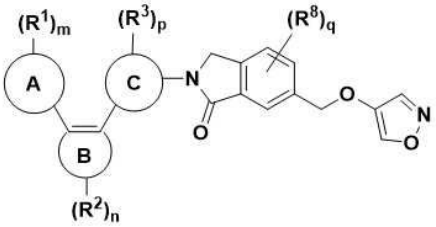
[0315]



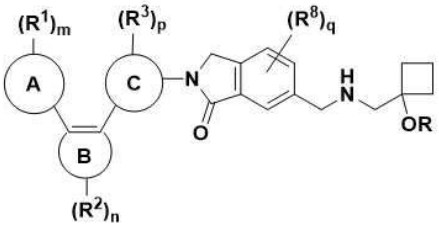
II-kk



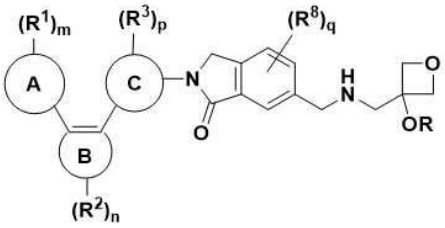
II-ll



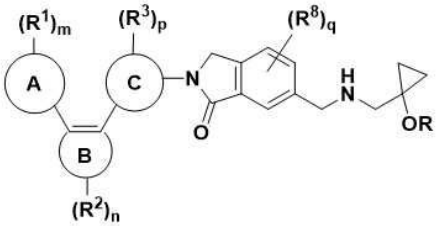
II-mm



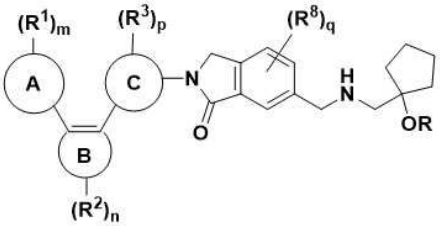
II-nn



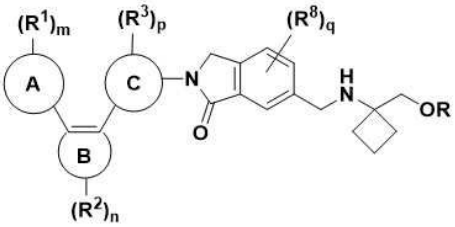
II-oo

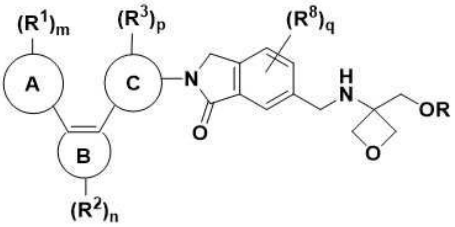


II-pp



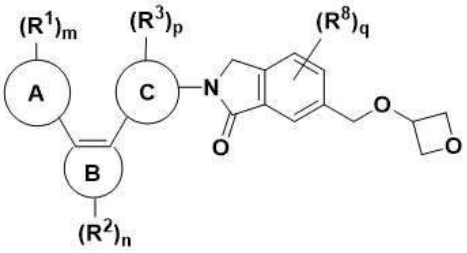
II-qq



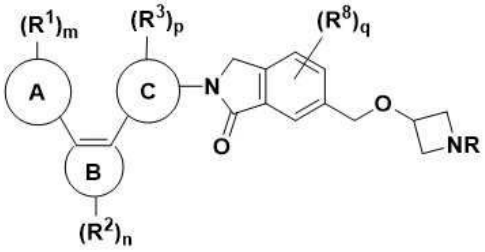


[0316]

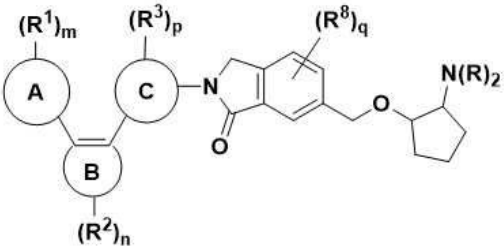
II-rr



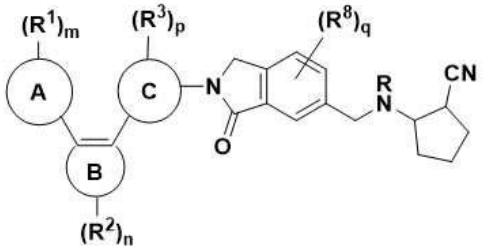
II-ss



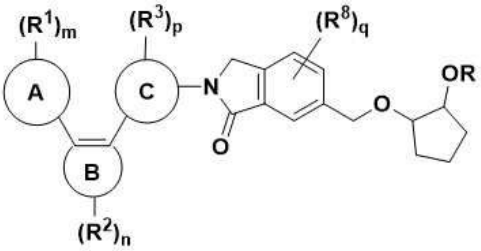
II-tt



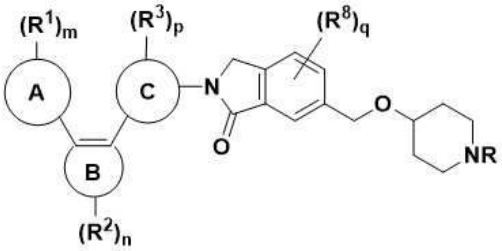
II-uu



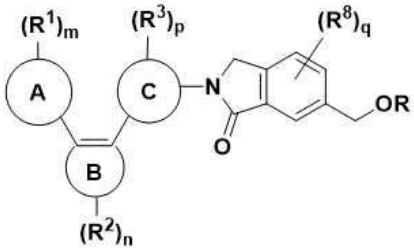
II-vv



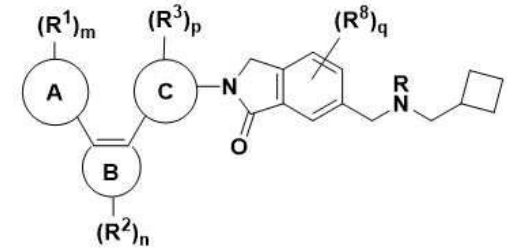
II-ww



II-xx



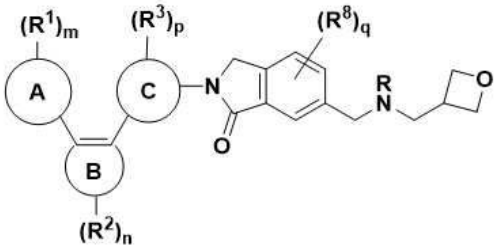
II-yy



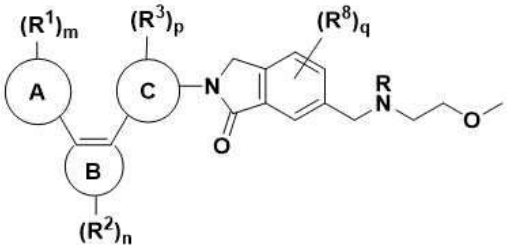
II-zz

II-aaa

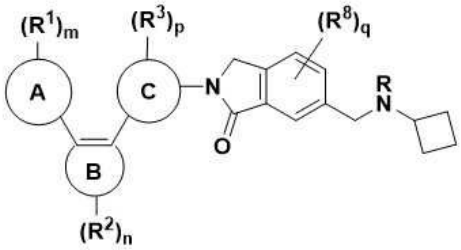
[0317]



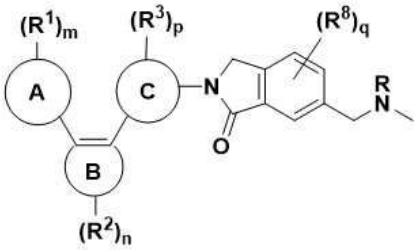
II-bbb



II-ccc



II-ddd



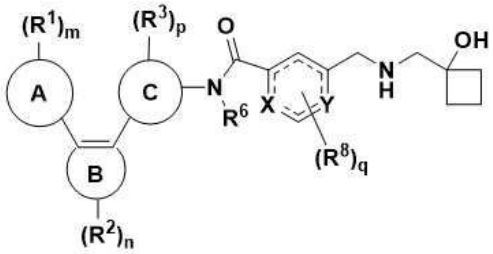
II-eee

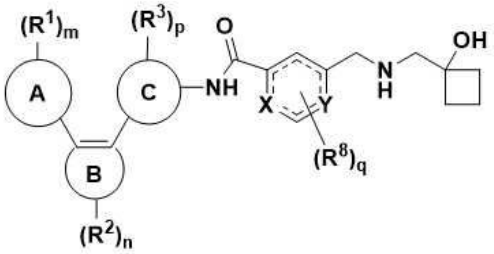
[0318]

[0319] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 여기서 X, Y, 고리 A, 고리 B, 고리 C, R^1, R^2, R^3, R^6, R^8, m, n, p, 및 q의 각각은 전술한 바와 같고 본원의 실시예에서 단독으로 및 조합하여 설명되는 것과 같다.

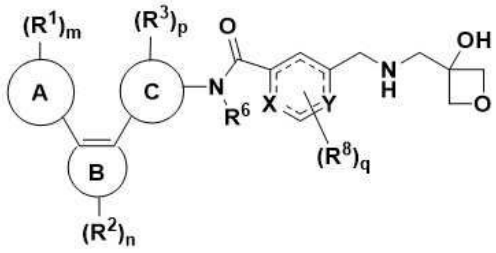
[0320] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 II-k, II-l, II-m, II-n, II-o, II-p, II-q, II-r, II-s, II-t, II-u, II-v, II-y, II-z, II-cc, II-dd, II-ee, II-ff, II-gg, II-hh, II-nn, II-oo, II-pp, II-qq, II-rr, II-ss, II-uu, II-vv, II-xx, II-yy,II-zz, II-aaa, II-bbb, II-ccc, II-ddd, 또는 II-eee의 화합물을 제공하고, 여기서 R은 수소이고, 이에 의해 식 II-k-a, II-l-a, II-m-a, II-n-a, II-o-a, II-p-a, II-q-a, II-r-a, II-s-a, II-t-a, II-u-a, II-v-a, II-y-a, II-z-a, II-cc-a, II-dd-a, II-ee-a, II-ff-a, II-gg-a, II-hh-a, II-nn-a, II-oo-a, II-pp-a, II-qq-a, II-rr-a, II-ss-a, II-uu-a, II-vv-a, II-xx-a, II-yy-a,II-zz-a, II-aaa-a, II-bbb-a, II-ccc-a, II-ddd-a, 또는 II-eee-a의 화합물을 각각 형성한다:

[0321]

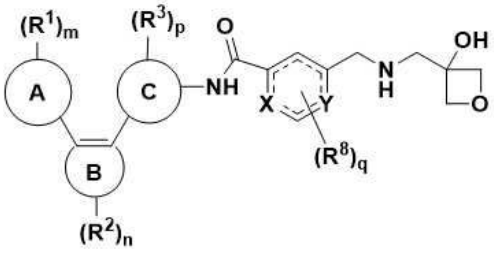




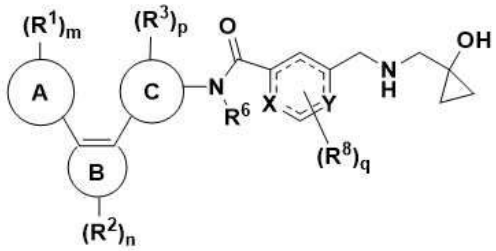
II-k-a



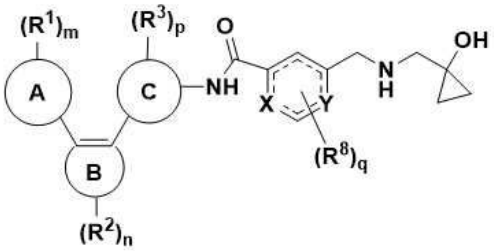
II-l-a



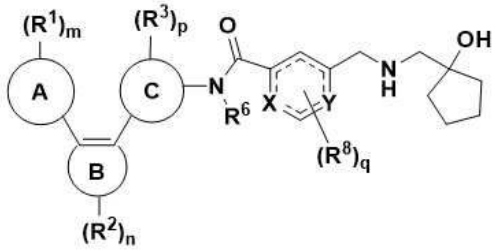
II-m-a



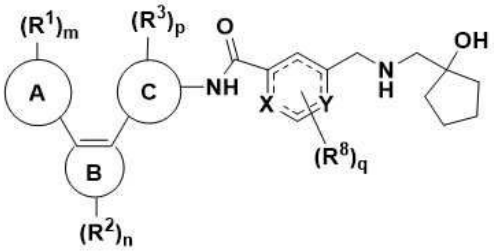
II-n-a



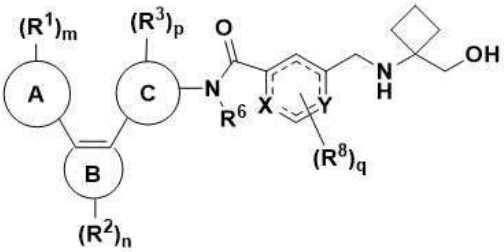
II-o-a



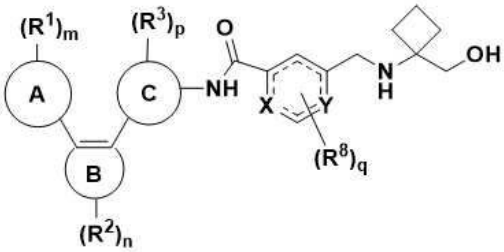
II-p-a



II-q-a

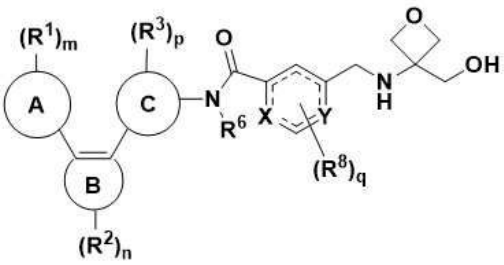


II-r-a

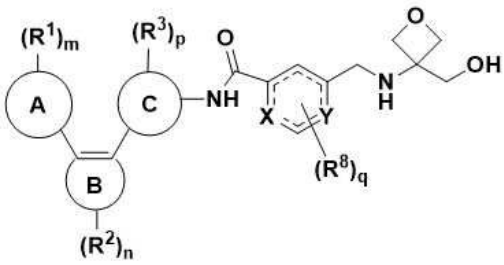


[0322]

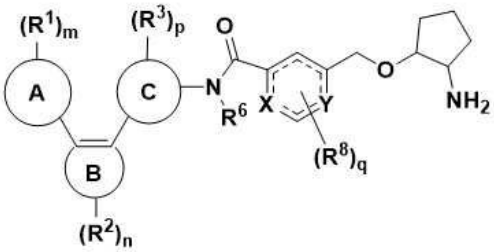
Ⅱ-s-a



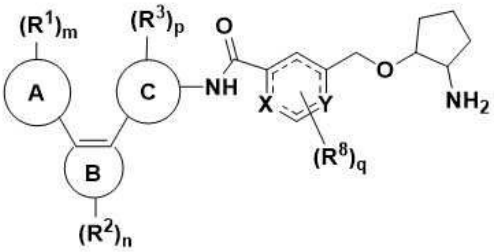
Ⅱ-t-a



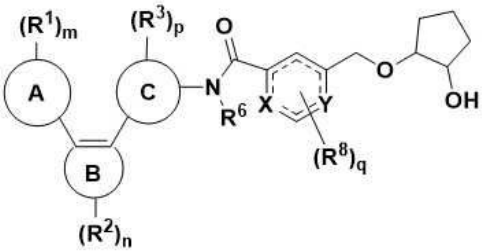
Ⅱ-u-a



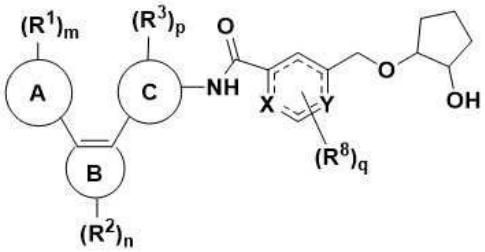
Ⅱ-v-a



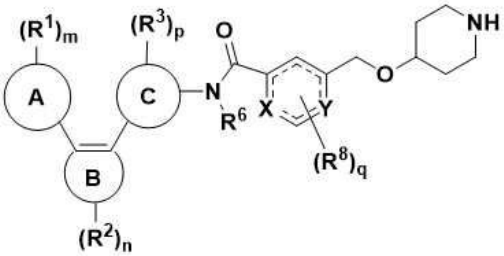
Ⅱ-y-a



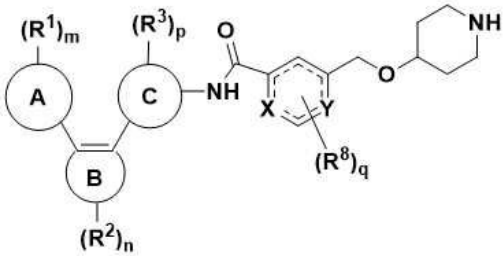
Ⅱ-z-a



Ⅱ-cc-a



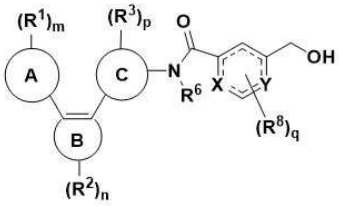
Ⅱ-dd-a



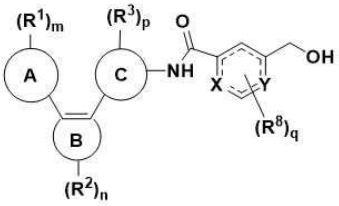
Ⅱ-ee-a

Ⅱ-ff-a

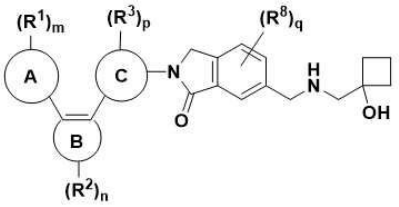
[0323]



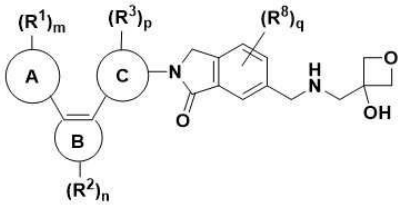
II-gg-a



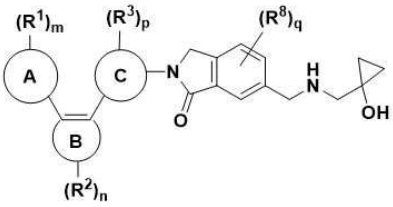
II-hh-a



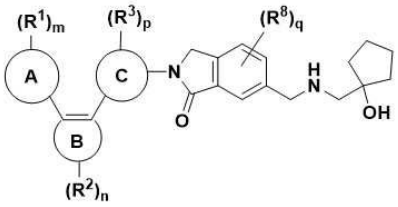
II-nn-a



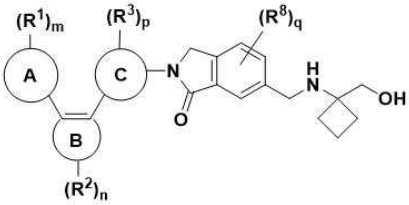
II-oo-a



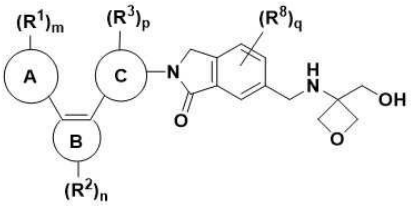
II-pp-a



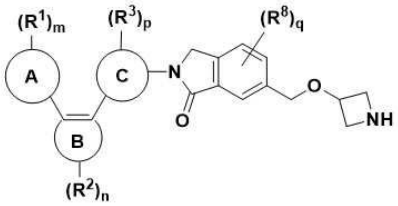
II-qq-a

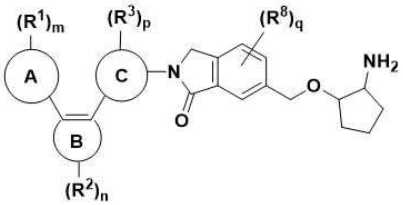


II-rr-a



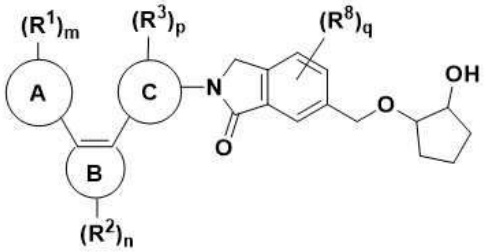
II-ss-a



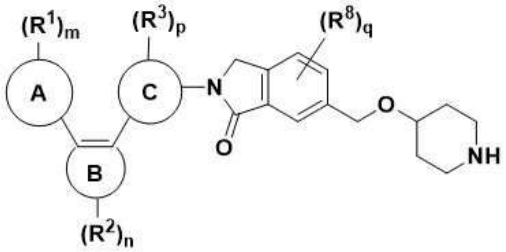


[0324]

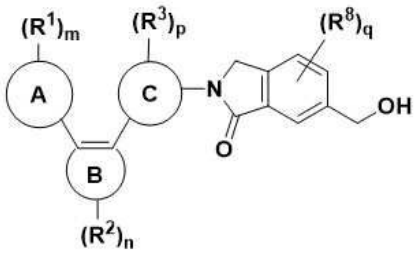
II-uu-a



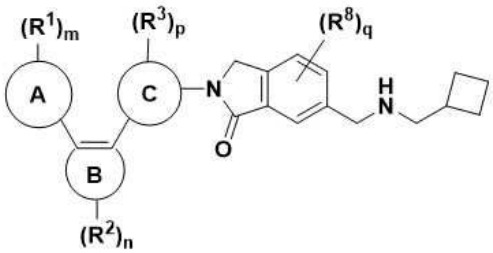
II-vv-a



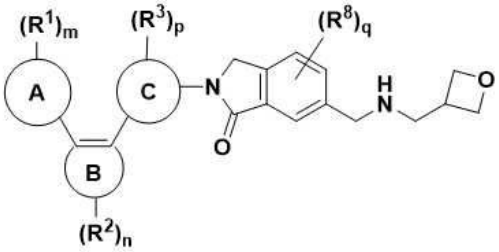
II-xx-a



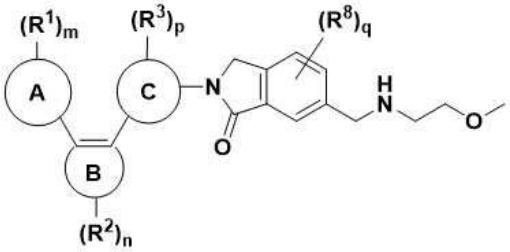
II-yy-a



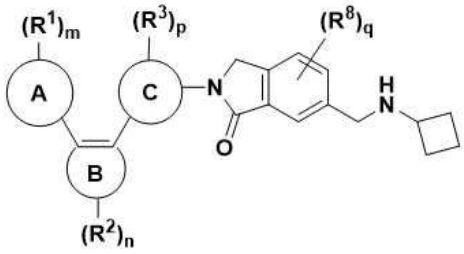
II-zz-a



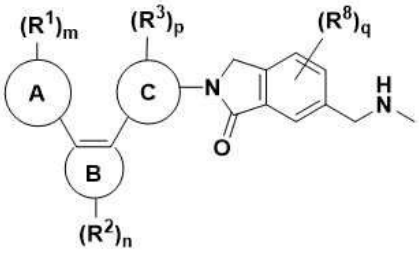
II-aaa-a



II-bbb-a



II-ccc-a

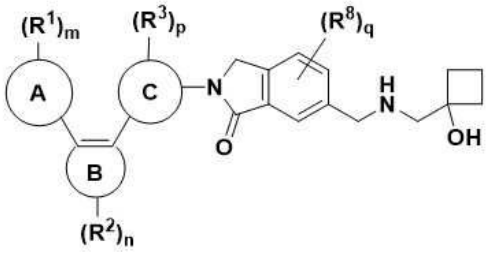


II-ddd-a

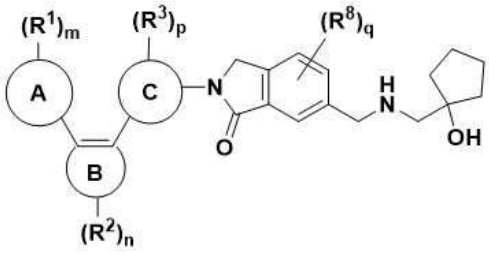
II-eee-a

[0325]

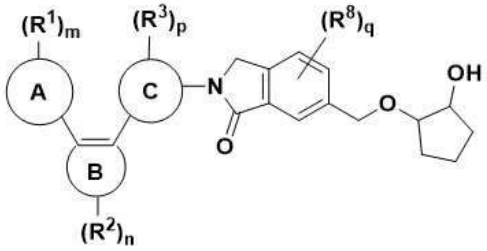
[0326] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 II-nn, II-qq, 또는 II-xx의 화합물, 여기서 R은 수소이고, 이에 의해 식 II-nn-a, II-qq-a, 또는 II-xx-a의 화합물을 각각 형성하고:



II-nn-a



II-qq-a

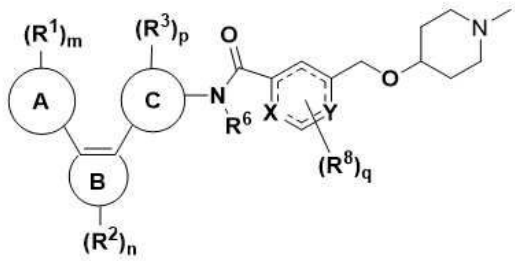


II-xx-a

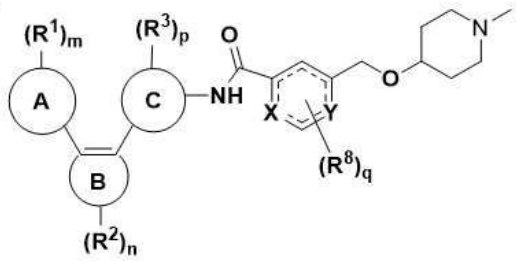
[0327]

[0328] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 여기서 고리 A, 고리 B, 고리 C, R^1, R^2, R^3, R^8, m, n, p, 및 q의 각각은 전술한 바와 같고, 본원의 실시예에서 단독으로 및 조합하여 기술된다.

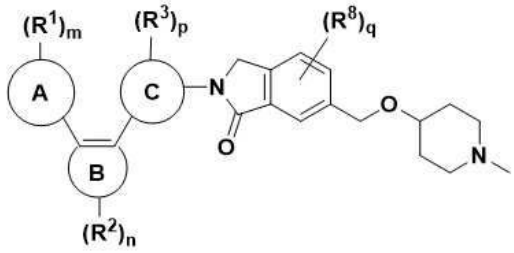
[0329] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 II-ee, II-ff, 또는 II-yy의 화합물, 여기서 R은 CH_3이고,이에 의해 식 II-ee-b, II-ff-b, 또는 II-yy-b의 화합물을 각각 형성하고:



II-ee-b



II-ff-b

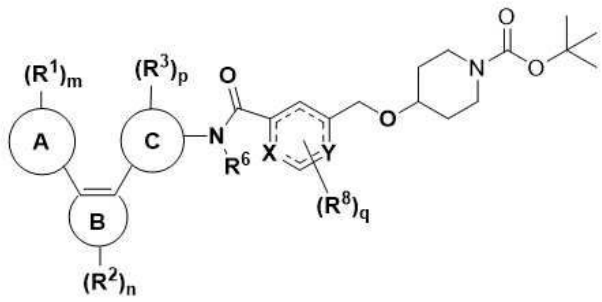


II-yy-b

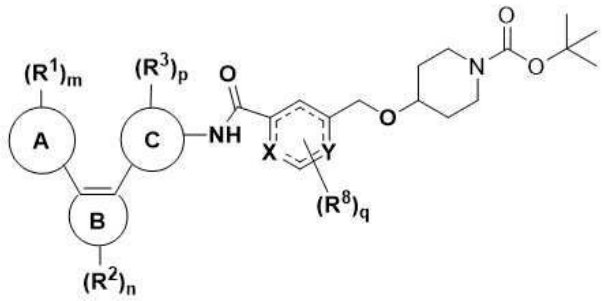
[0330]

[0331] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 여기서 고리 A, 고리 B, 고리 C, R^1, R^2, R^3, R^8, m, n, p, 및 q의 각각은 전술한 바와 같고, 본원의 실시예에서 단독으로 및 조합하여 기술된다.

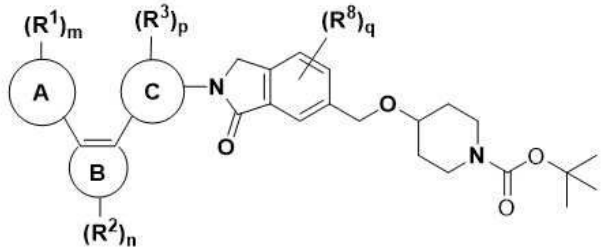
[0332] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 II-ee, II-ff, 또는 II-yy의 화합물, 여기서 R은 $C(O)OC(CH_3)$이고, 이에 의해 식 II-ee-c, II-ff-c, 또는 II-yy-c의 화합물을 각각 형성하고:



II-ee-c



II-ff-c

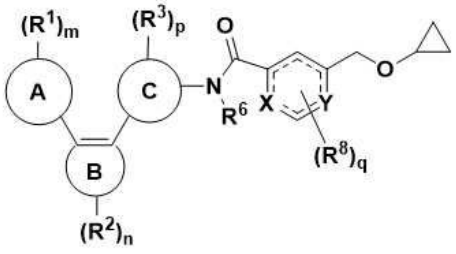


II-yy-c

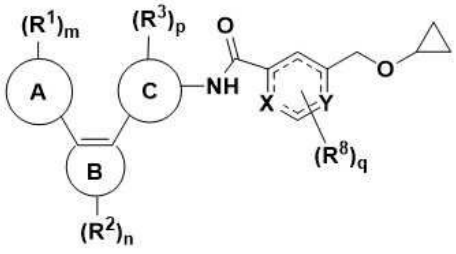
[0333]

[0334] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 여기서 고리 A, 고리 B, 고리 C, R^1, R^2, R^3, R^8, m, n, p, 및 q의 각각은 전술한 바와 같고 본원의 실시예에서 단독으로 및 조합하여 기술된다.

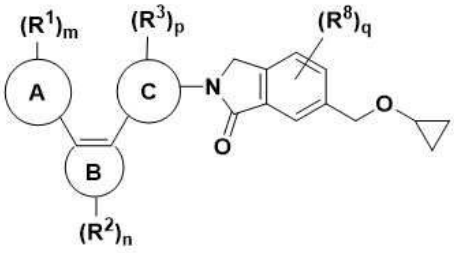
[0335] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 II-gg, II-hh, 또는 II-zz의 화합물, 여기서 R은 시클로프로필이고,이에 의해 식 II-gg-b, II-hh-b, 또는 II-zz-b의 화합물을 각각 형성하고:



II-gg-b



II-hh-b

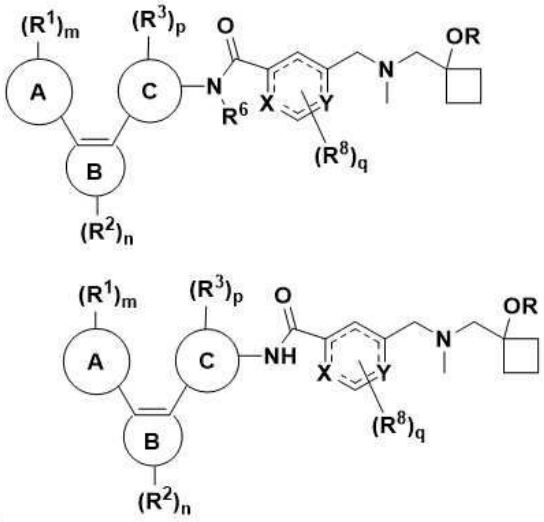


II-zz-b

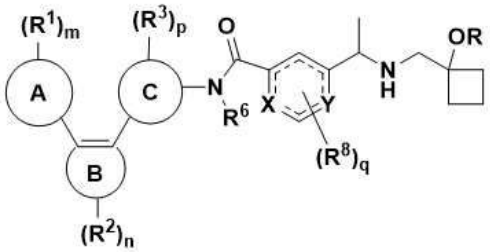
[0336]

[0337] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 여기서 R은 시클로프로필이고, 고리 A, 고리 B, 고리 C, R^1, R^2, R^3, R^8, m, n, p, 및 q의 각각은 전술한 바와 같고 본원의 실시예에서 단독으로 및 조합하여 설명되는 것과 같다.

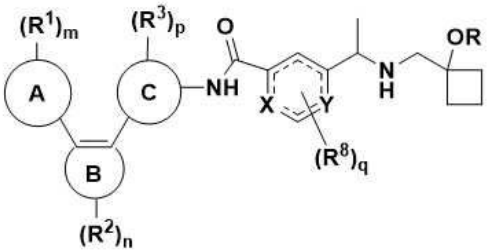
[0338] 일부 실시예에서, 본 발명은 **식 II'-a 내지 II'-ww**의 화합물:

[0339] 

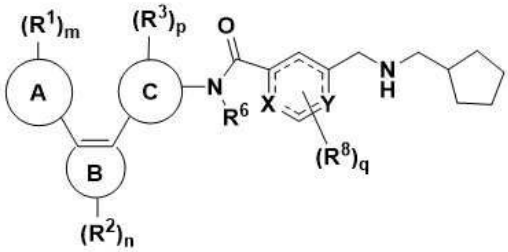
Ⅱ'-a



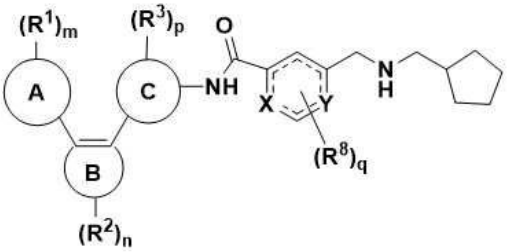
Ⅱ'-b



Ⅱ'-c



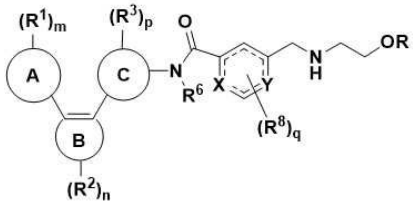
Ⅱ'-d

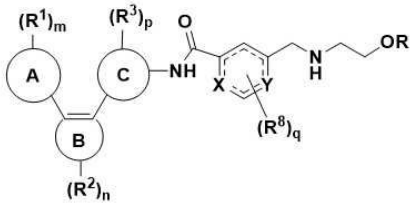


Ⅱ'-e

Ⅱ'-f

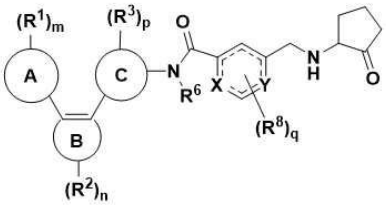
[0340]

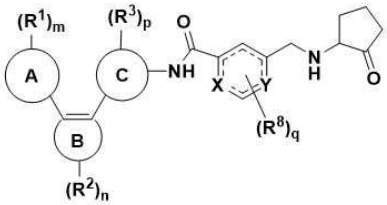




II'-g

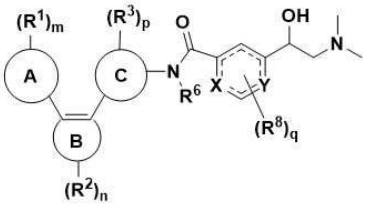
II'-h

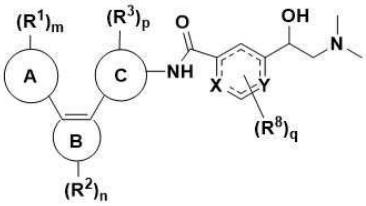




II'-i

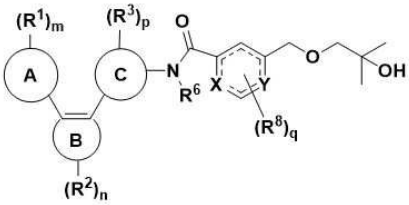
II'-j

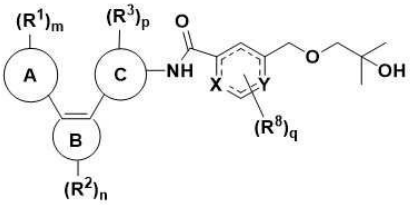




II'-k

II'-l

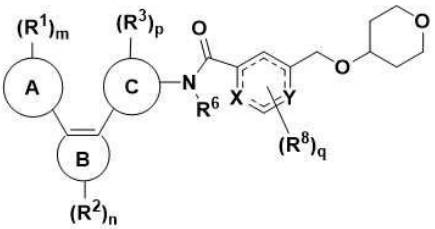




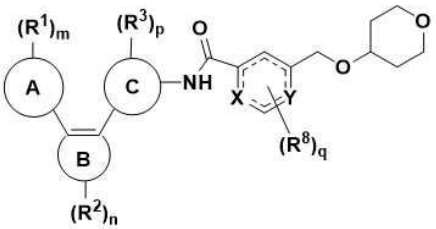
II'-m

II'-n

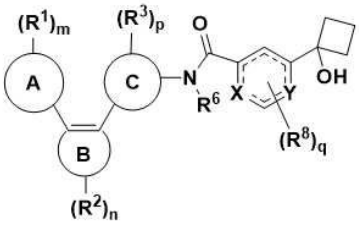
[0341]



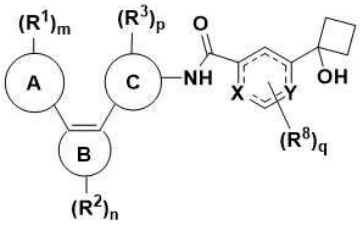
II'-o



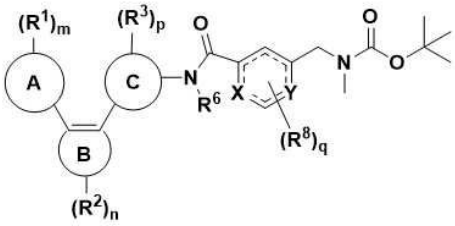
II'-p



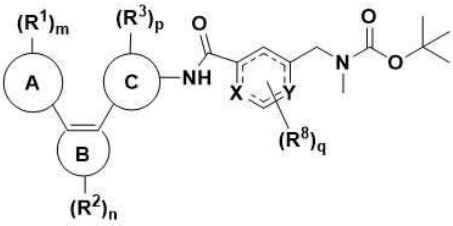
II'q



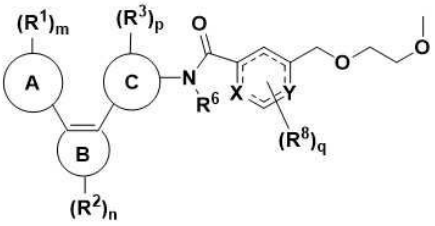
II'r



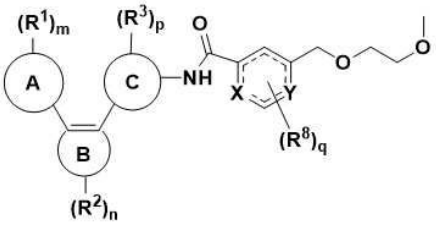
II'-s



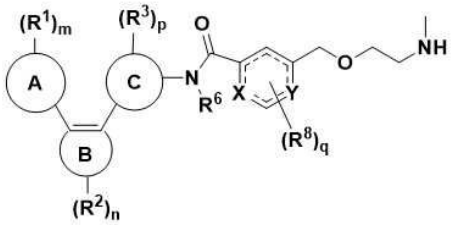
II'-t

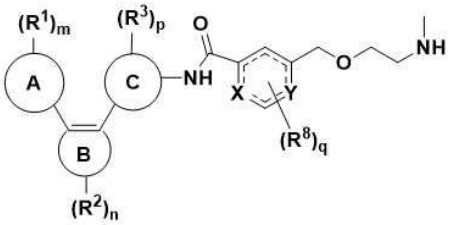


II'-u



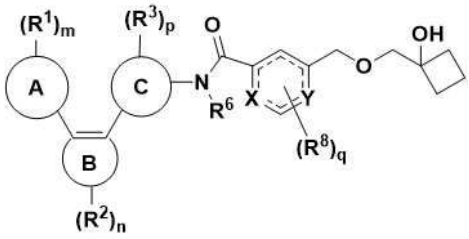
II'-v



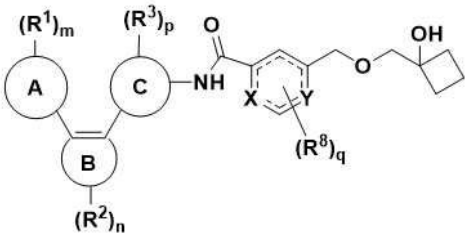


[0342]

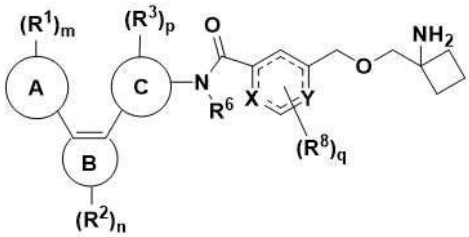
Ⅱ'-w



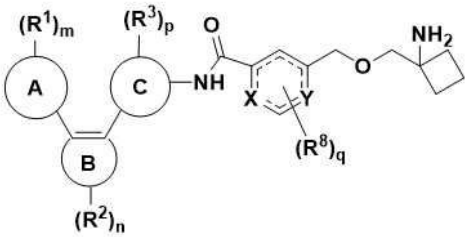
Ⅱ'-x



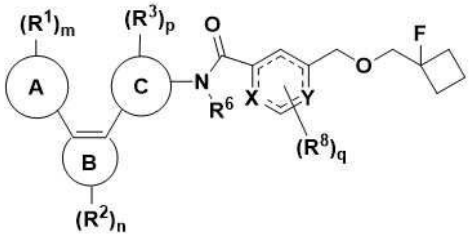
Ⅱ'-y



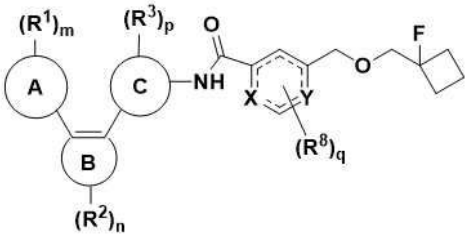
Ⅱ'-z



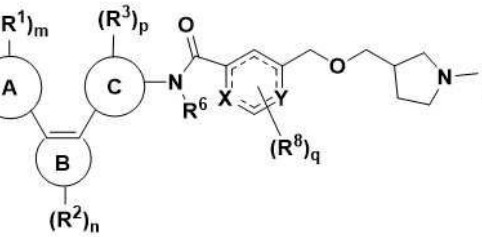
Ⅱ'-aa



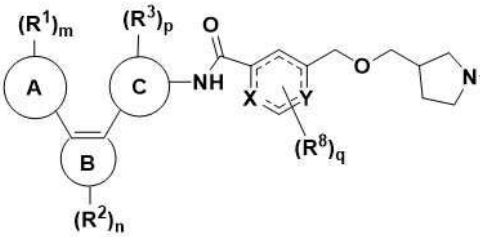
Ⅱ'-bb



Ⅱ'-cc



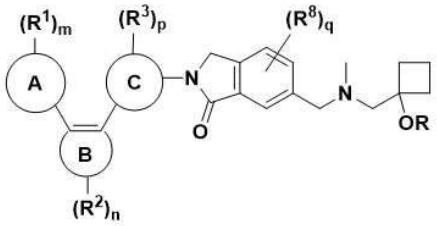
Ⅱ'-dd



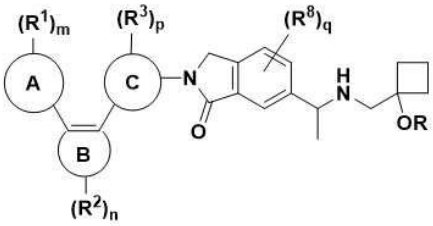
Ⅱ'-ee

Ⅱ'-ff

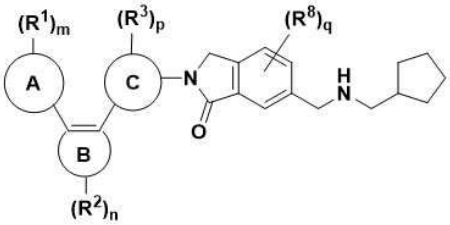
[0343]



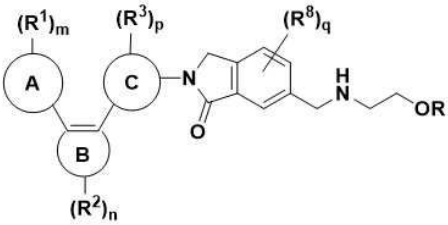
Ⅱ'gg



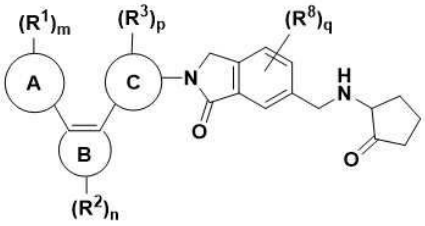
Ⅱ'-hh



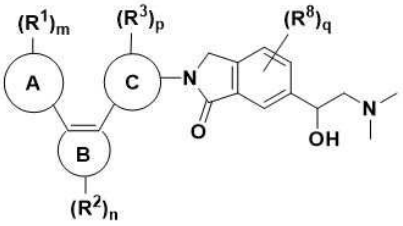
Ⅱ'-ii



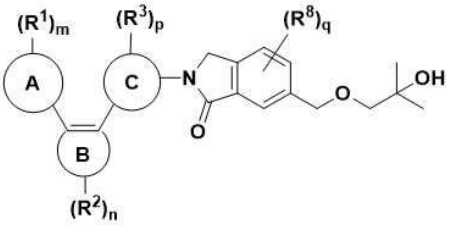
Ⅱ'-jj



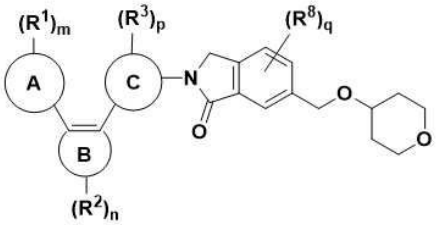
Ⅱ'-kk



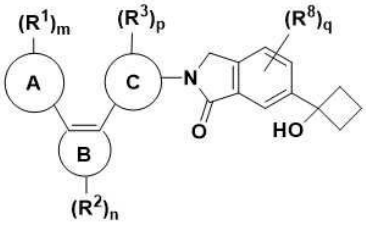
Ⅱ'-ll

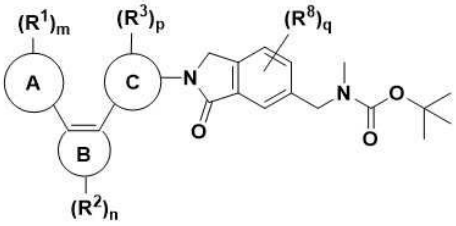


Ⅱ'-mm



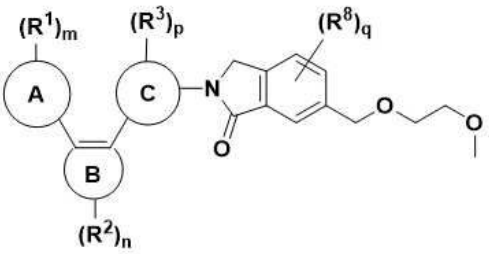
Ⅱ'-nn



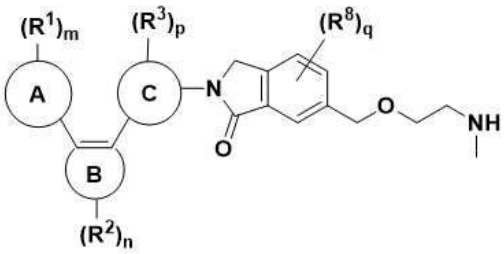


[0344]

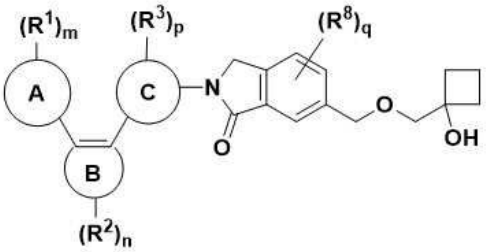
II'-oo



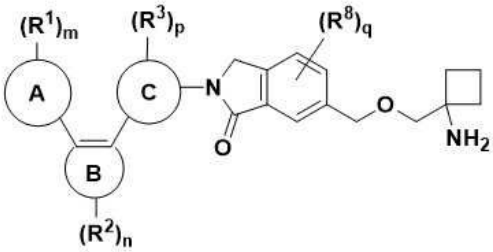
II'-pp



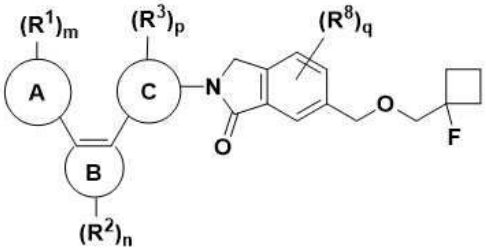
II'-qq



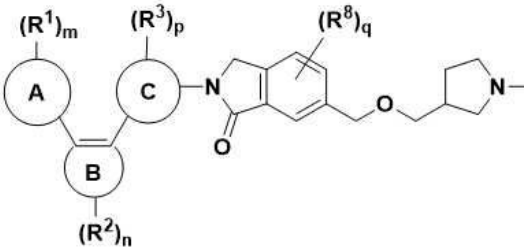
II'-rr



II'-ss



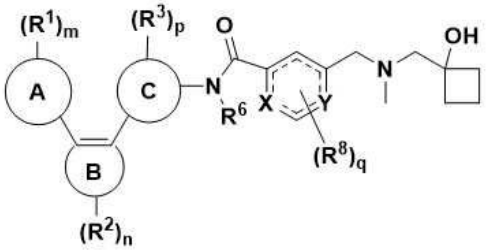
II'-tt

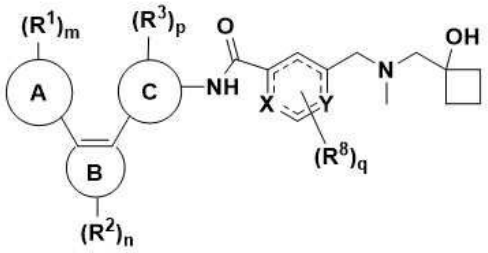


[0345] II'-uu II'-vv

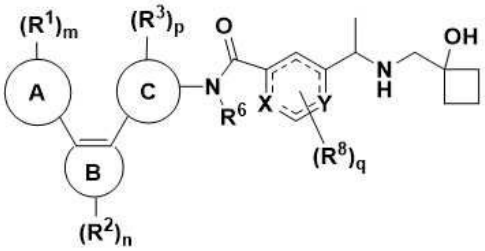
[0346] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 여기서 X, Y, 고리 A, 고리 B, 고리 C, R^1, R^2, R^3, R^6, R^8, m, n, p, 및 q의 각각은 전술한 바와 같고 본원의 실시예에서 단독으로 및 조합하여 설명되는 것과 같다. 일부 실시예에서, OR에서의 R은 수소가 아니다. 일부 실시예에서, OR에서의 R은 -CN 또는 할로겐이 아니다.

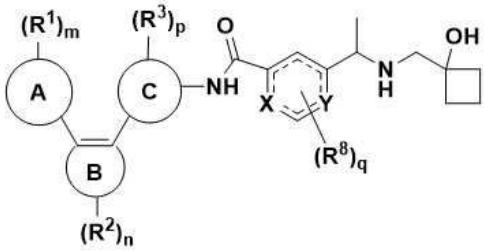
[0347] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 II'-a, II'-b, II'-c, II'-d, II'-gg, 또는 II'-hh의 화합물, 여기서 R은 수소이고, 이에 의해 식 II''-a, II''-b, II''-c, II''-d, II''-gg, 또는 II''-h의 화합물을 각각 형성하고:





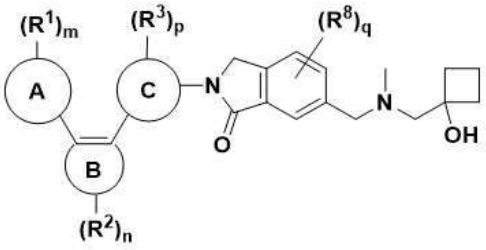
II''-a II''-b

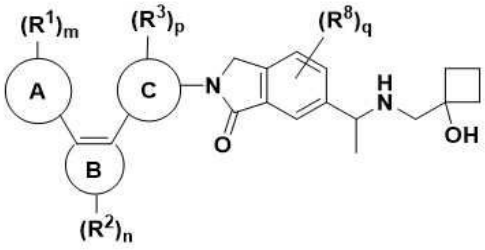




II''-c II''-d

[0348]





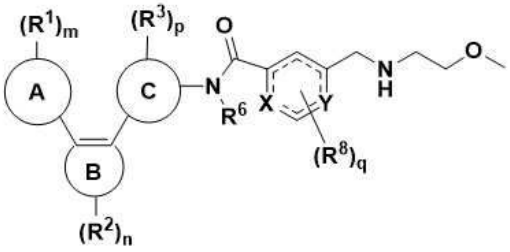
II''-gg II''-hh

[0349]

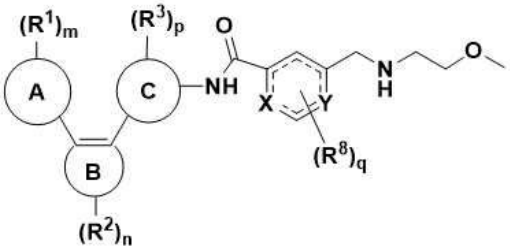
[0350] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 여기서 X, Y, 고리 A, 고리 B, 고리 C, R^1, R^2, R^3, R^6, R^8, m, n, p, 및 q의 각각은 전술한 바와 같고 본원의 실시예에서 단독으로 및 조합하여 설명되는 것과 같다.

[0351] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 II'-g, II'-h, 또는 II'-jj의 화합물, 여기서 R은 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 시클로프로필이고, 이에 의해 식 II''-g-a, II''-h-a, II''-g-b, II''-h-b, II''-g-c, II''-h-c, II''-jj-a, II''-jj-b, 또는 II''-j-c의 화합물을 각각 형성하고:

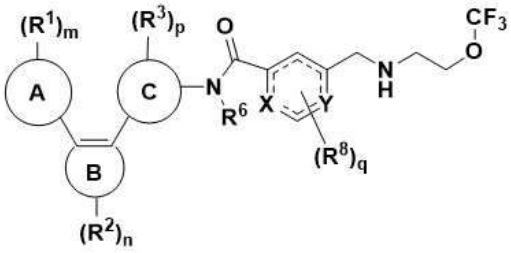
[0352]



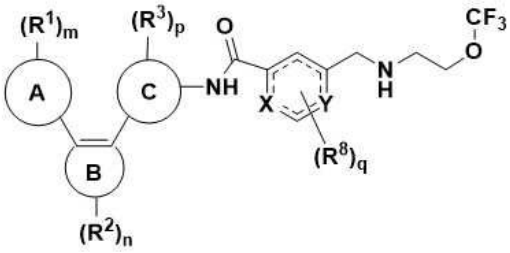
II''-g-a



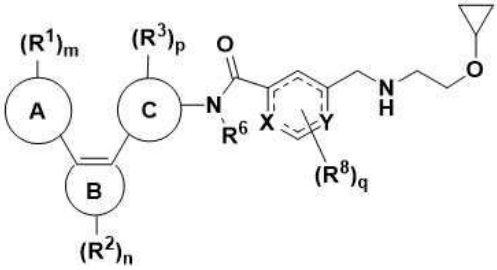
II''-h-a

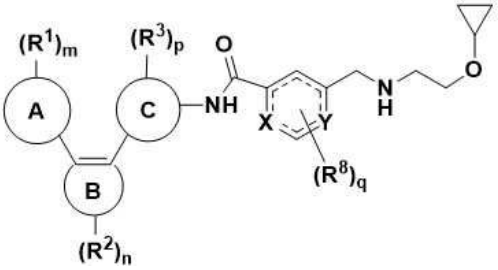


II''-g-b

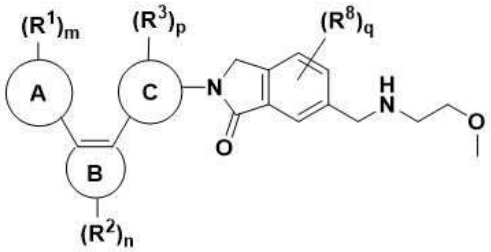


II''-h-b

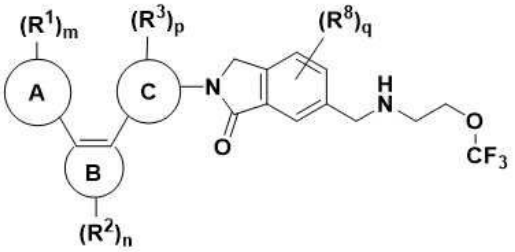




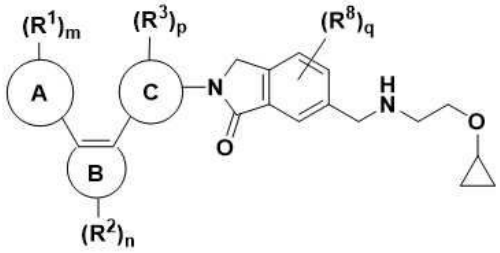
Ⅱ''-g-c



Ⅱ''-h-c



Ⅱ''-jj-a



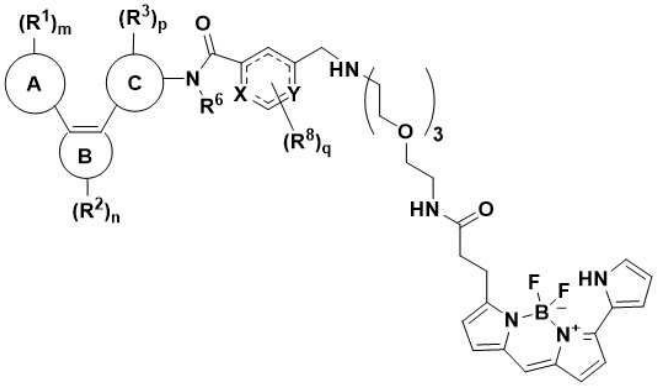
Ⅱ'-jj-b

Ⅱ'-jj-c

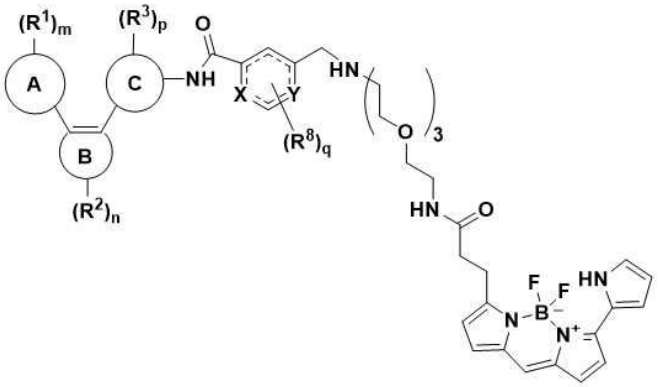
[0353]

[0354] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 여기서 X, Y, 고리 A, 고리 B, 고리 C, R^1, R^2, R^3, R^6, R^8, m, n, p, 및 q의 각각은 전술한 바와 같고 본원의 실시예에서 단독으로 및 조합하여 설명되는 것과 같다.

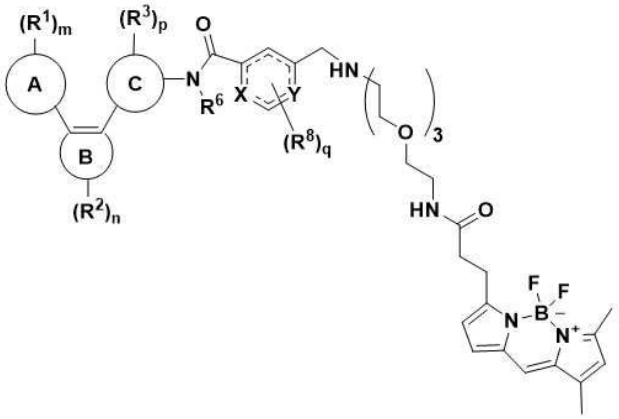
[0355] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 II'-ww 내지 II'-zz, II'-aaa, 및 II'-bbb의 화합물:



II'-ww

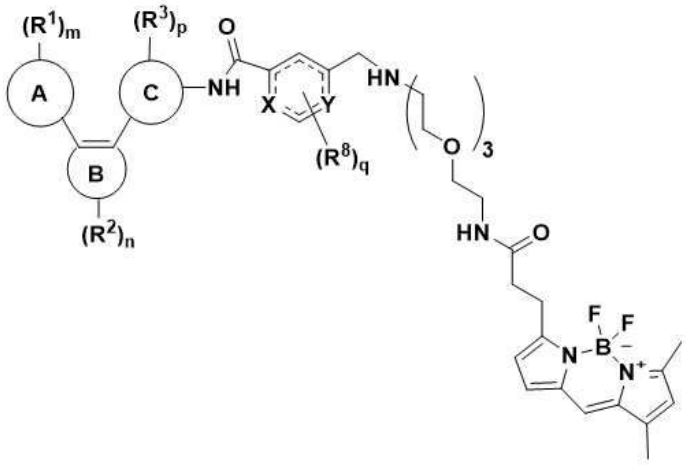


II'-xx

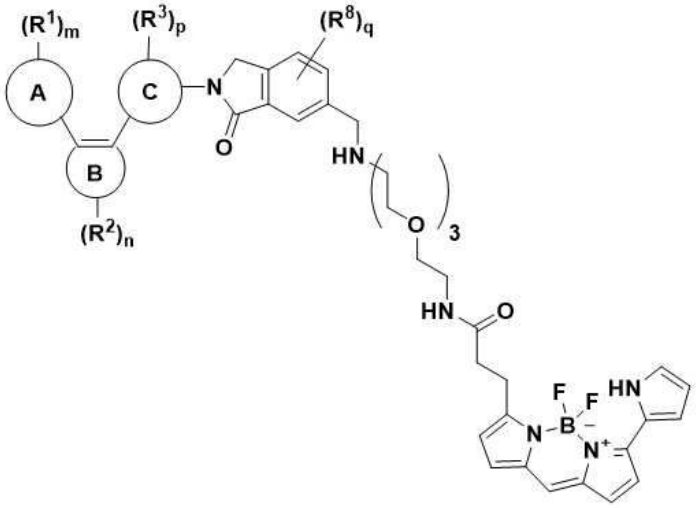


[0356]

II'-yy

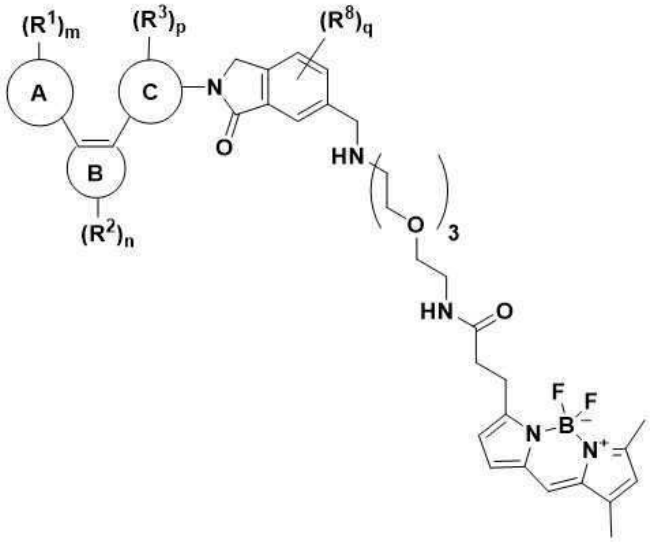


II'-zz



II'-aaa

[0357]



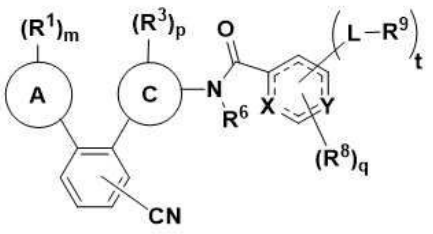
II'-bbb

[0358]

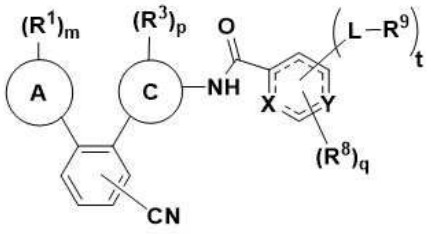
[0359] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 여기서 X, Y, 고리 A, 고리 B, 고리 C, R^1, R^2, R^3, R^6, R^8,

m, n, p, 및 q의 각각은 전술한 바와 같고 본원의 실시예에서 단독으로 및 조합하여 설명되는 것과 같다.

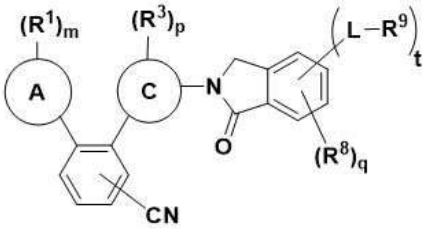
[0360] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 III-a, III-b, 또는 III-c의 화합물:



III-a



III-b

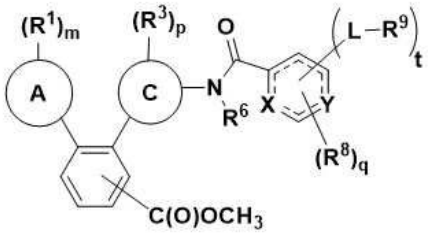


III-c

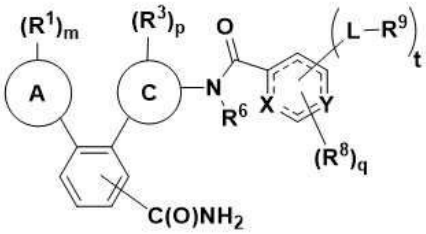
[0361]

[0362] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 여기서 X, Y, 고리 A, 고리 C, L, R^1, R^3, R^6, R^8, R^9, m, p, q, 및 t의 각각은 전술한 바와 같고 본원의 실시예에서 단독으로 및 조합하여 설명되는 것과 같다.

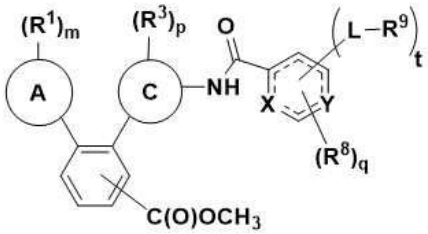
[0363] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 III-d, III-e, III-f, III-g, III-h, 또는 III-i의 화합물



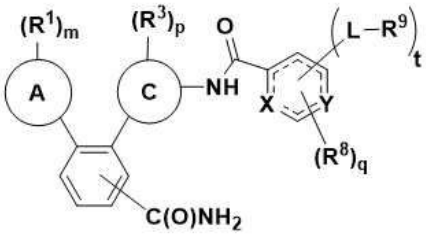
III-d



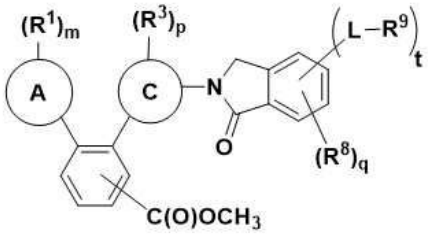
III-e



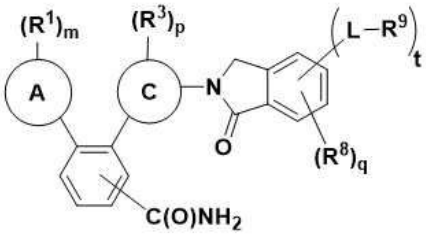
III-f



III-g



III-h

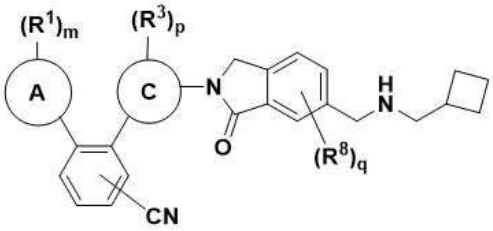


III-i

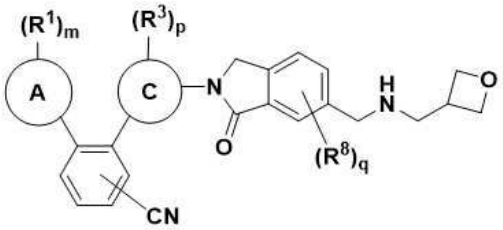
[0364]

[0365] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 여기서 X, Y, 고리 A, 고리 C, L, R^1, R^3, R^6, R^8, R^9, m, p, q, 및 t의 각각은 전술한 바와 같고 본원의 실시예에서 단독으로 및 조합하여 설명되는 것과 같다.

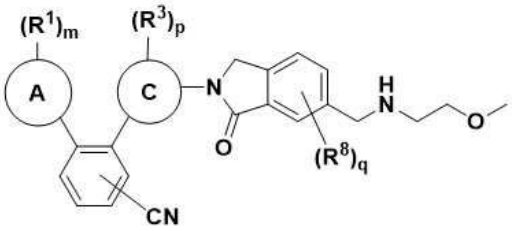
[0366] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 III-j, III-k, III-l, III-m, 또는 III-n의 화합물.



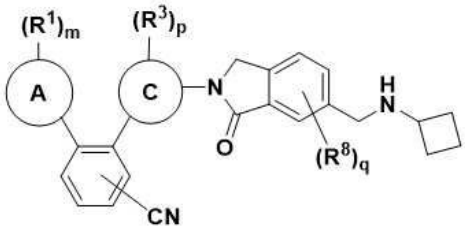
III-j



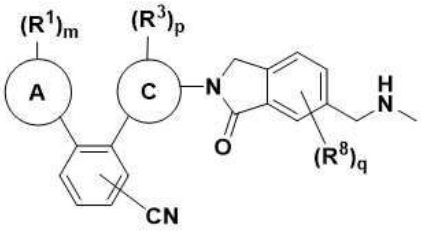
III-k



III-l



III-m

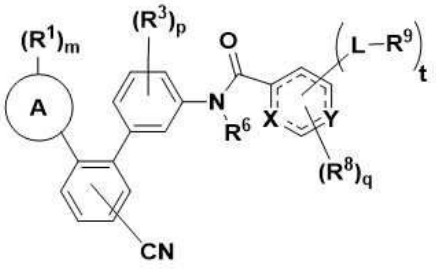


III-n

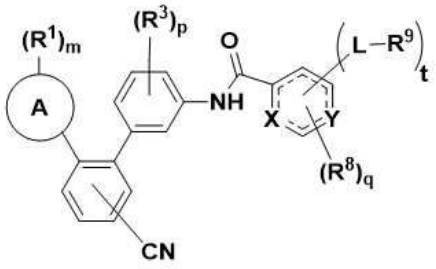
[0367]

[0368] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 여기서 X, Y, 고리 A, 고리 C, R^1, R^3, R^6, R^8, m, p, 및 t의 각각은 전술한 바와 같고 본원의 실시예에서 단독으로 및 조합하여 기술된다.

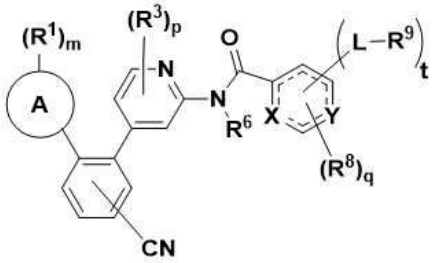
[0369] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 IV-a, IV-b, IV-c, IV-d, IV-e, 또는 IV-f의 화합물:



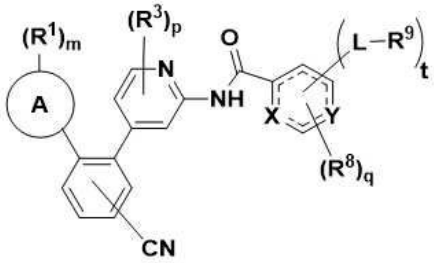
IV-a



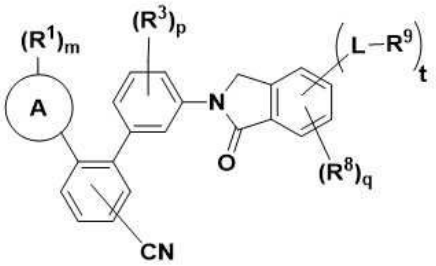
IV-b



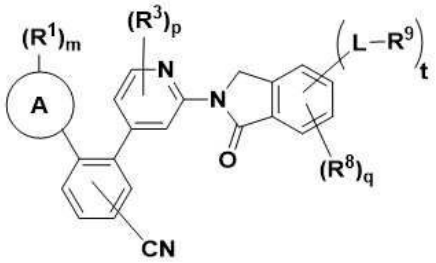
IV-c



IV-d



IV-e

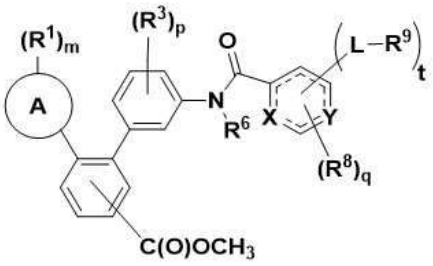


IV-f

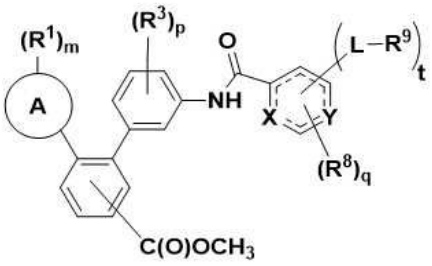
[0370]

[0371] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 여기서 X, Y, 고리 A, L, R^1, R^3, R^6, R^8, R^9, m, p, q, 및 t의 각각은 전술한 바와 같고 본원의 실시예에서 단독으로 및 조합하여 설명되는 것과 같다.

[0372] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 IV-g 내지 IV-r의 화합물:

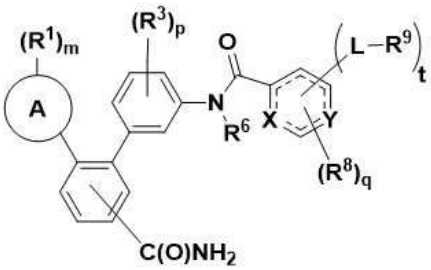


IV-g

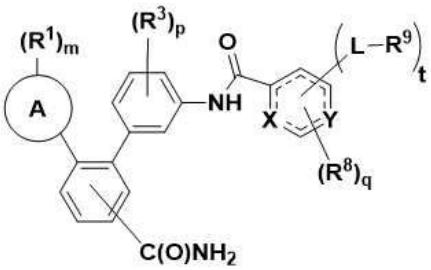


IV-h

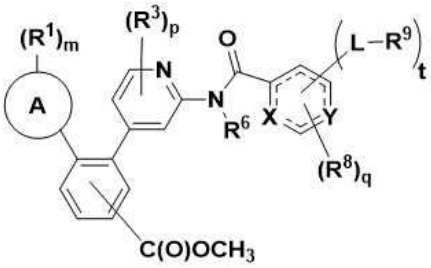
[0373]



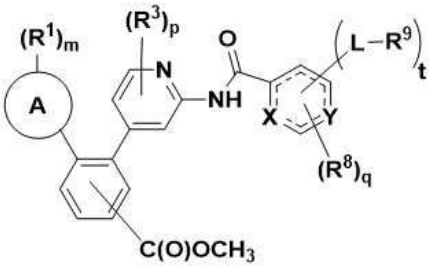
IV-i



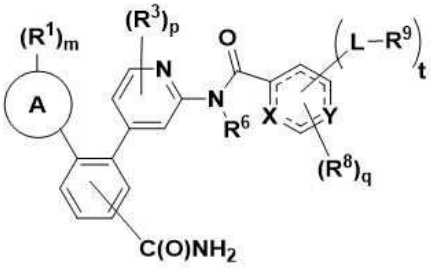
IV-j



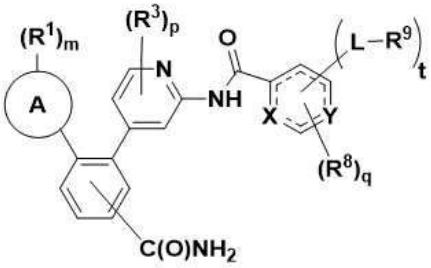
IV-k



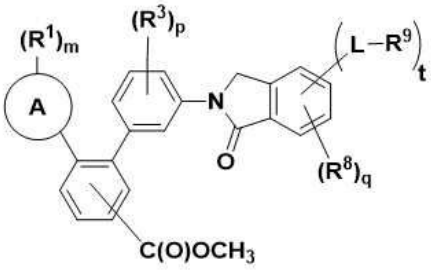
IV-l



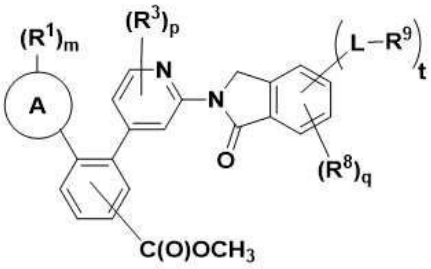
IV-m



IV-n

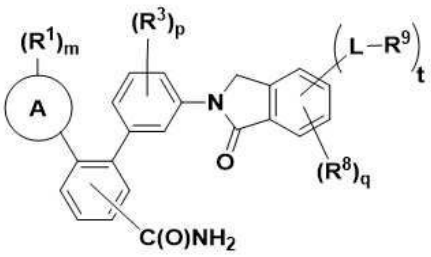


IV-o

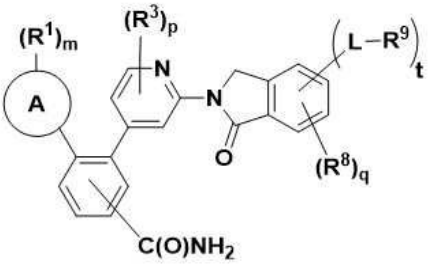


IV-p

[0374]



IV-q

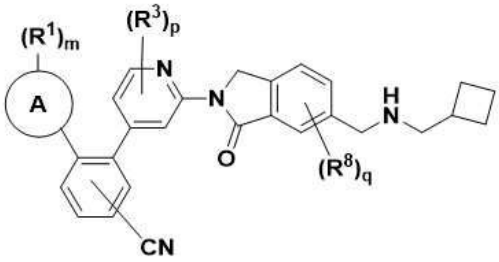


IV-r

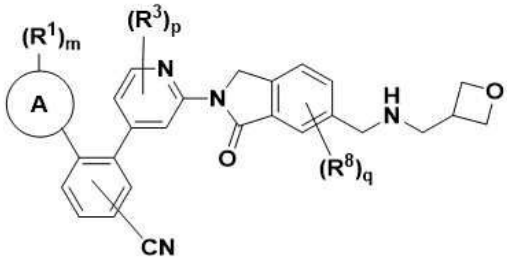
[0375]

[0376] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 여기서 고리 A, L, R^1, R^3, R^6, R^8, R^9, m, p, q, 및 t의 각 각은 전술한 바와 같고 본원의 실시예에서 단독으로 및 조합하여 설명되는 것과 같다.

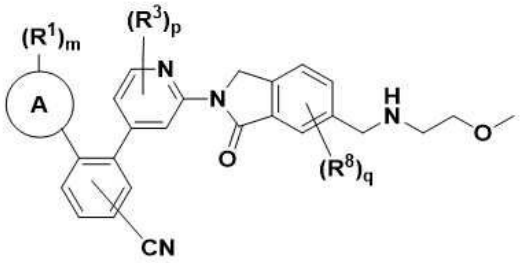
[0377] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 IV-s, IV-t, IV-u, IV-v, 또는 식 IV-w의 화합물.



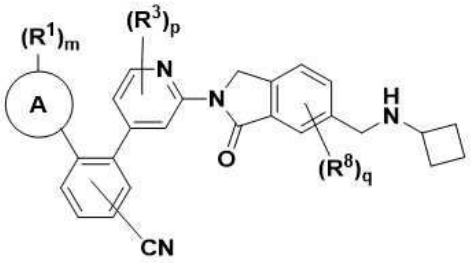
IV-s



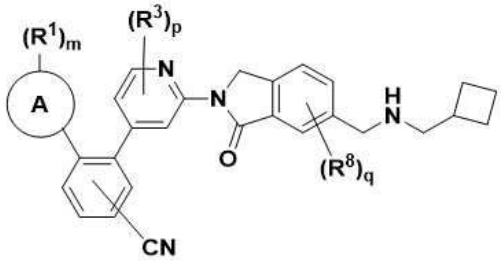
IV-t



IV-u



IV-v

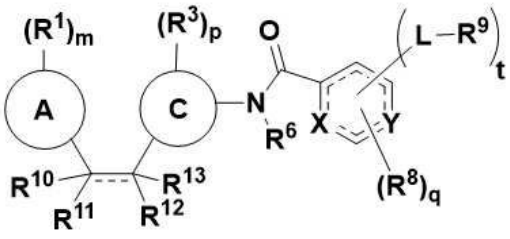


IV-w

[0378]

[0379] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 여기서 X, Y, 고리 A, R^1, R^3, R^6, R^8, m, p, 및 q, 및 t의 각각은 단독으로 및 조합하여, 전술한 바와 같고 본원의 실시예에서 설명되는 것과 같다.

[0380] 소정의 측면에서, 본 발명은 식 V의 화합물:



V

[0381]

[0382] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 여기서:

[0383] 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 헤테로아릴 고리; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화 또는 부분 불포화 헤테로환 고리이고;

[0384] 각각의 R^1은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)(R)_2$,

-S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, -P(O)(R)N(R)$_2$, -P(O)(R)OR, 또는 -P(O)(R)$_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0385] R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은, 각각 독립적으로 R^3이고; 또는 R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13} 중 2개는, 이들 각각이 부착되는 원자와 함께, 페닐 고리; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리를 함께 형성하고; 또는 R^{11} 및 R^{13}은 원자가에 의해 요구되는 바와 같이 부재하고;

[0386] 고리 C는 2가 페닐 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 2가 5-6원 헤테로아릴 고리이고;

[0387] 각각의 R^3은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, -CN, -NO$_2$, -CHF$_2$, -CF$_3$, -OR, -SR, -N(R)$_2$, -S(O)$_2$R, -S(O)$_2$N(R)$_2$, -S(O)R, -S(O)N(R)$_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)$_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)$_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)$_2$, -N(R)C(NR)N(R)$_2$, -N(R)N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$R, -N=S(O)(R)$_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, -P(O)(R)N(R)$_2$, -P(O)(R)OR, 또는 -P(O)(R)$_2$; 또는 C_{1-6} 지방족; 페닐 고리; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이고;

[0388] 또는 2개의 R^3 기, 및 각각의 R^3 기가 부착되는 원자가, 임의로 함께 취해져 융합된 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 융합된 5-6원 단환 아릴 고리; 질소, 산소, 인, 실리콘 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 융합된 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 융합된 5-6원 단환 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0389] X는 N, N^+-O^-, NR^4, CR^4, 또는 C-L-R^9이고;

[0390] R^4는 수소, 옥소, 할로겐, -CN, -NO$_2$, -CHF$_2$, -CF$_3$, -OR, -SR, -N(R)$_2$, -S(O)$_2$R, -S(O)$_2$N(R)$_2$, -S(O)R, -S(O)N(R)$_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)$_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)$_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)$_2$, -N(R)C(NR)N(R)$_2$, -N(R)N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$R, -N=S(O)(R)$_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, -P(O)(R)N(R)$_2$, -P(O)(R)OR, 또는 -P(O)(R)$_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0391] Y는 N, N^+-O^-, NR^5, CR^5, 또는 C-L-R^9이고;

[0392] R^5는 수소, 옥소, 할로겐, -CN, -NO$_2$, -CHF$_2$, -CF$_3$, -OR, -SR, -N(R)$_2$, -S(O)$_2$R, -S(O)$_2$N(R)$_2$, -S(O)R, -S(O)N(R)$_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)$_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)$_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)$_2$, -N(R)C(NR)N(R)$_2$, -N(R)N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$R, -N=S(O)(R)$_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, -P(O)(R)N(R)$_2$, -P(O)(R)OR, 또는 -P(O)(R)$_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0393] R^6은 수소 또는 C_{1-3} 지방족이고; 또는

[0394] R^4 및 R^6은 개재 원자와 임의로 함께 취해져서, 질소 이외에, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-2개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 부분 불포화 융합된 고리를 형성하고, 여기서 융합된 고리는 R^7의 u 사례로 임의 치환되고;

[0395] 각각의 R^7은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, -CN, -NO$_2$, -CHF$_2$, -CF$_3$, -OR, -SR, -N(R)$_2$, -S(O)$_2$R, -S(O)$_2$N(R)$_2$, -S(O)R, -S(O)N(R)$_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)$_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)$_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)$_2$, -N(R)C(NR)N(R)$_2$, -N(R)N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$R, -N=S(O)(R)$_2$,

-S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, -P(O)(R)N(R)$_2$, -P(O)(R)OR, 또는 -P(O)(R)$_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0396] 각각의 R^8은 독립적으로 수소, 옥소, 할로겐, -CN, -NO$_2$, -CHF$_2$, -CF$_3$, -OR, -SR, -N(R)$_2$, -S(O)$_2$R, -S(O)$_2$N(R)$_2$, -S(O)R, -S(O)N(R)$_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)$_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)$_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)$_2$, -N(R)C(NR)N(R)$_2$, -N(R)N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$R, -N=S(O)(R)$_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, -P(O)(R)N(R)$_2$, -P(O)(R)OR, 또는 -P(O)(R)$_2$; 또는 임의 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0397] L은 공유 결합이거나; L은 C_{1-4} 2가 포화 또는 불포화, 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬이고, 여기서 사슬의 1개 또는 2개의 메틸렌 단위는 -C(R)$_2$-, -C(OR)(R)-, -N(R)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)N(R)-, -N(R)S(O)-, -S(O)$_2$N(R)-, -N(R)S(O)$_2$-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)O-, -ON(R)C(O)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, 또는 -N(R)C(O)N(R)-로 임의로 및 독립적으로 대체되고;

[0398] R^9는 할로겐, -CN, -NO$_2$, -OR, -SR, -N(R)$_2$, -S(O)$_2$R, -S(O)$_2$N(R)$_2$, -S(O)R, -S(O)N(R)$_2$, -CF$_2$R,-CF$_3$, -C(R)$_2$OR,-C(R)$_2$N(R)$_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)$_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)$_2$, -C(S)N(R)$_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)$_2$, -N(R)C(NR)N(R)$_2$, -N(R)N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$R, -N=S(O)(R)$_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, -Si(OR)(R)$_2$,-Si(R)$_3$, -P(O)(R)N(R)$_2$, -P(O)(R)OR, 또는 -P(O)(R)$_2$이고; 또는 R^9는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원 포화 또는 부분 불포화 가교된 이환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 스피로 이환 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 8-10원의 부분 방향족 또는 헤테로방향족 이환 헤테로환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이고;

[0399] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, 및 R^9의 각각의 사례는 R^A의 v 사례로 독립적으로 그리고 임의 치환되고, 여기서 각각의 R^A는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, -NO$_2$, -OR, -SR, -N(R)$_2$, -S(O)$_2$R, -S(O)$_2$N(R)$_2$, -S(O)R, -S(O)N(R)$_2$, -C(R)$_2$OR, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)$_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)$_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)$_2$, -N(R)C(NR)N(R)$_2$, -N(R)N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_2$R, -N=S(O)(R)$_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, -P(O)(R)N(R)$_2$, -P(O)(R)OR, -P(O)(R)$_2$, 또는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 나프틸; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 인, 실리콘 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 8-10원 이환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원 포화 또는 부분 불포화 가교된 이환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 스피로환 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 6-11원 포화 또는 부분 불포화 이환 헤테로환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이고;

[0400] 각각의 R은 독립적으로 수소, -CN, 할로겐, 또는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 나프틸; 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 단환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 8-10원 이환 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 7-12원 포화 또는 부분 불포화 이환 헤테로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원 포화 또는 부분 불포화 가교된 이환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원

자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 스피로환 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 6-11원 포화 또는 부분 불포화 이환 탄소환 고리로부터 선택된 임의 치환된 기이고; 또는:

[0401] 동일한 원자 상의 2개의 R 기는 임의로 원자와 함께 취해져 임의 치환된 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 탄소환 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화 또는 부분 불포화 단환 헤테로환 고리를 형성하고;

[0402] m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0403] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0404] q는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0405] t는 0 또는 1이고;

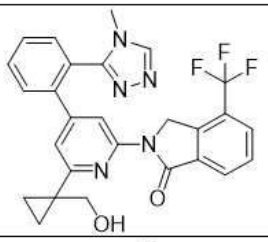
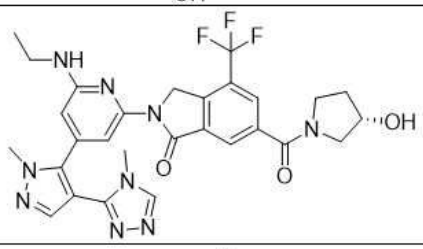
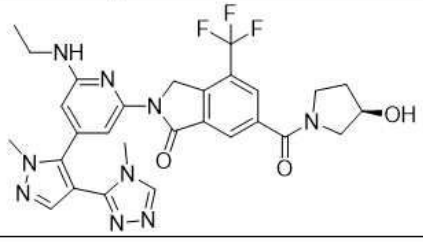
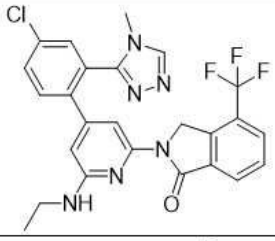
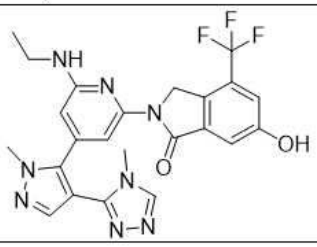
[0406] u는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0407] v의 각각의 사례는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0408] 여기서 는 단일 또는 이중 결합을 나타낸다.

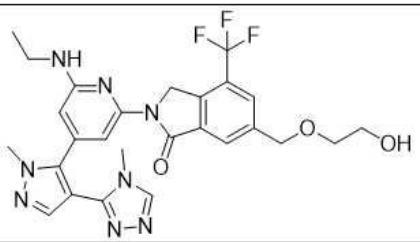
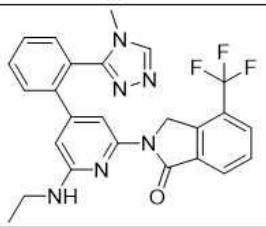
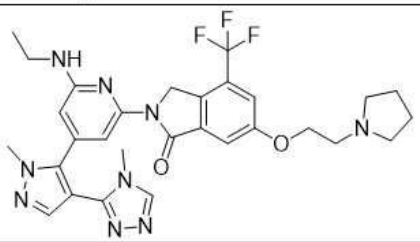
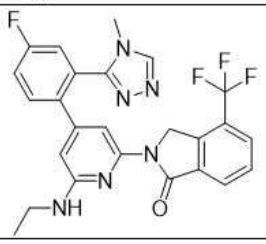
[0409] 본 발명의 예시적인 화합물은 아래 **표 1**에 제시되어 있다.

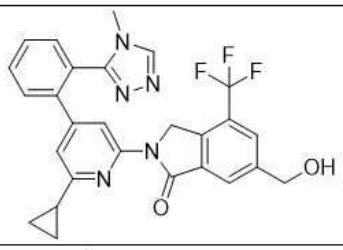
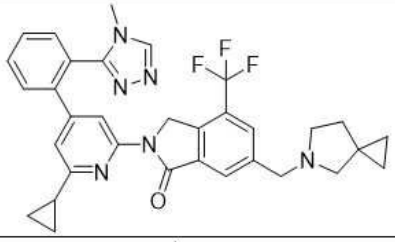
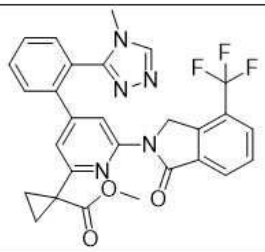
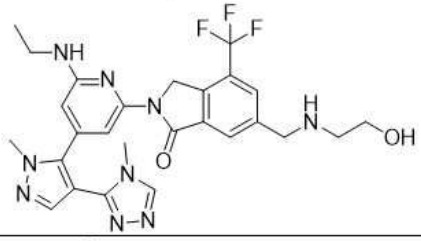
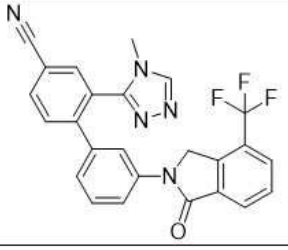
[0410] 표 1. 선택된 화합물

화합물 #	화합물 ID	구조
1	ACU-2	
2	ACS-4	
3	ACT-2	
4	ACR-7	
5	ACQ-7	

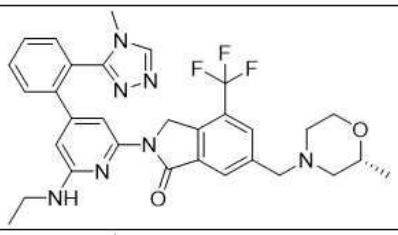
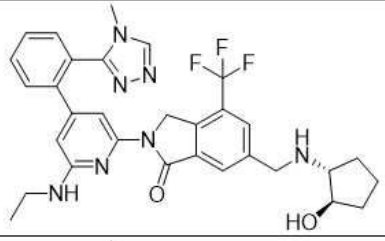
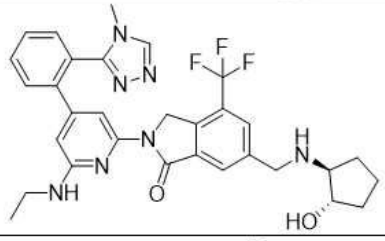
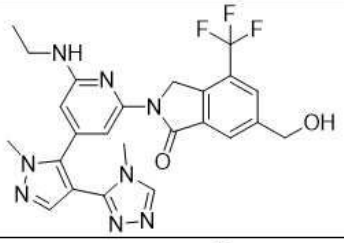
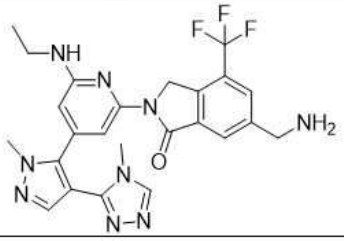
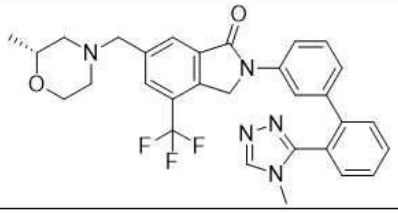
[0411]

[0412]

6	ACP-3	
7	ACO-1	
8	AAU-1	
9	ACN-5	
10	ACM-8	

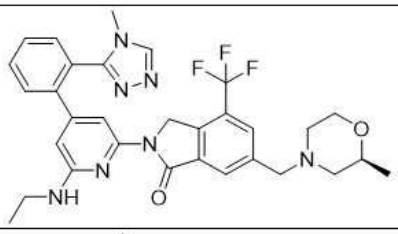
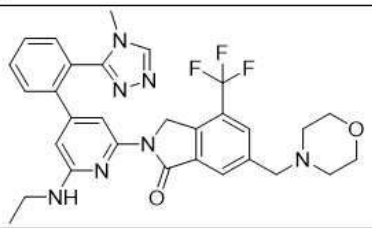
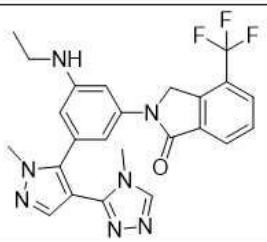
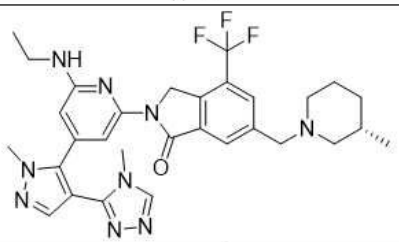
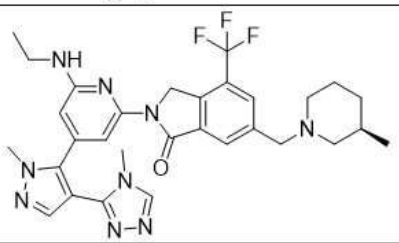
11	**ACK-3**	
12	**ACL-1**	
13	**ACJ-6**	
14	**ACI-1**	
15	**ACC-8**	

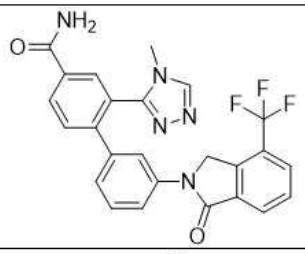
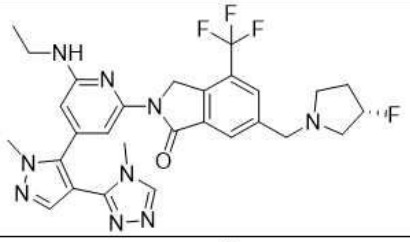
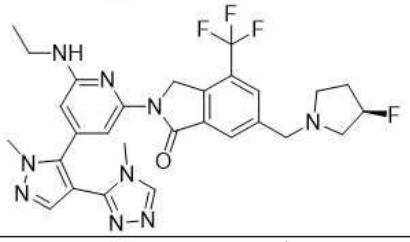
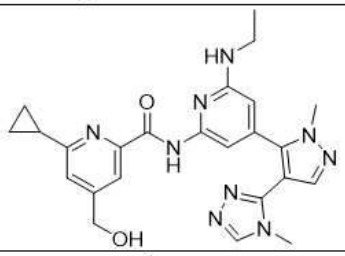
[0413]

16	AN-1	
17	AO-1	
18	AP-1	
19	ACH-1	
20	ACG-3	
21	X-2	

[0414]

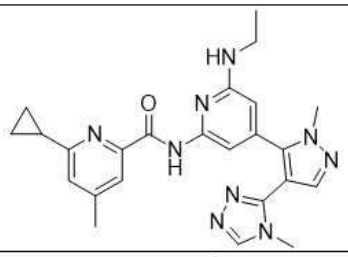
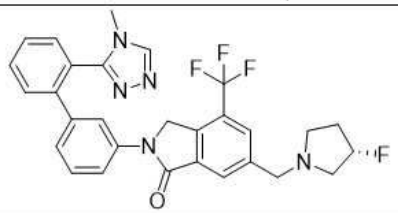
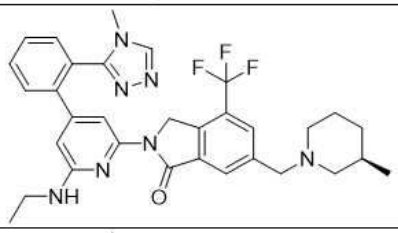
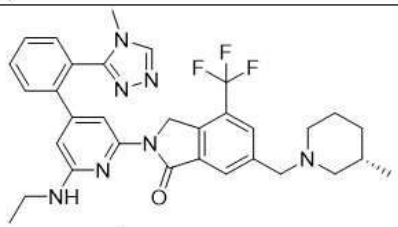
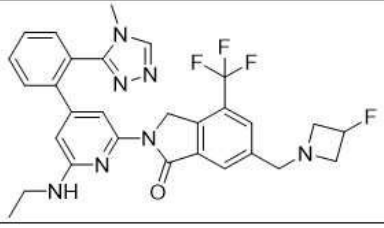
[0415]

22	AL-1	
23	AM-2	
24	ABX-6	
25	ACF-1	
26	ACE-1	

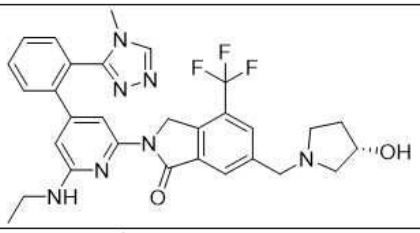
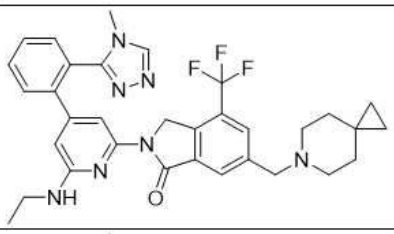
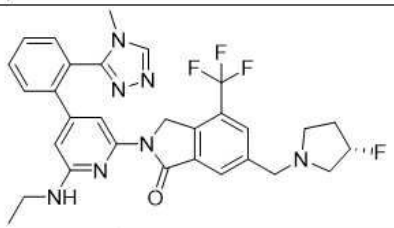
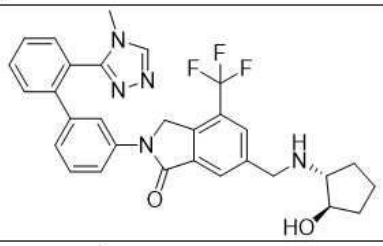
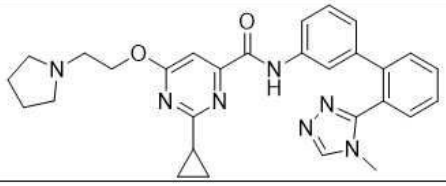
27	**ACD-1**	
28	**ACB-1**	
29	**ACA-1**	
30	**ABZ-7**	
31	**ABY-1**	

[0416]

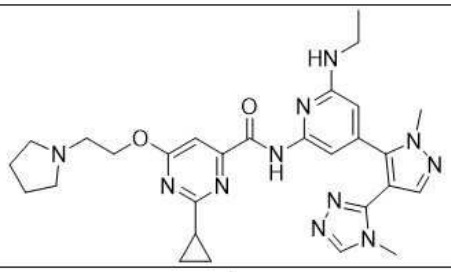
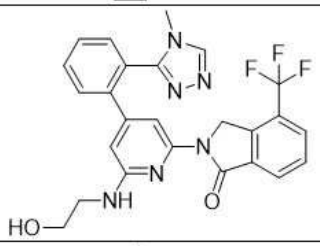
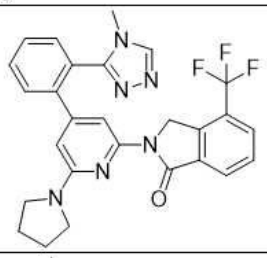
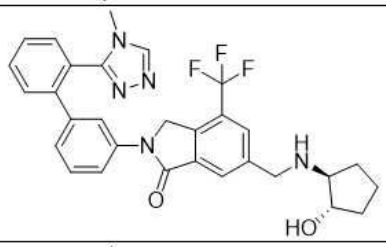
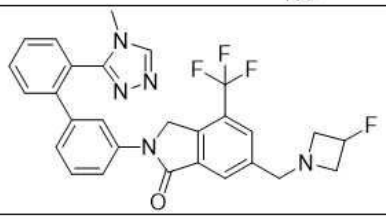
[0417]

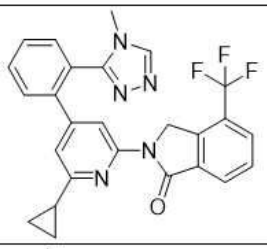
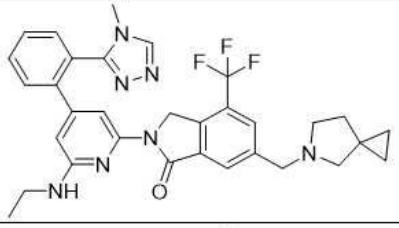
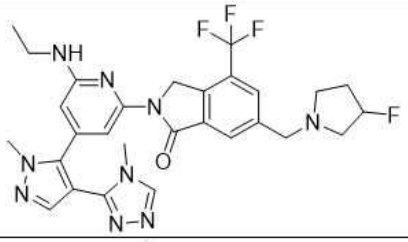
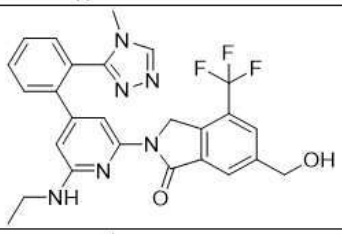
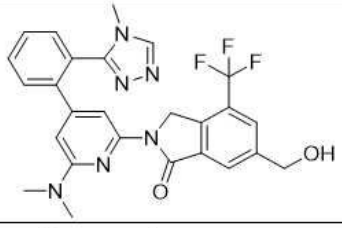
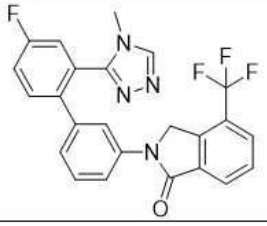
32	ABW-3	
33	R-2	
34	V-2	
35	AE-2	
36	AF-1	
37	AG-1	

[0418]

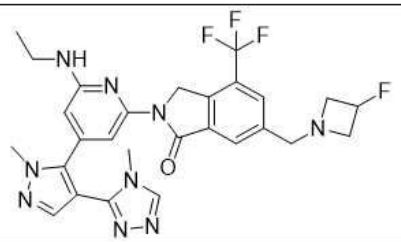
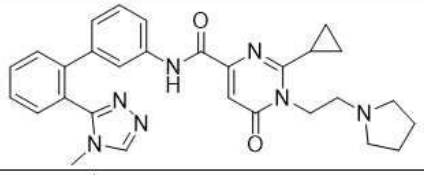
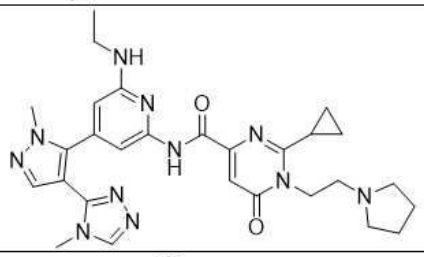
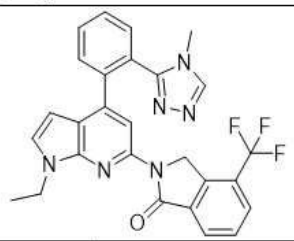
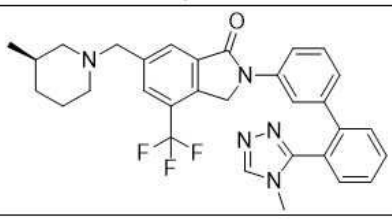
38	AH-2	
39	AI-2	
40	AJ-1	
41	W-2	
42	AK-2	
43	ABK-7	

[0419]

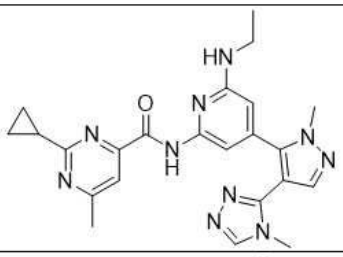
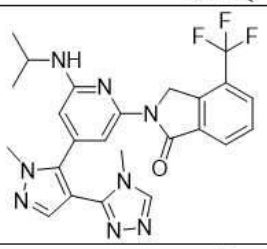
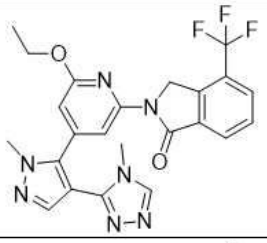
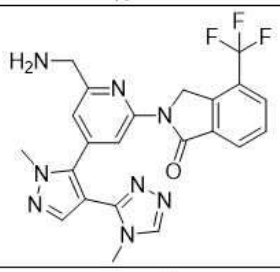
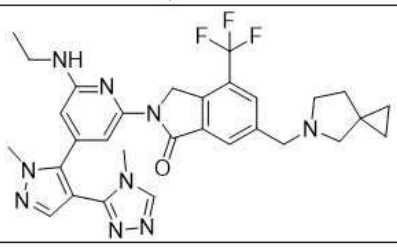
44	ABU-2	
45	ABT-2	
46	AC-3	
47	T-2	
48	U-2	

49	**ABS-1**	
50	**ABR-1**	
51	**ABP-3**	
52	**AD-3**	
53	**AD-4**	
54	**ABO-5**	

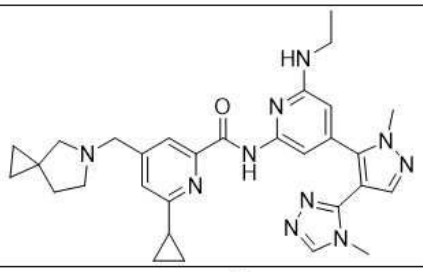
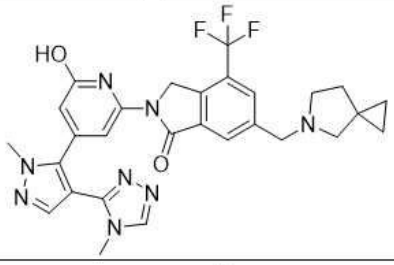
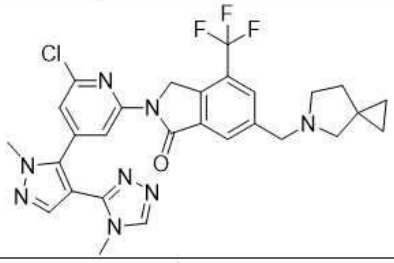
[0420]

55	ABN-2	
56	ABM-1	
57	ABL-4	
58	M-2	
59	P-2	
60	S-2	

[0421]

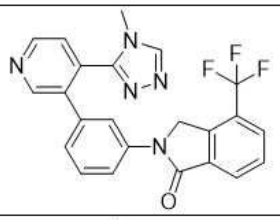
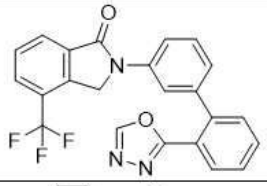
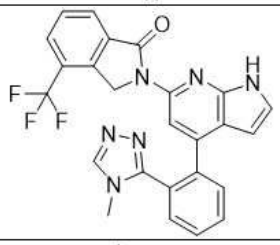
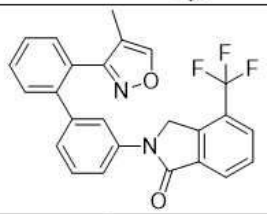
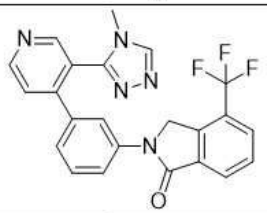
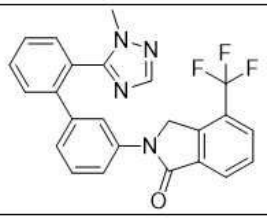
61	**ABJ-4**	
62	**ABI-1**	
63	**ABH-2**	
64	**ABG-3**	
65	**ABC-7**	

[0422]

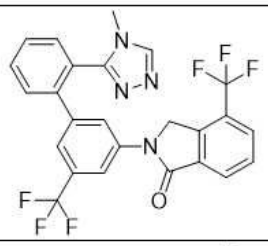
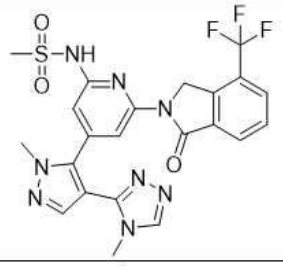
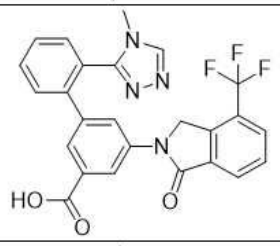
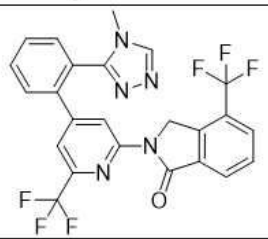
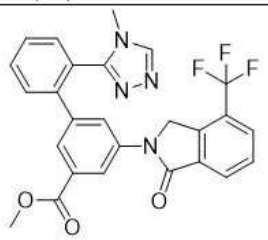
66	**ABF-8**	
67	**ABE-1**	
68	**ABD-1**	
69	**N-5**	
70	**O-3**	

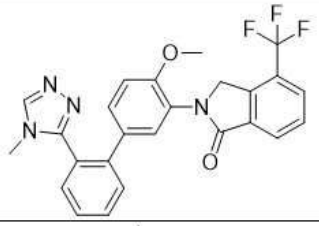
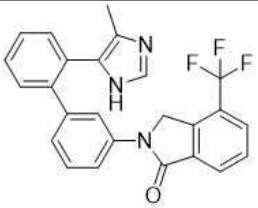
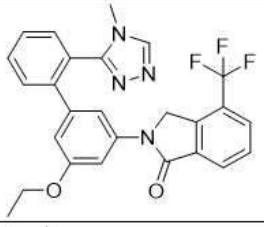
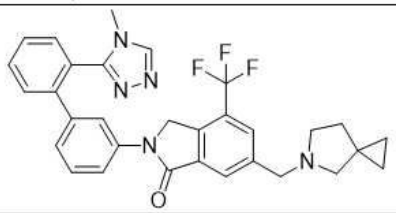
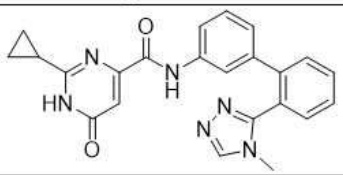
[0423]

[0424]

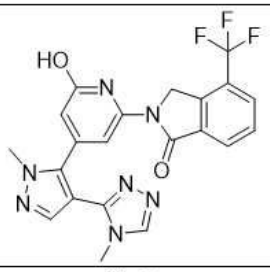
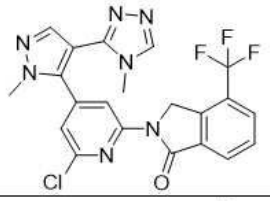
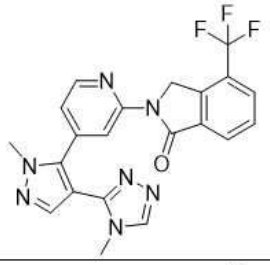
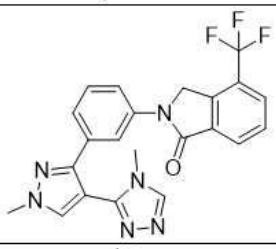
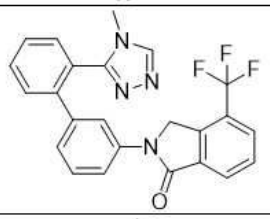
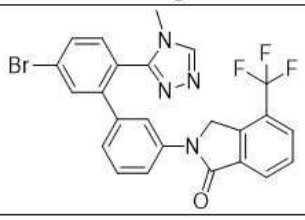
71	ABB-5	
72	ABA-4	
73	L-5	
74	AAZ-7	
75	AAY-6	
76	AAX-2	

[0425]

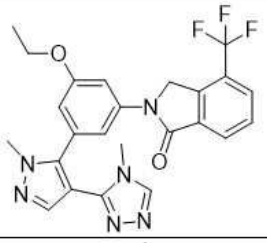
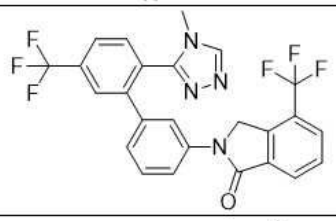
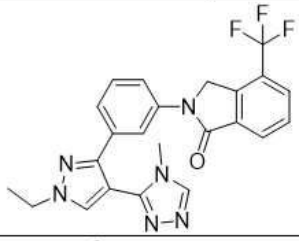
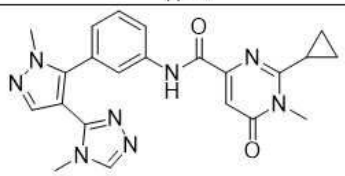
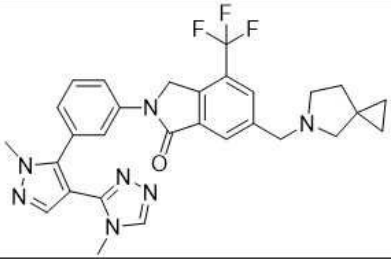
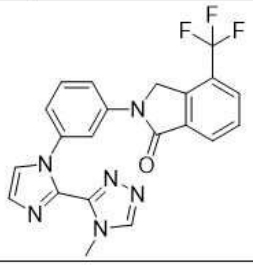
77	K-3	
78	AAW-2	
79	I-1	
80	J-4	
81	H-5	

82	G-4	
83	AAV-6	
84	AAT-1	
85	AAR-5	
86	AAQ-1	
87	AAP-1	

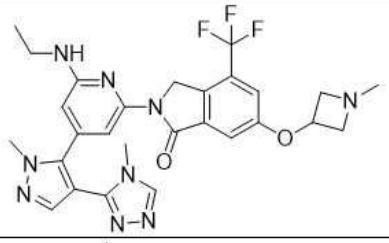
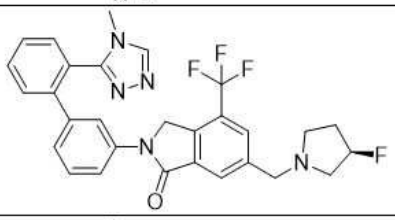
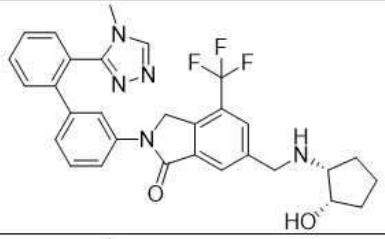
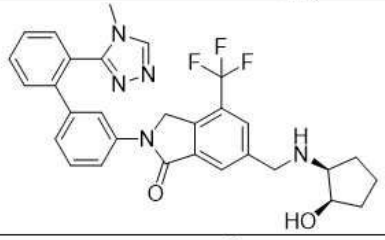
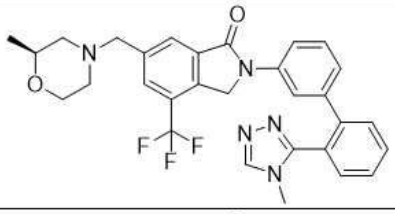
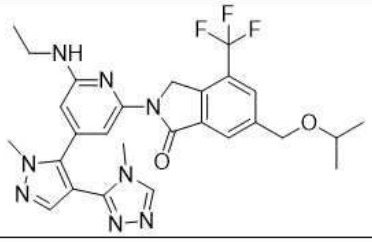
[0426]

88	**AAO-1**	
89	**AAN-7**	
90	**AAM-3**	
91	**AAL-8**	
92	**AAK-2**	
93	**AAJ-9**	

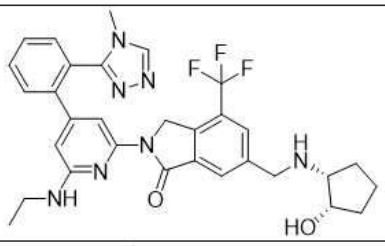
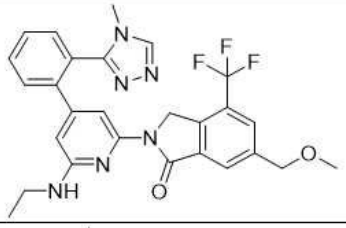
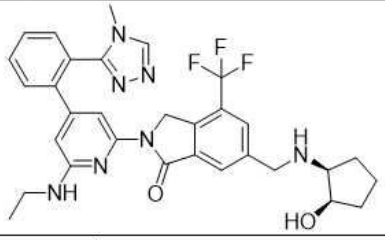
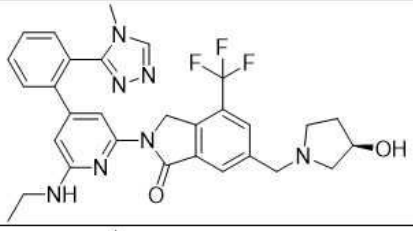
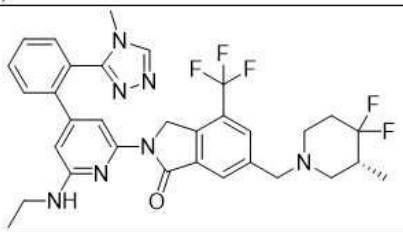
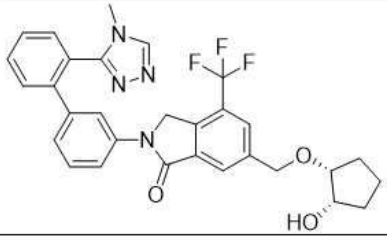
[0427]

94	**AAI-7**	
95	**AAG-8**	
96	**AAF-9**	
97	**AAE-6**	
98	**AAD-1**	
99	**AAA-8**	

[0428]

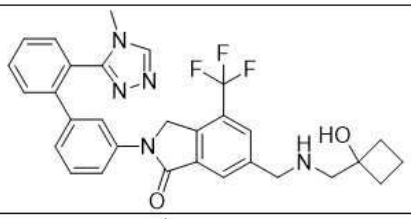
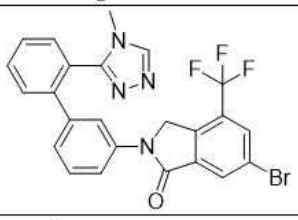
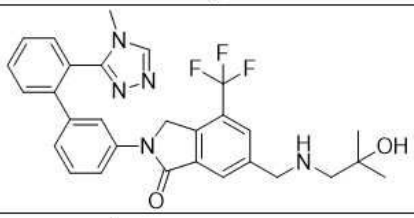
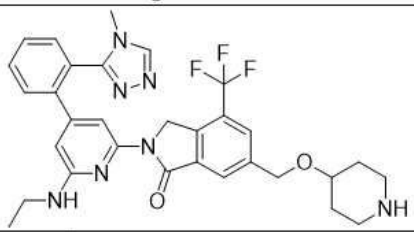
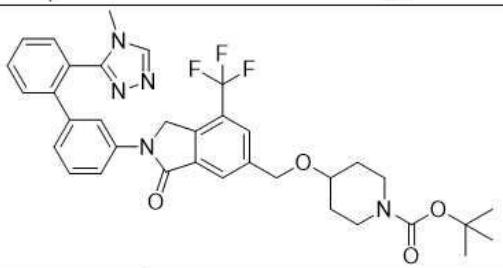
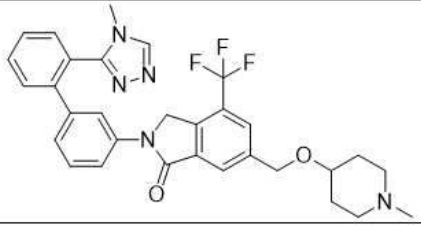
100	**ACV-2**	
101	**Y-2**	
102	**Z-2**	
103	**AA-2**	
104	**AB-2**	
105	**ACW-1**	

[0429]

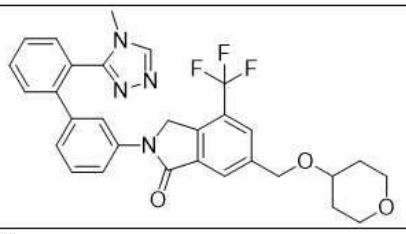
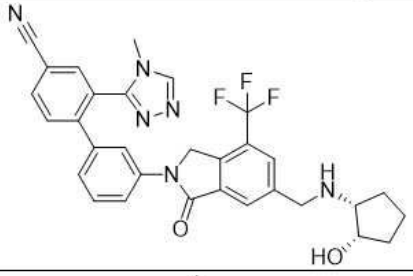
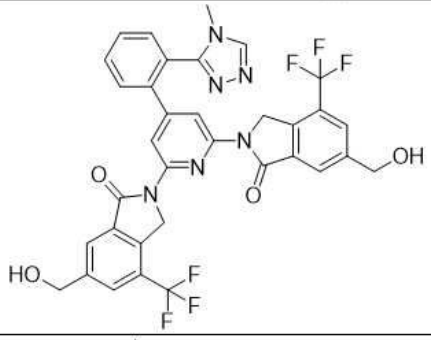
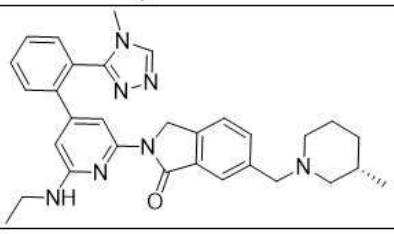
106	**AQ-1**	
107	**AS-2**	
108	**AR-1**	
109	**AT-1**	
110	**AU-2**	
111	**AV-3**	

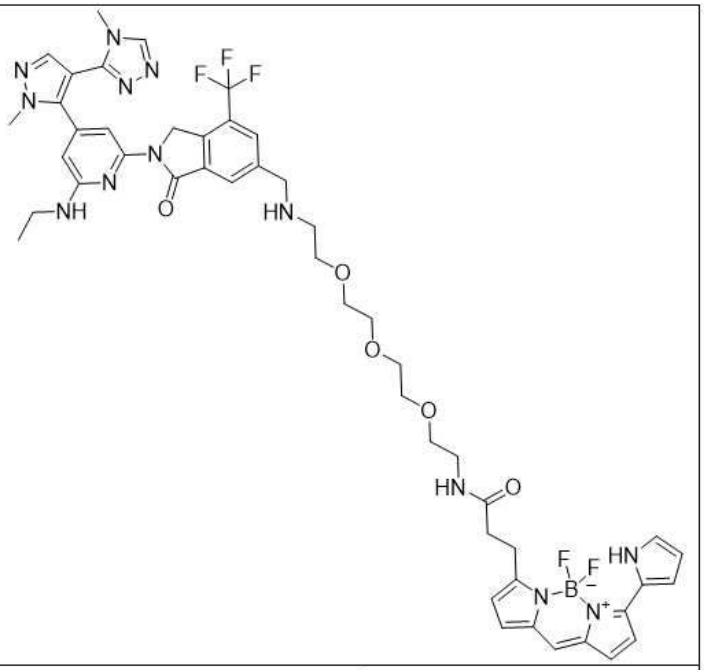
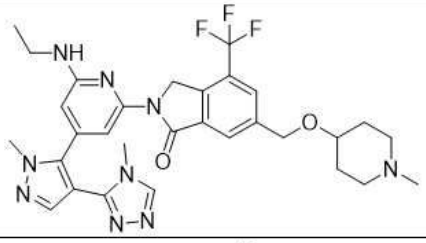
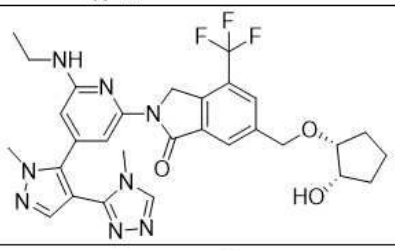
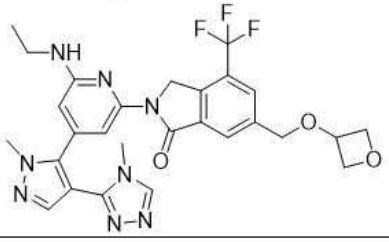
[0430]

[0431]

112	AW-2	
113	AY-1	
114	AZ-2	
115	BA-4	
116	BB-1	
117	BC-4	

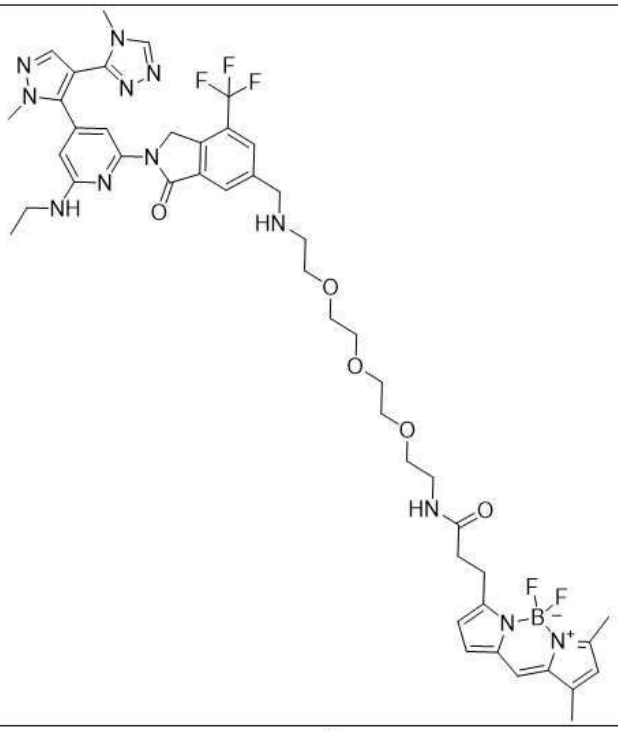
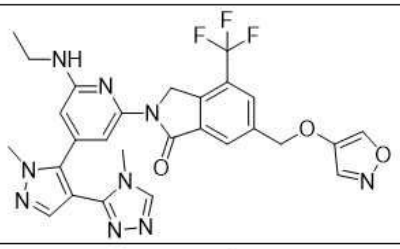
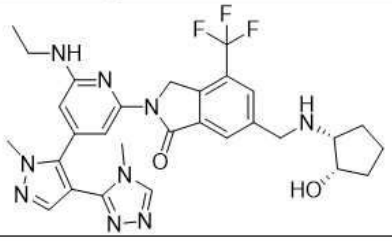
[0432]

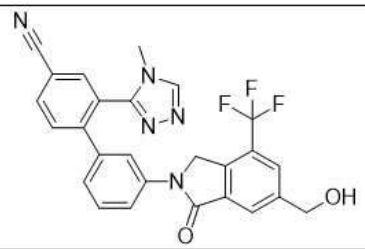
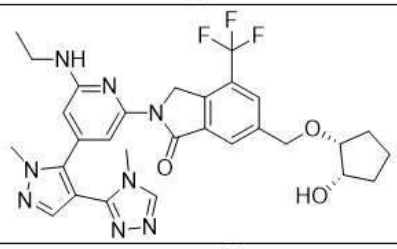
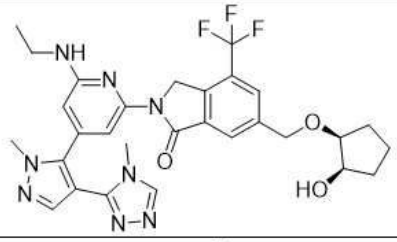
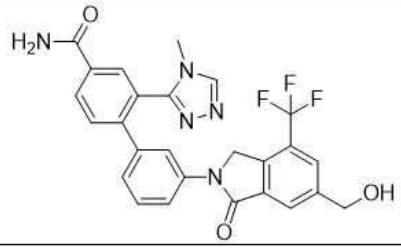
118	**BD-3**	
119	**BE-3**	
120	**ACX-2**	
121	**ACY-4**	

122	**ACZ-5**	
123	**ADA-2**	
124	**ADB-1**	
125	**ADC-2**	

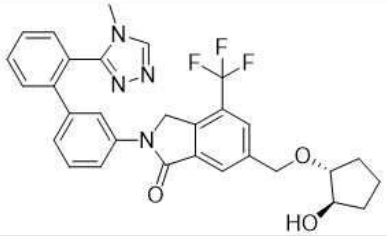
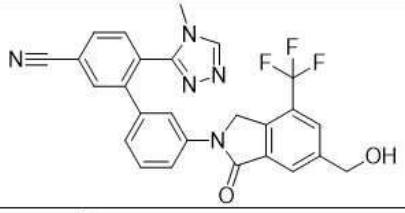
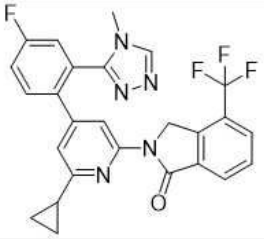
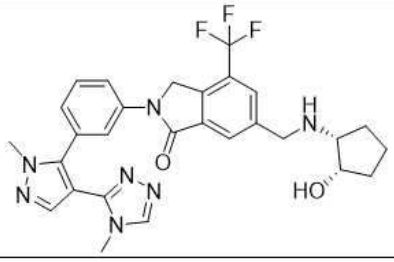
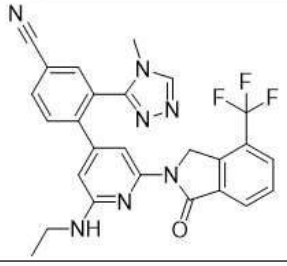
[0433]

[0434]

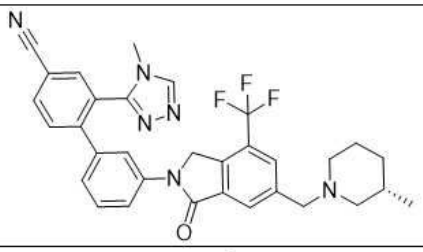
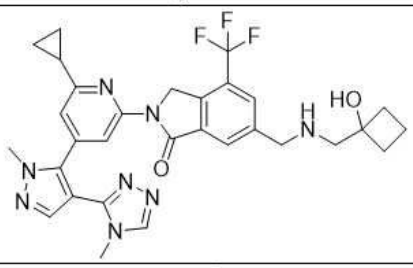
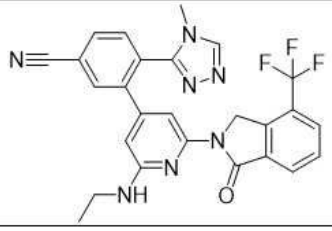
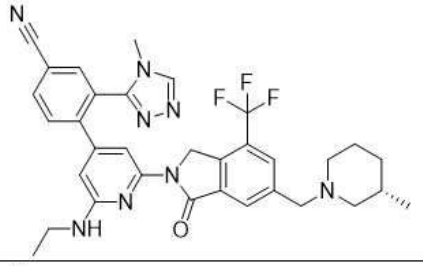
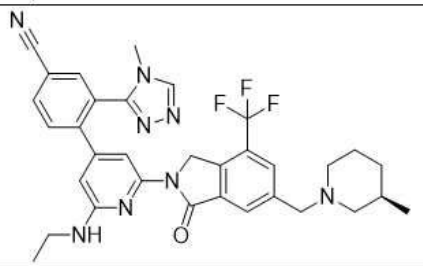
126	**ADD-2**	
127	**ADE-2**	
128	**ADF-2**	

129	**ADG-3**	
130	**ADH-1**	
131	**ADI-1**	
132	**ADJ-1**	
133	**ADK-1**	

[0435]

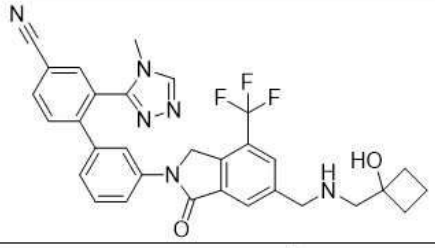
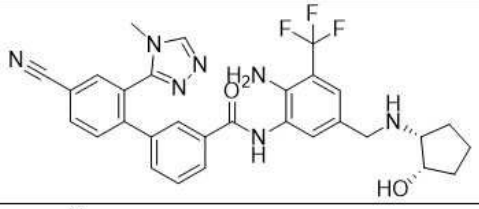
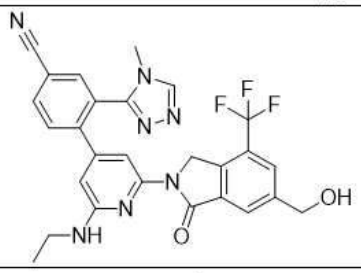
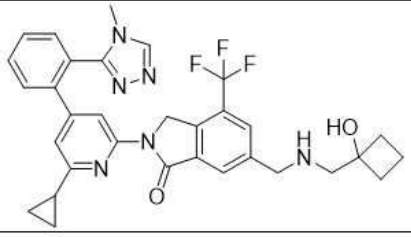
134	**ADL-4**	
135	**ADM-6**	
136	**ADN-2**	
137	**ADO-2**	
138	**ADP-8**	

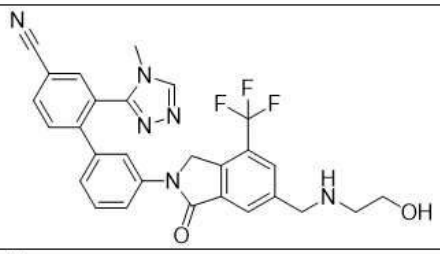
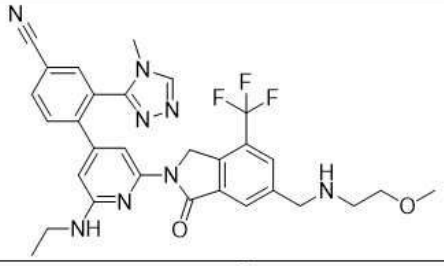
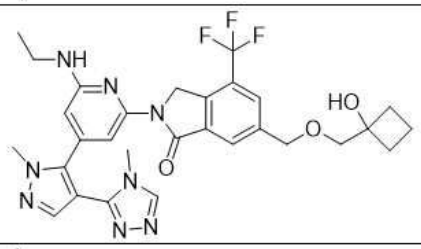
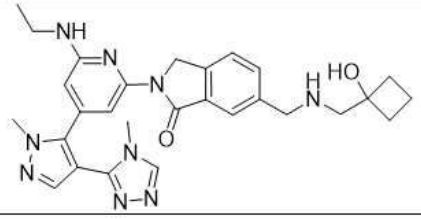
[0436]

139	**ADQ-2**	
140	**ADR-3**	
141	**ADS-6**	
142	**ADT-2**	
143	**ADU-2**	

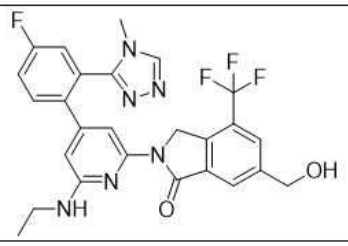
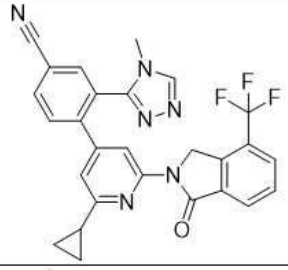
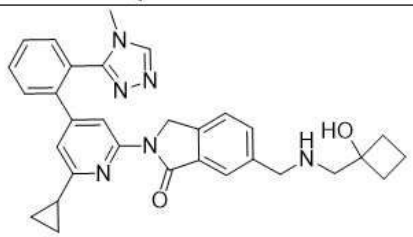
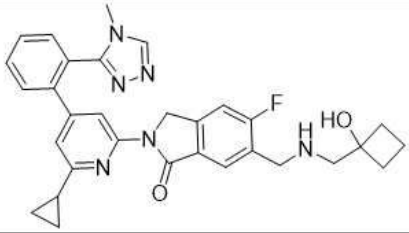
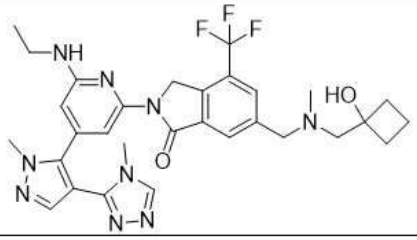
[0437]

[0438]

144	**ADV-1**	
145	**ADW-5**	
146	**ADX-2**	
147	**ADY-2**	
148	**ADZ-2**	

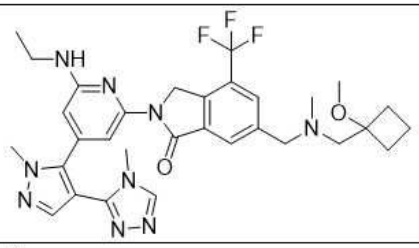
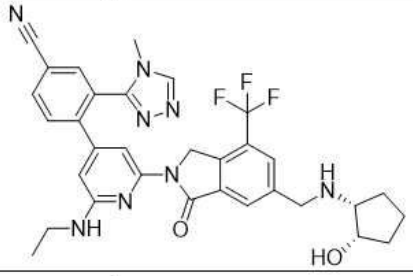
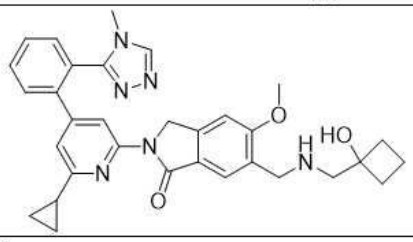
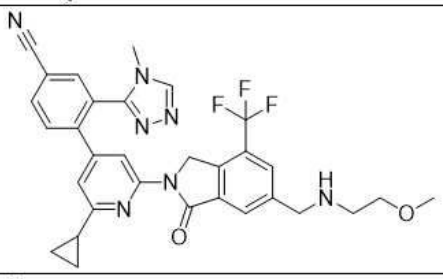
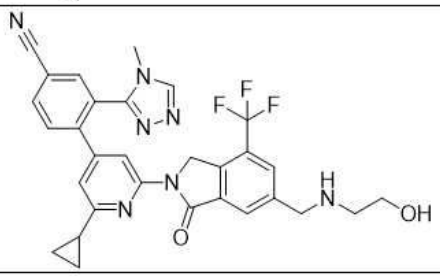
149	**AEA-2**	
150	**AEB-2**	
151	**AEC-2**	
152	**AED-2**	
153	**AEE-2**	

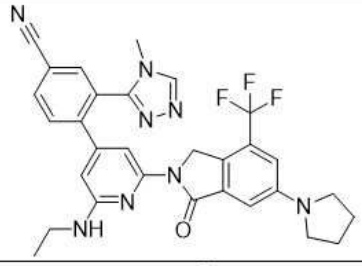
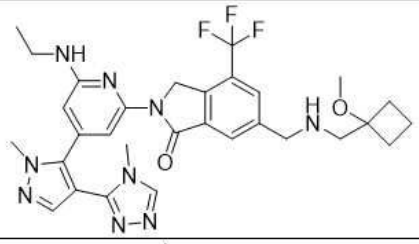
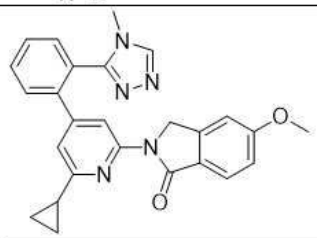
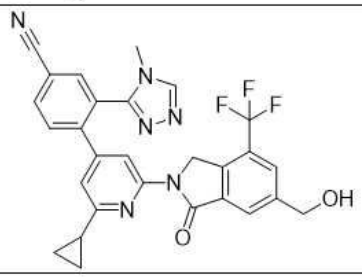
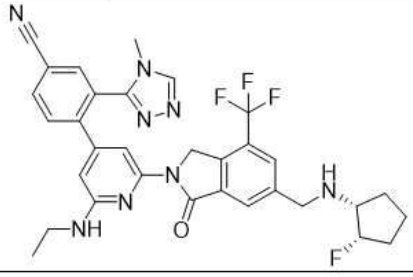
[0439]

154	**AEF-1**	
155	**AEG-3**	
156	**AEH-1**	
157	**AEI-5**	
158	**AEJ-3**	

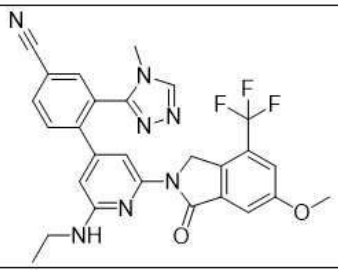
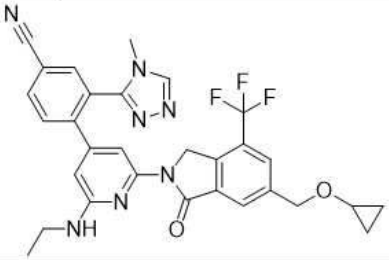
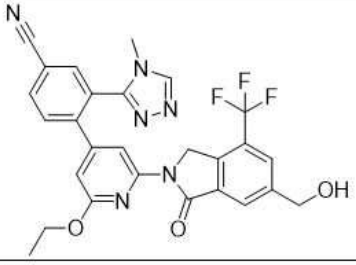
[0440]

[0441]

159	AEK-3	
160	AEL-2	
161	AEM-9	
162	AEN-1	
163	AEO-2	

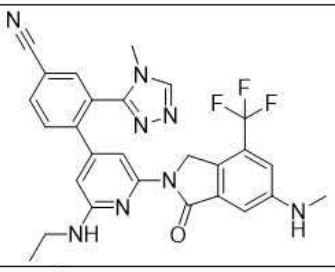
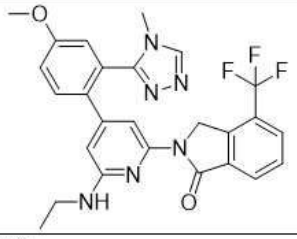
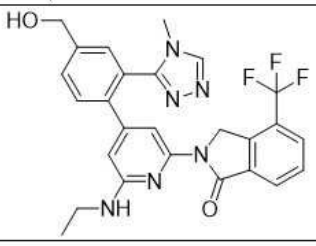
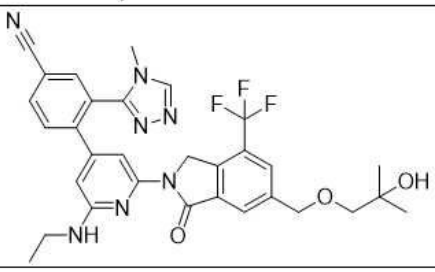
164	**AEP-2**	
165	**AEQ-3**	
166	**AER-1**	
167	**AES-1**	
168	**AET-6**	

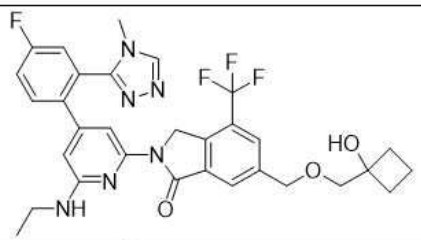
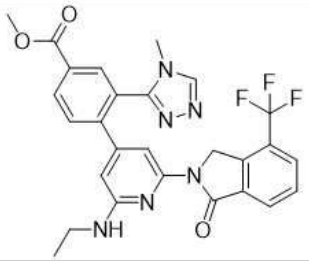
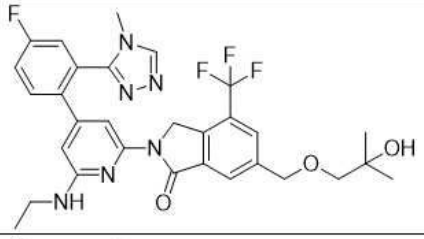
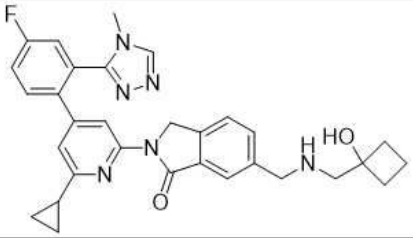
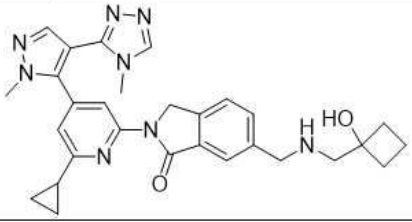
[0442]

169	**AEU-8**	
170	**AEV-3**	
171	**AEW-2**	
172	**AEX-2**	
173	**AEY-1**	

[0443]

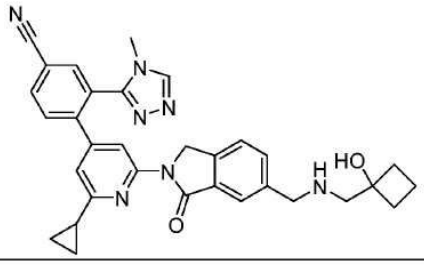
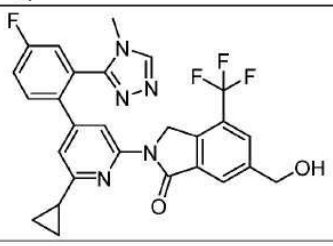
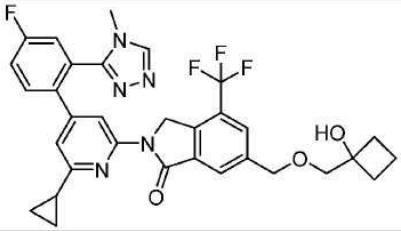
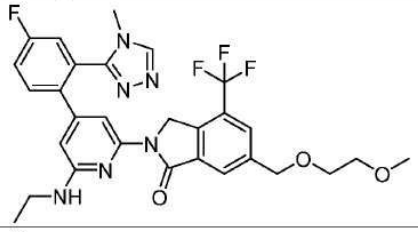
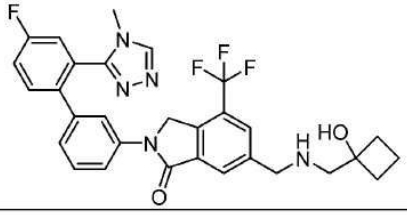
[0444]

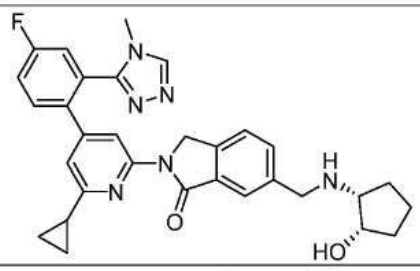
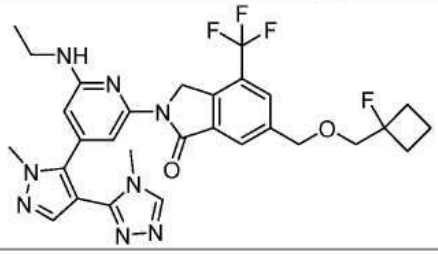
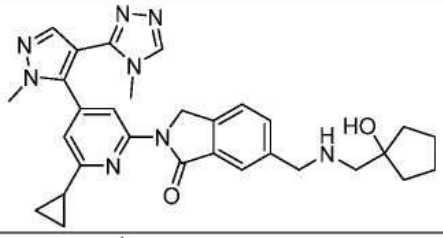
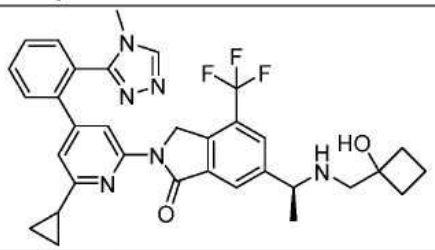
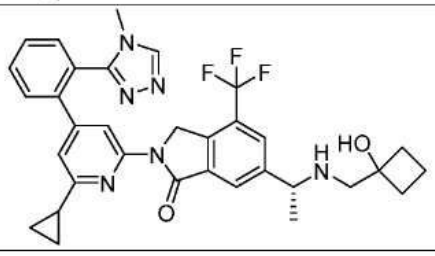
174	**AEZ-1**	
175	**AFA-2**	
176	**AFB-8**	
177	**AFD-1**	
178	**AFE-1**	

179	**AFF-2**	
180	**AFC-1**	
181	**AFG-1**	
182	**AFH-1**	
183	**AFI-1**	

[0445]

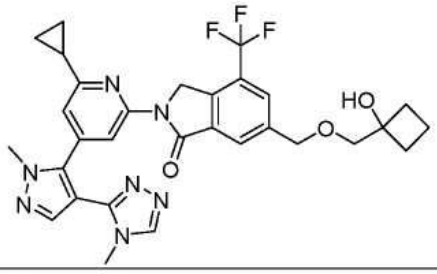
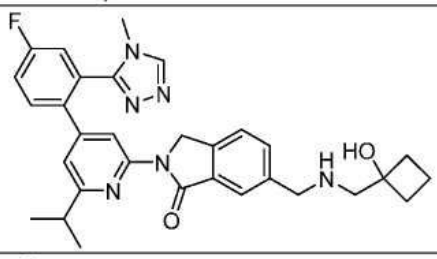
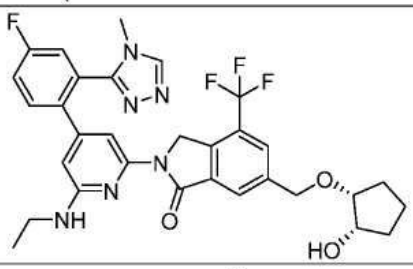
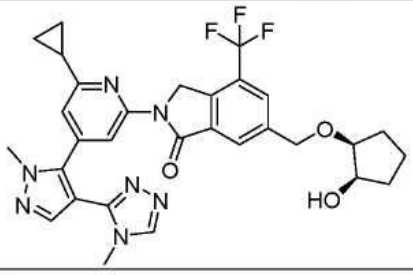
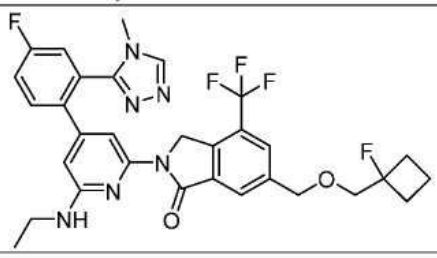
[0446]

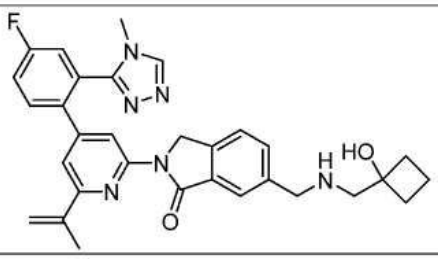
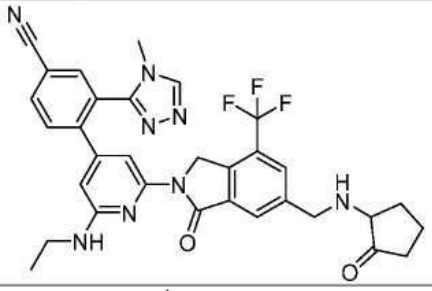
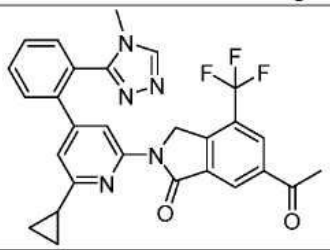
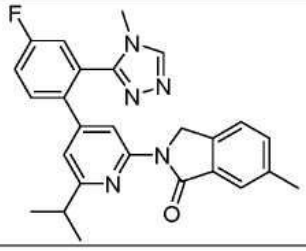
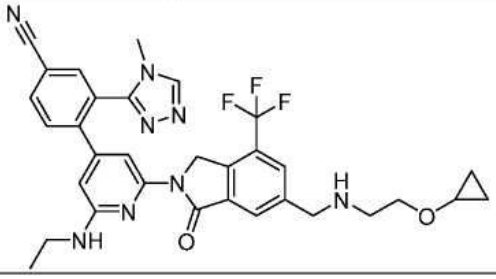
184	AFJ-1	
185	AFK-1	
186	AFL-2	
187	AFM-2	
188	AFN-3	

189	AFO-2	
190	AFP-2	
191	AFQ-3	
192	AFT-2	
193	AFU-1	

[0447]

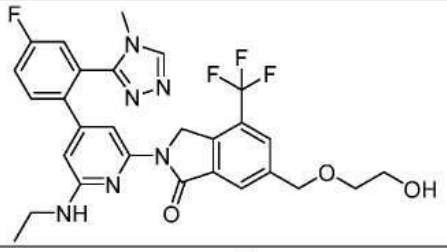
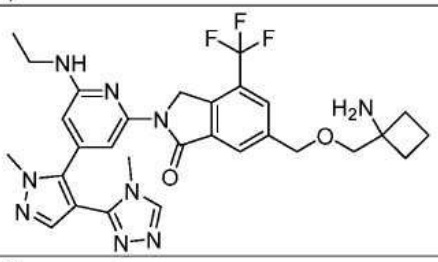
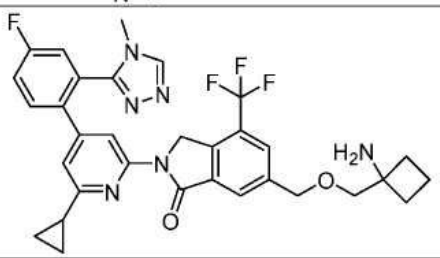
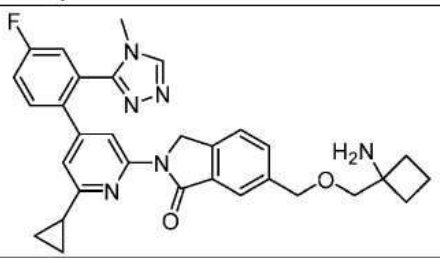
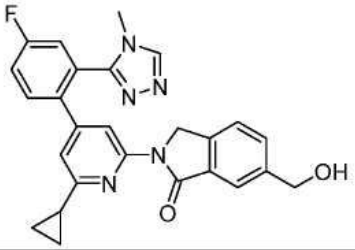
[0448]

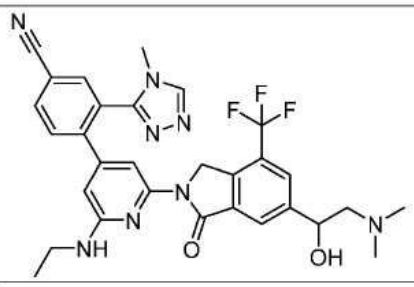
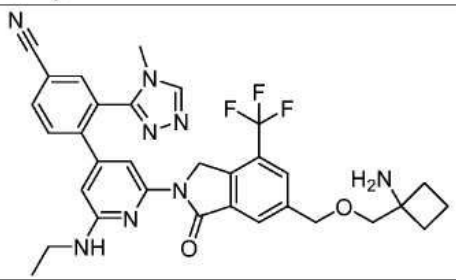
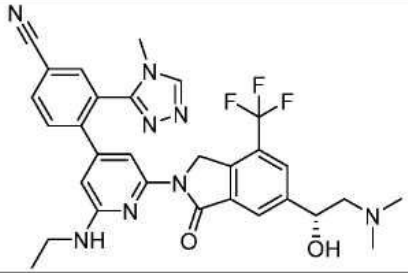
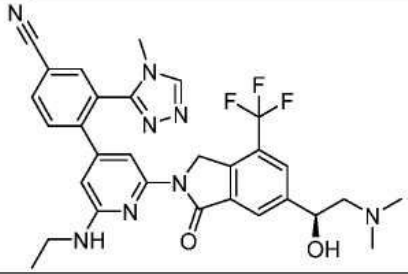
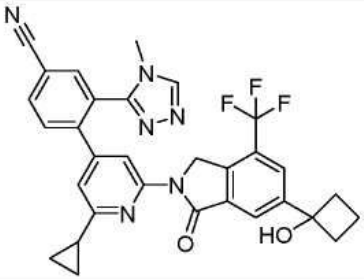
194	AFV-3	
195	AFX-1	
196	AFZ-1	
197	AGA-1	
198	AGB-1	

199	AFW-3	
200	AGC-5	
201	AFS-1	
202	AFY-1	
203	AGD-2	

[0449]

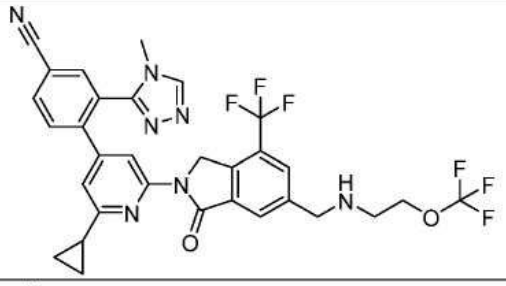
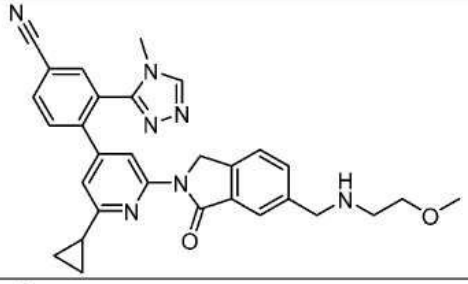
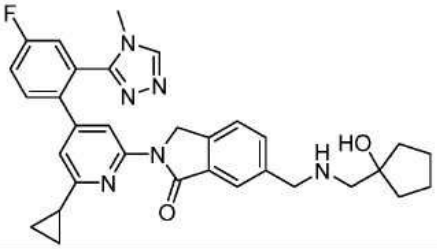
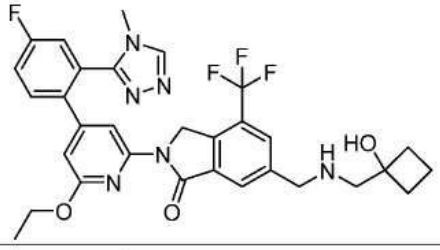
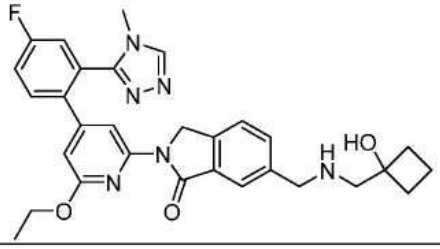
[0450]

204	AGE-3	
205	AGF-3	
206	AGG-2	
207	AGI-3	
208	AGH-2	

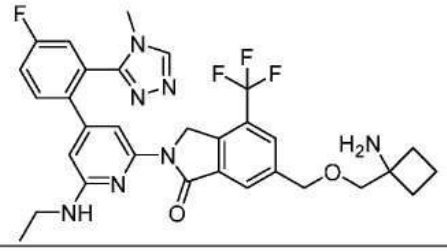
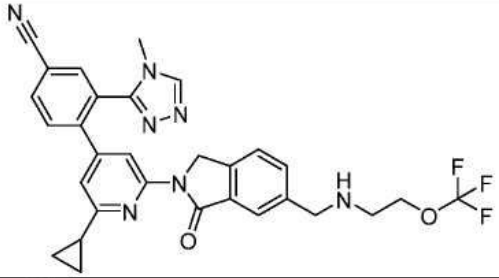
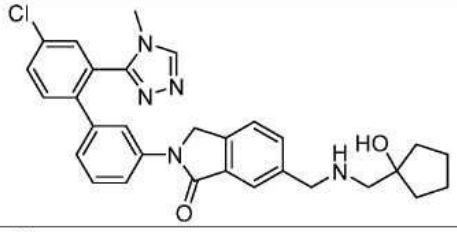
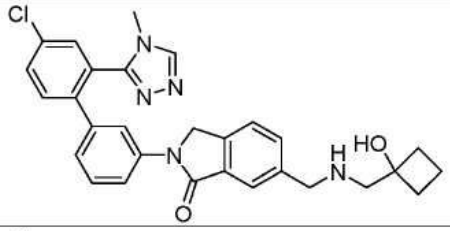
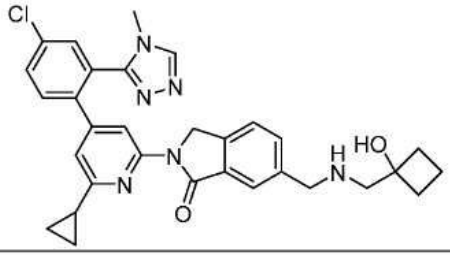
209	AFR-7	
210	AGJ-2	
211	AGK-1	
212	AGL-1	
213	AGM-5	

[0451]

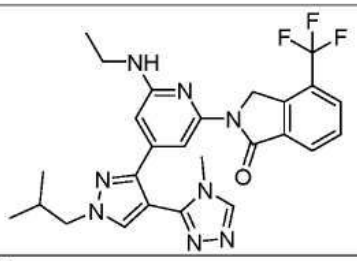
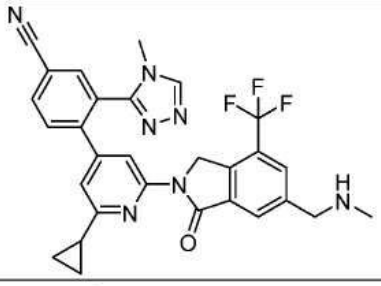
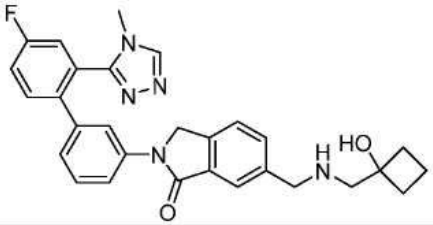
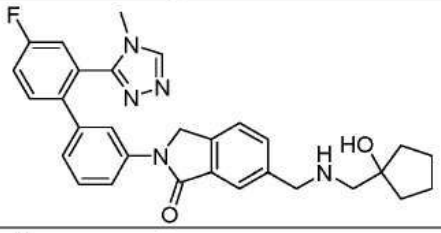
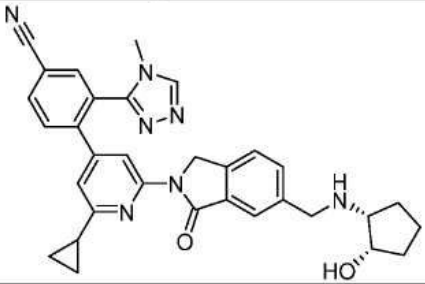
[0452]

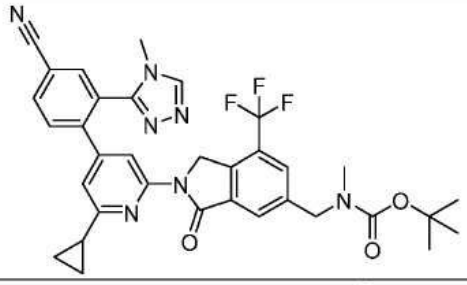
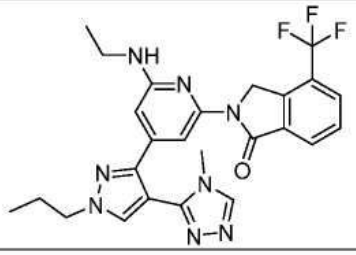
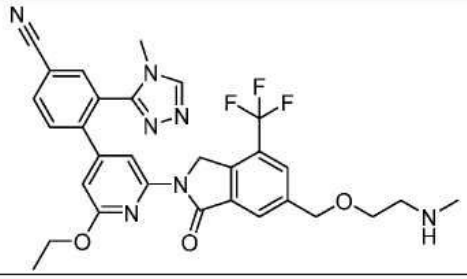
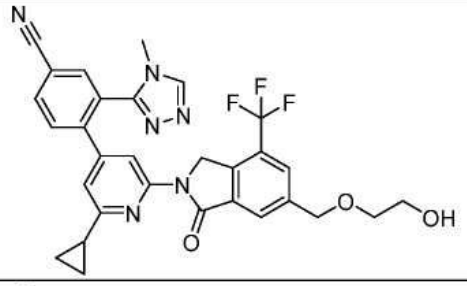
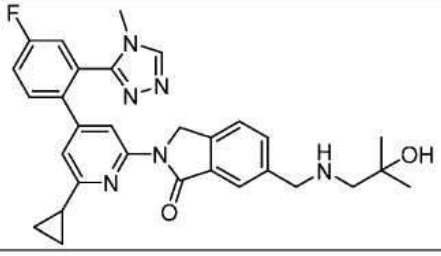
214	AGN-3	
215	AGO-2	
216	AGP-1	
217	AGQ-2	
218	AGR-1	

[0453]

219	AGS-2	
220	AGT-3	
221	AGU-10	
222	AGV-1	
223	AGW-6	

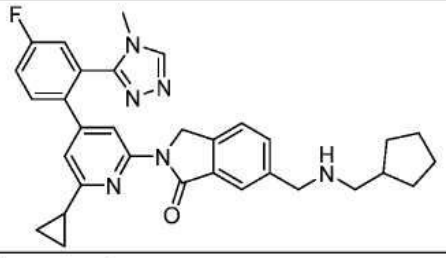
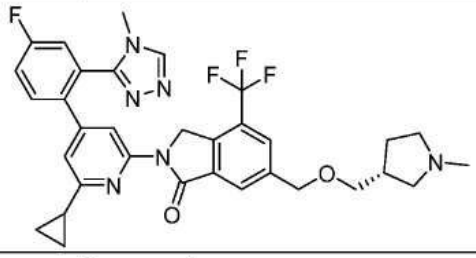
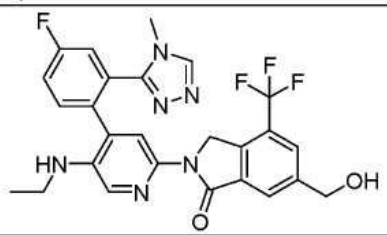
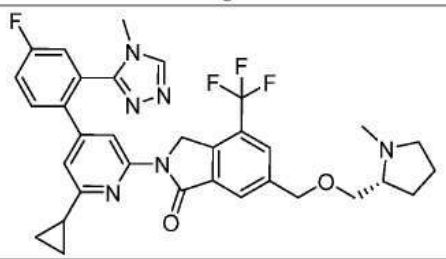
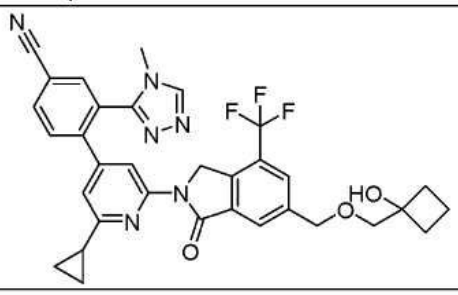
[0454]

224	AGX-8	
225	AGZ-1	
226	AHA-2	
227	AHB-1	
228	AHC-1	

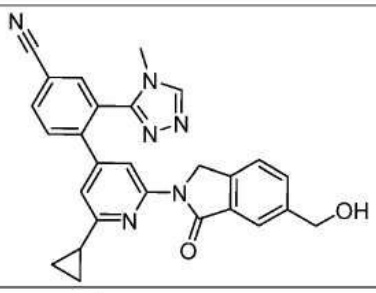
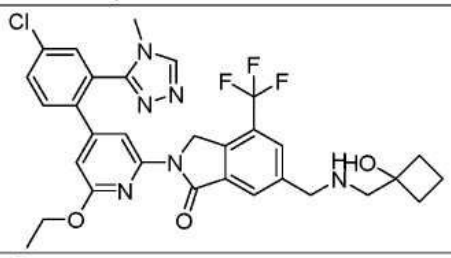
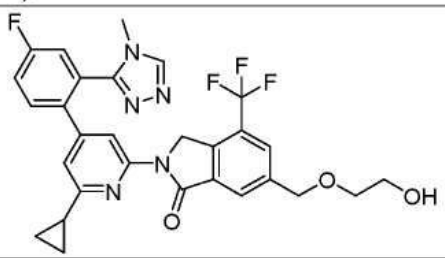
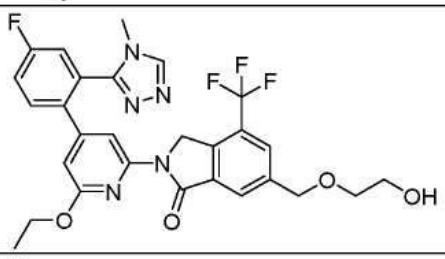
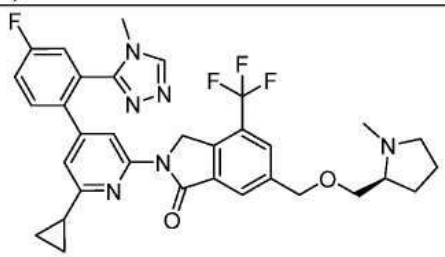
229	AGY-3	
230	AHD-9	
231	AHE-4	
232	AHF-4	
233	AHG-2	

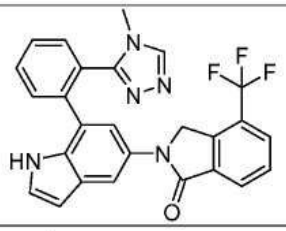
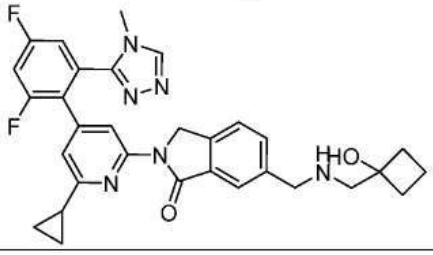
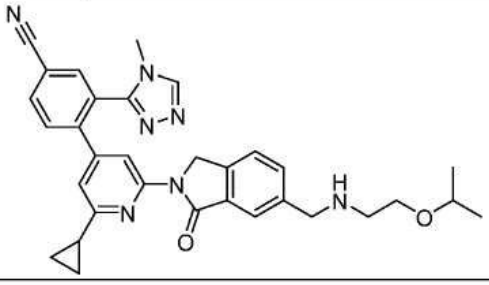
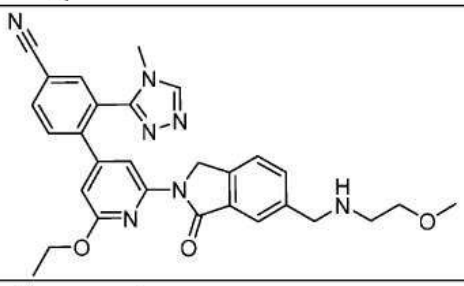
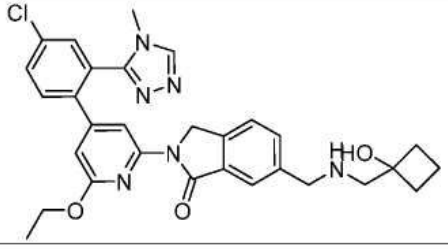
[0455]

[0456]

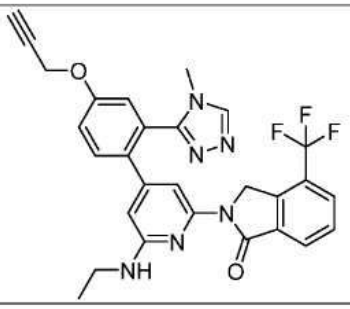
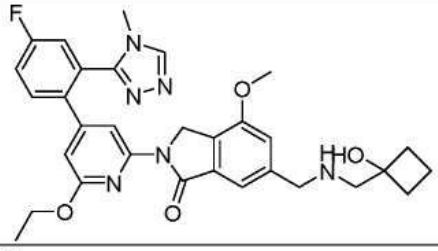
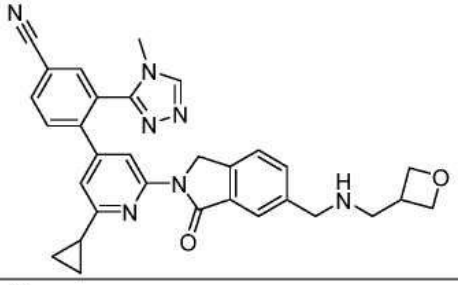
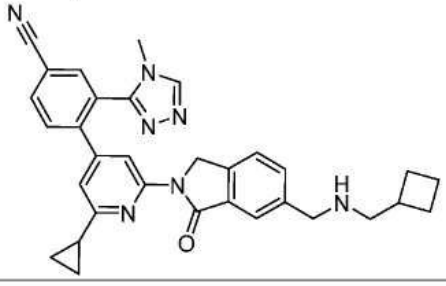
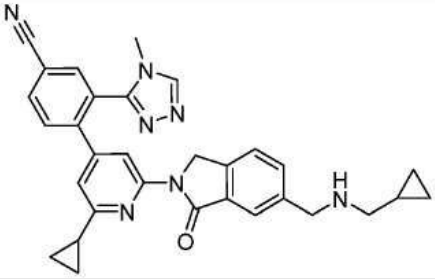
234	AHH-3	
235	AHI-4	
236	AHN-9	
237	AHO-4	
238	AHP-1	

[0457]

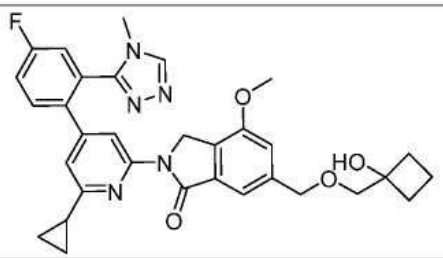
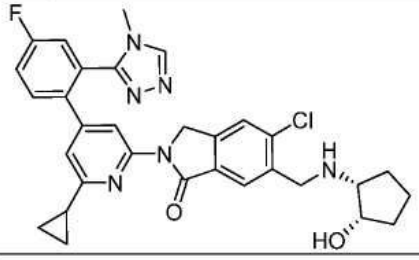
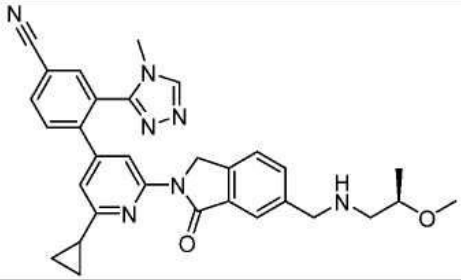
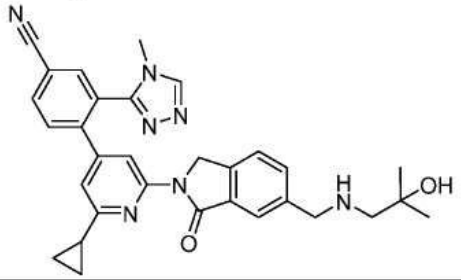
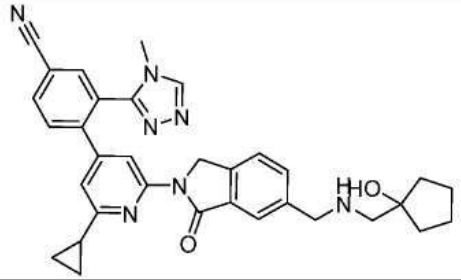
239	AHV-1	
240	AHW-1	
241	AHX-2	
242	AHQ-4	
243	AHR-4	

244	AHY-5	
245	AII-9	
246	AIL-3	
247	AHS-2	
248	AHT-2	

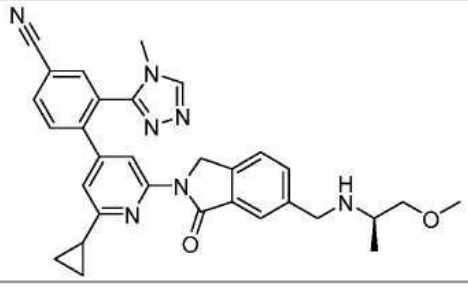
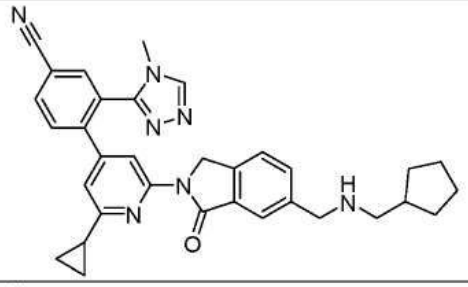
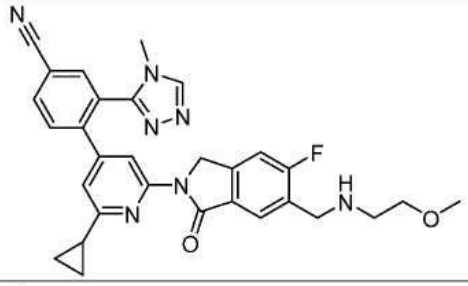
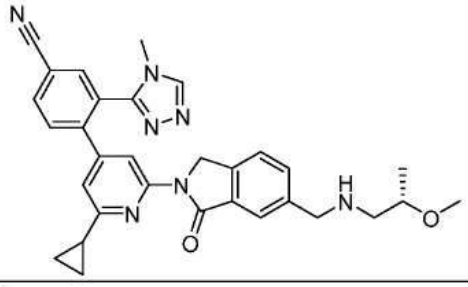
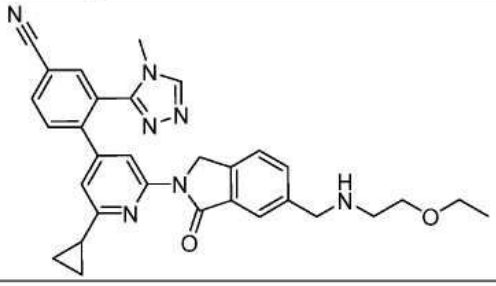
[0458]

249	AHU-12	
250	AIJ-2	
251	AHZ-2	
252	AIA-2	
253	AIB-2	

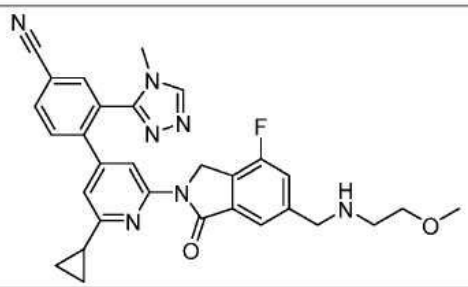
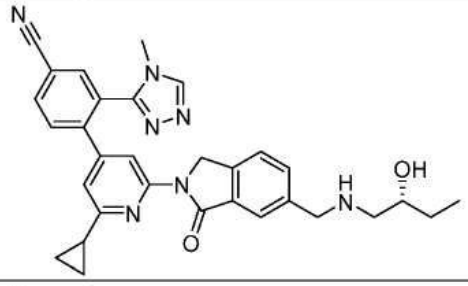
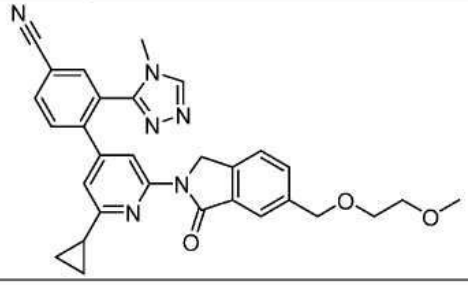
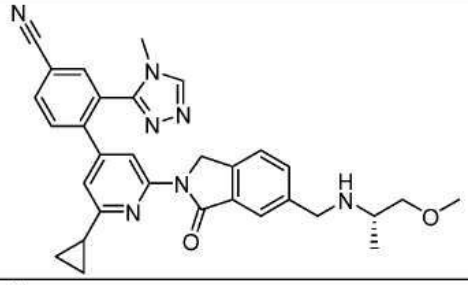
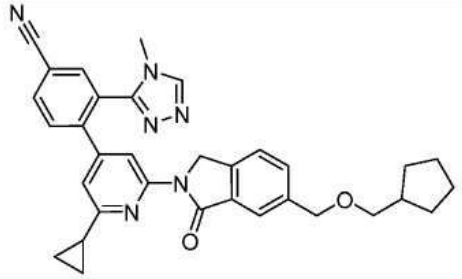
[0459]

254	AIC-11	
255	ANR-2	
256	AID-2	
257	AIE-1	
258	AIF-1	

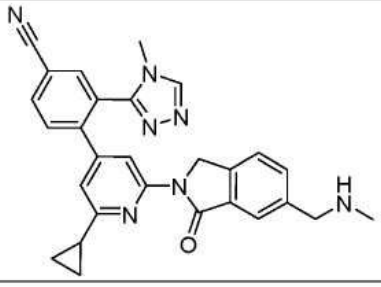
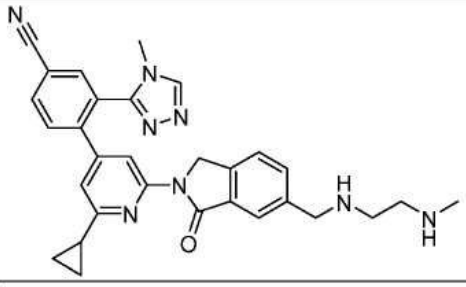
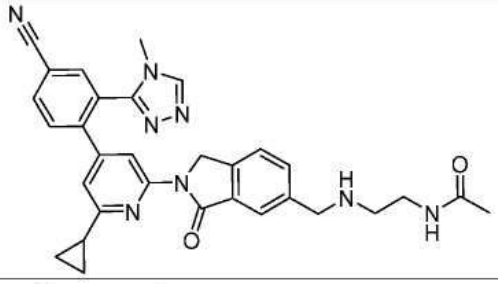
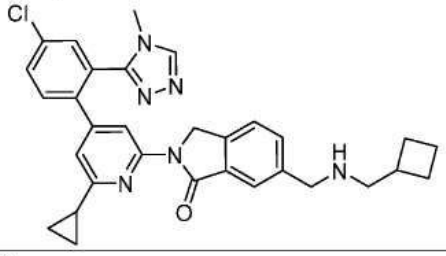
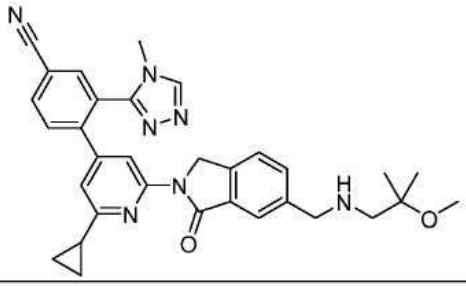
[0460]

259	AIK-2	
260	AIG-1	
261	AIH-2	
262	AIM-2	
263	AIN-2	

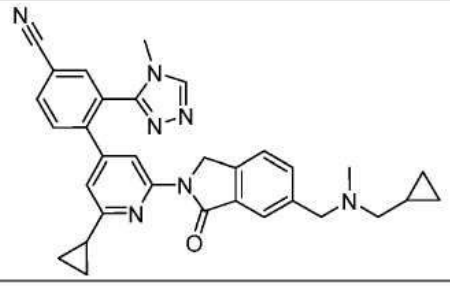
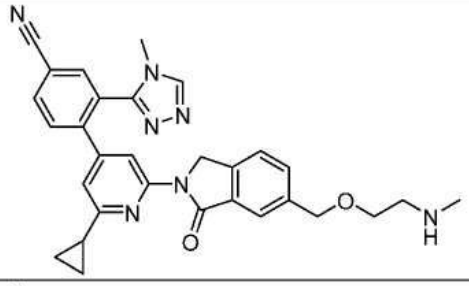
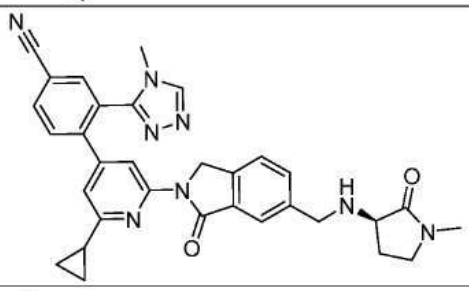
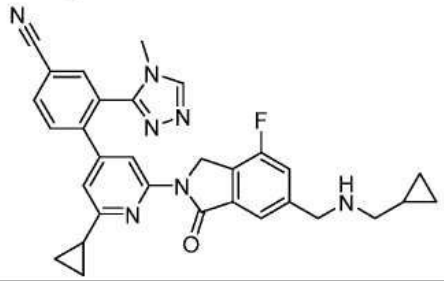
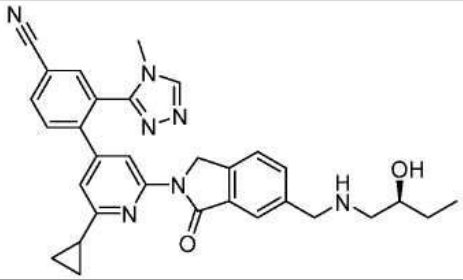
[0461]

264	AIO-9	
265	AIP-2	
266	AIQ-2	
267	AIR-2	
268	AIS-2	

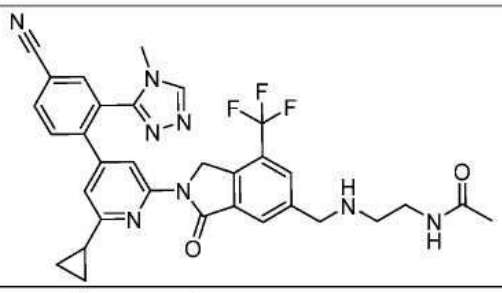
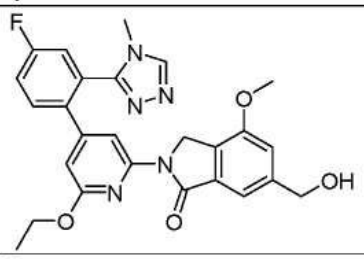
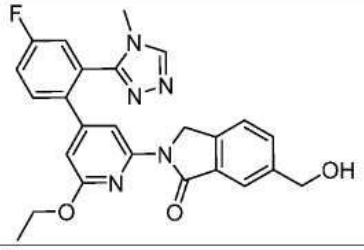
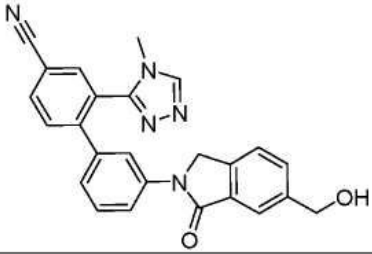
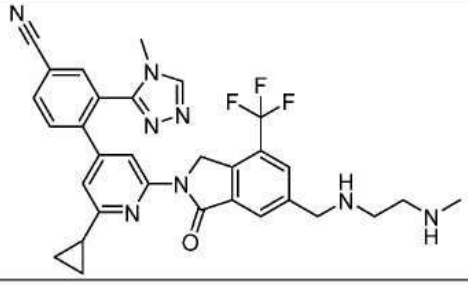
[0462]

269	AIT-1	
270	ALZ-3	
271	AMB-1	
272	AIV-2	
273	AIW-2	

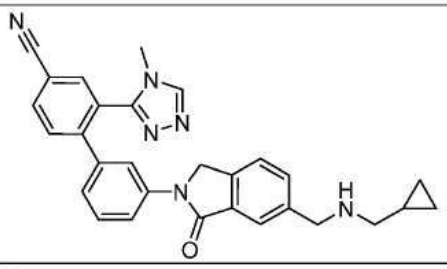
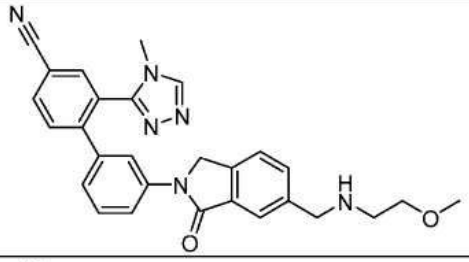
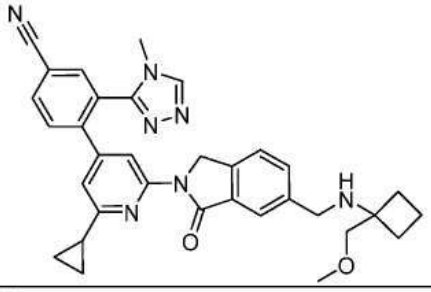
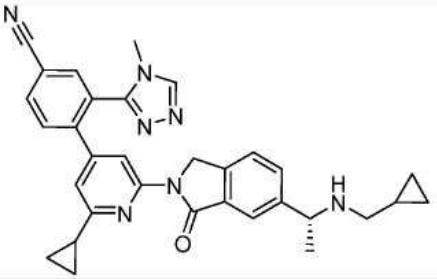
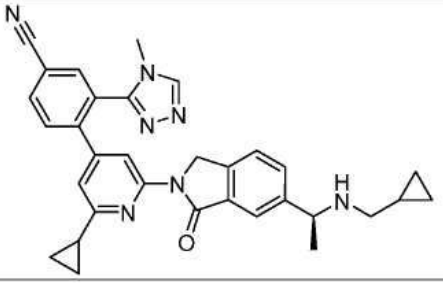
[0463]

274	AIX-2	
275	AIY-2	
276	AIZ-2	
277	AMC-2	
278	AJA-2	

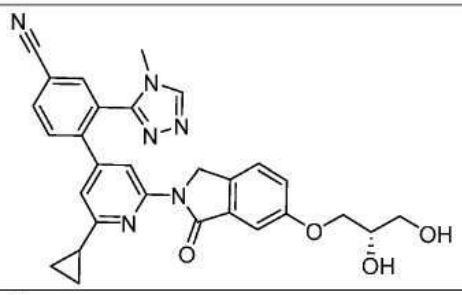
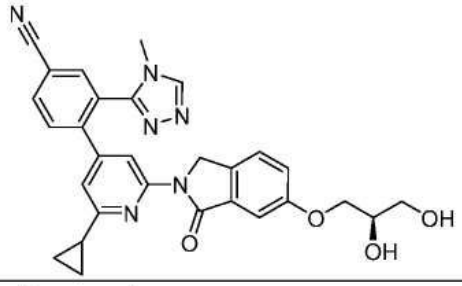
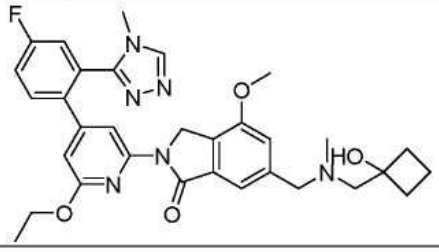
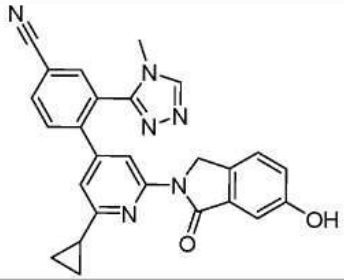
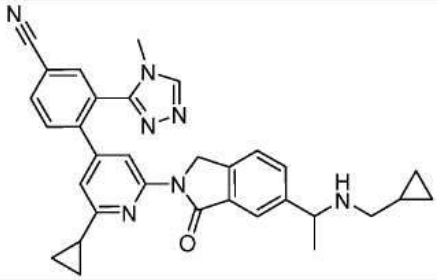
[0464]

279	AJB-2	
280	AJC-1	
281	ANS-1	
282	AJD-2	
283	AMK-3	

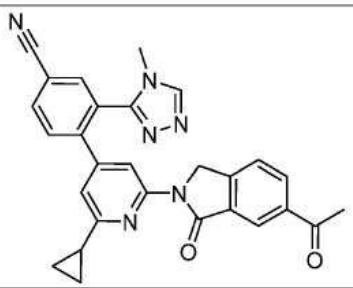
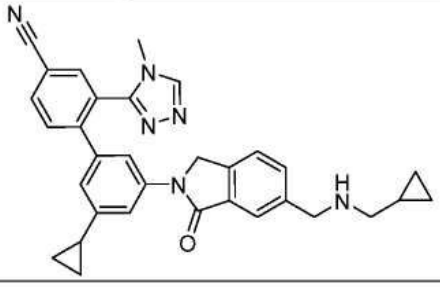
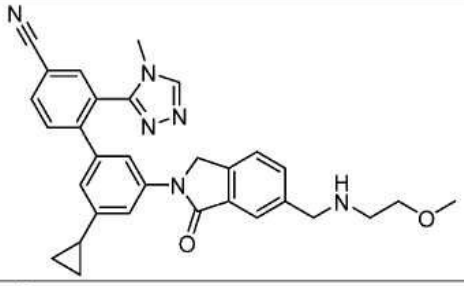
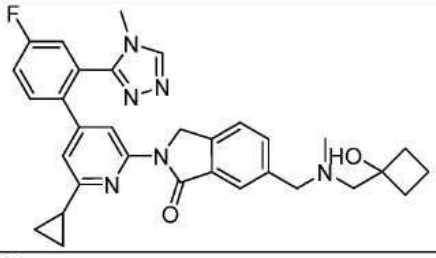
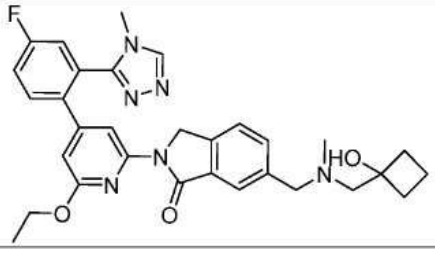
[0465]

284	AJE-2	
285	AJF-1	
286	AJG-2	
287	AJJ-1	
288	AJK-1	

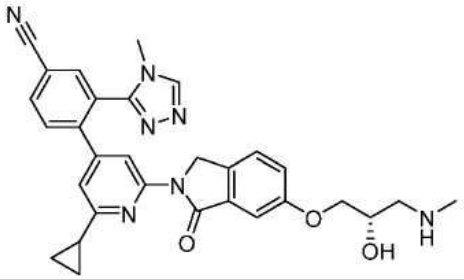
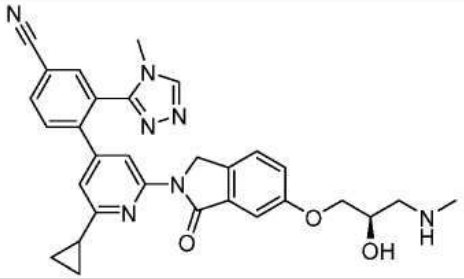
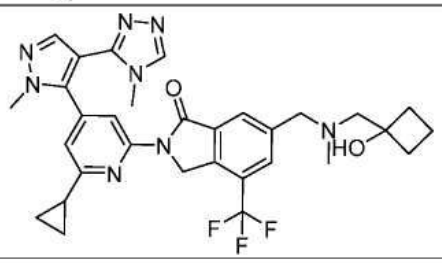
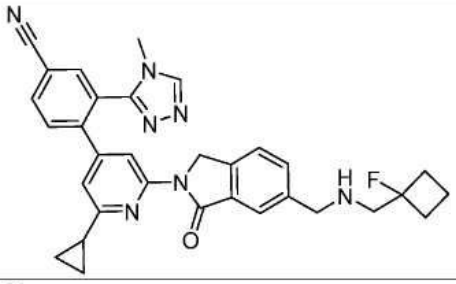
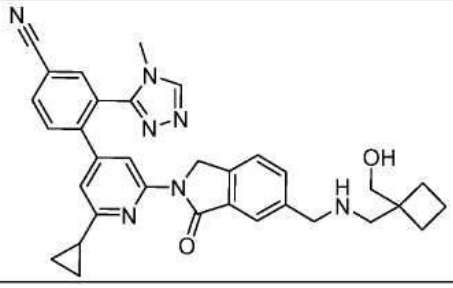
[0466]

289	AJM-3	
290	AJN-3	
291	AJO-2	
292	AJL-2	
293	AJI-1	

[0467]

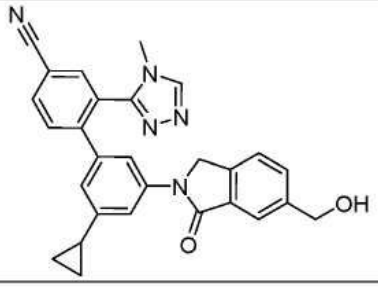
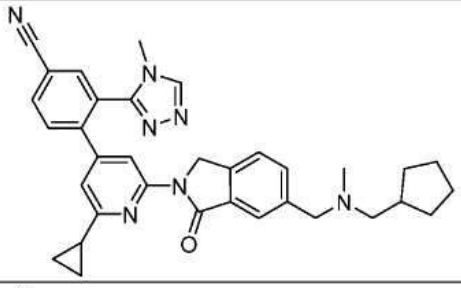
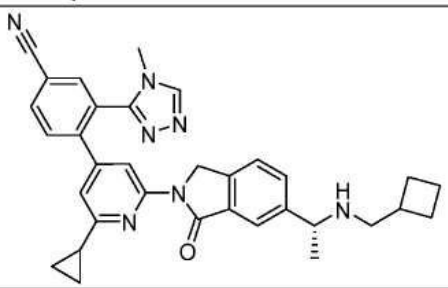
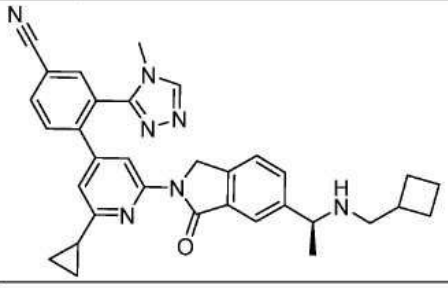
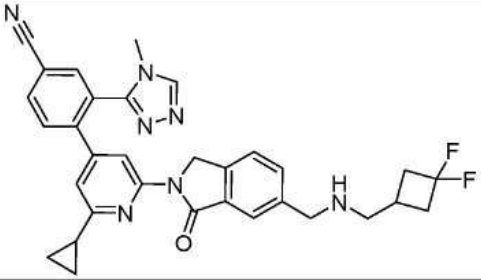
294	AJH-3	
295	AJR-1	
296	AJQ-2	
297	AJS-1	
298	AJT-1	

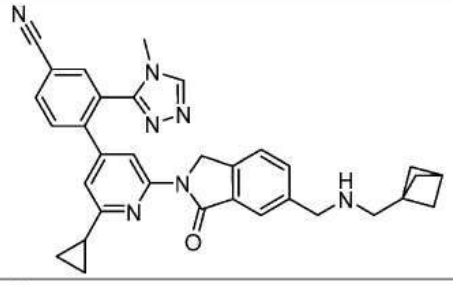
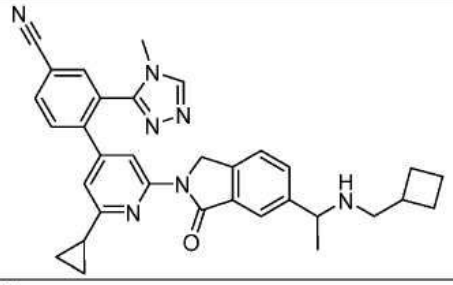
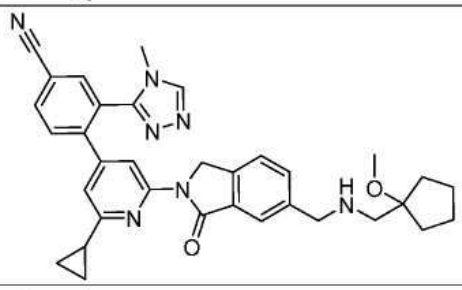
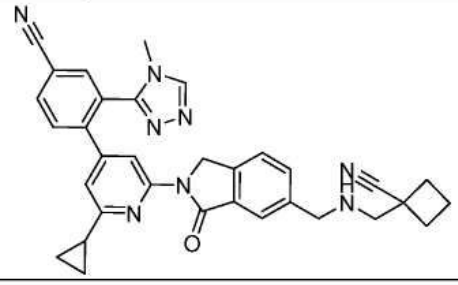
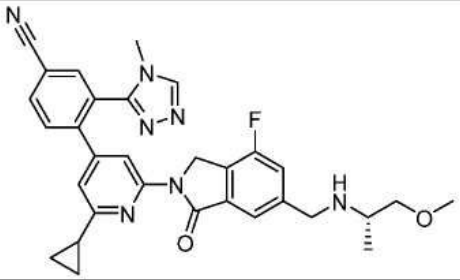
[0468]

299	AJU-3	
300	AJV-3	
301	AJW-1	
302	AJX-1	
303	AMA-2	

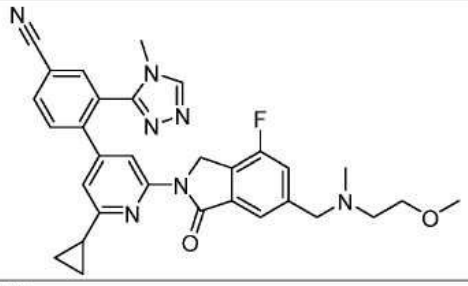
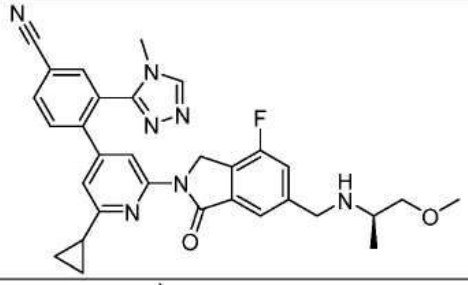
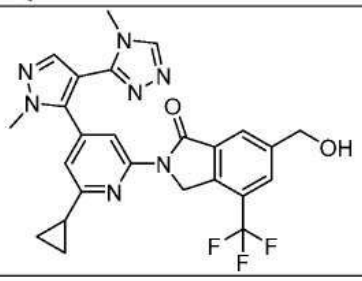
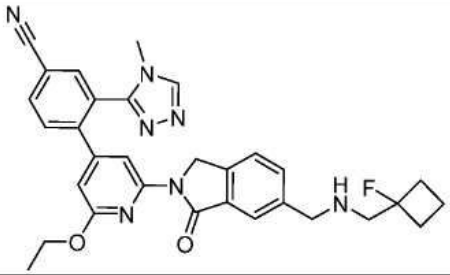
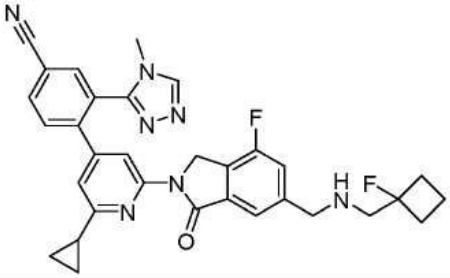
[0469]

[0470]

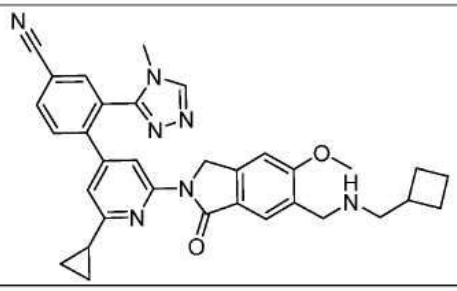
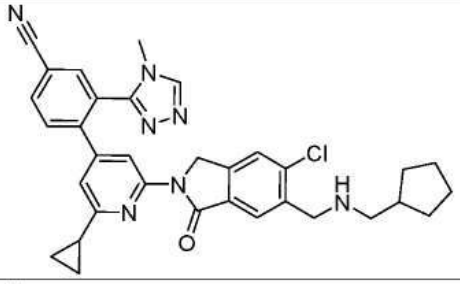
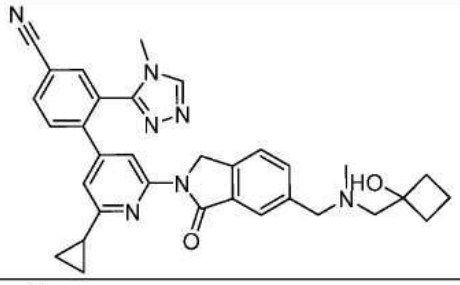
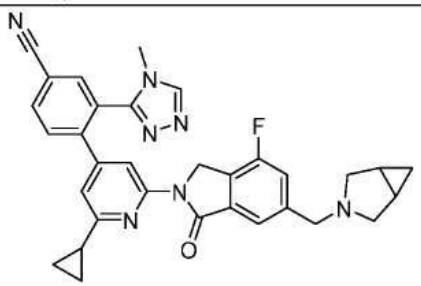
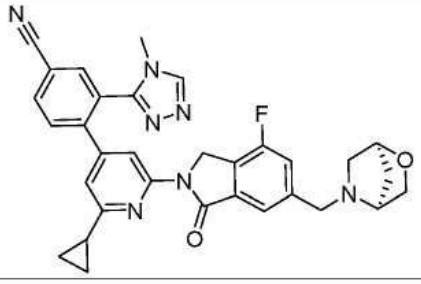
304	AJP-7	
305	AJY-1	
306	AKA-1	
307	AKB-1	
308	AKC-2	

309	AKD-2	
310	AJZ-1	
311	AKE-2	
312	AKF-2	
313	AKG-1	

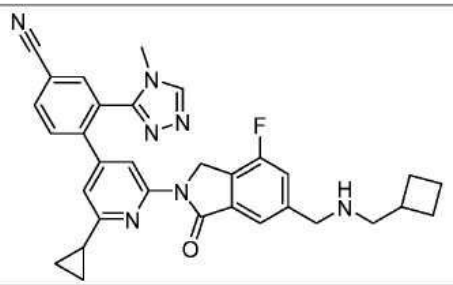
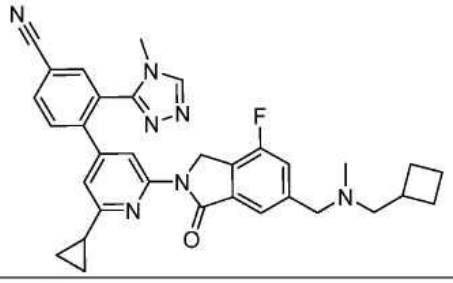
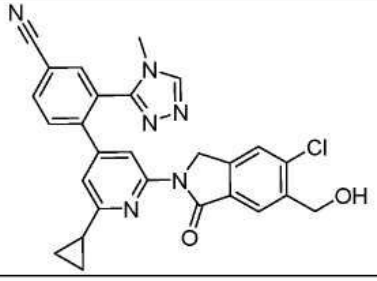
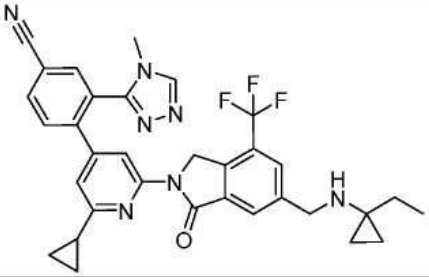
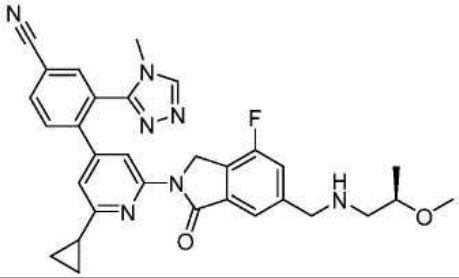
[0471]

314	ANT-1	
315	AKH-1	
316	AKI-1	
317	AKJ-1	
318	AKK-1	

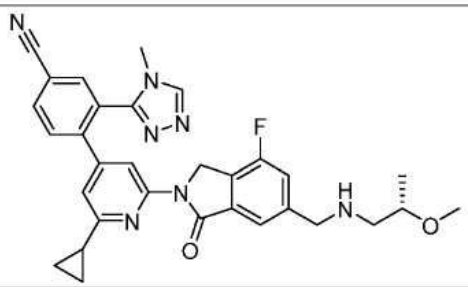
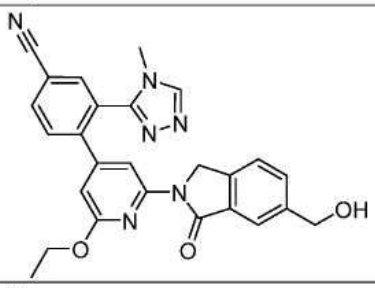
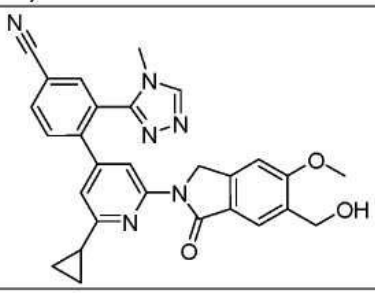
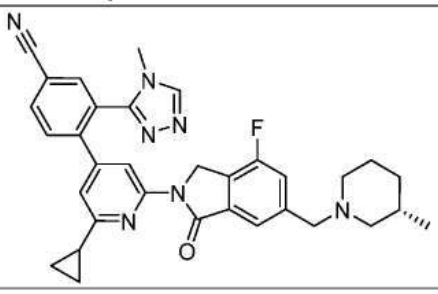
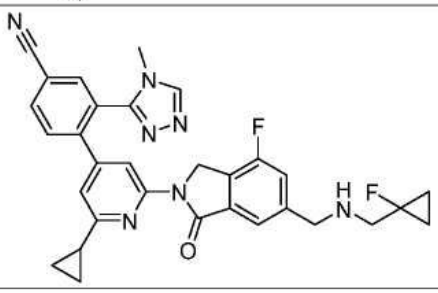
[0472]

319	AKM-2	
320	AKO-2	
321	AKP-1	
322	AKQ-2	
323	AKR-3	

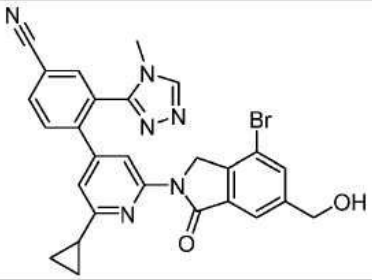
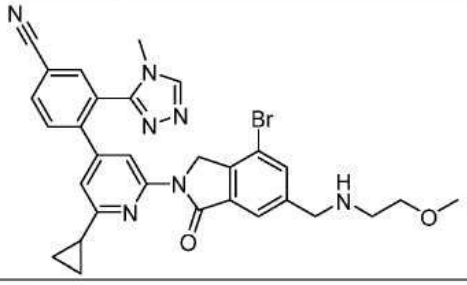
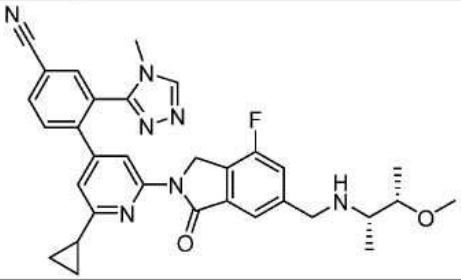
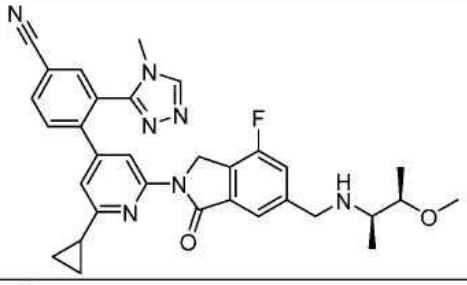
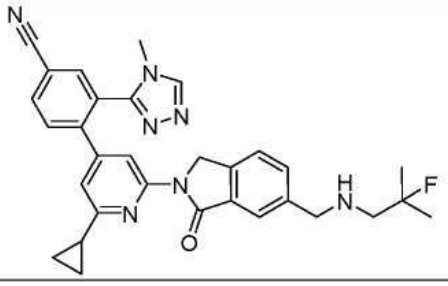
[0473]

324	AKS-1	
325	AKT-1	
326	AKN-12	
327	AKU-2	
328	AKV-1	

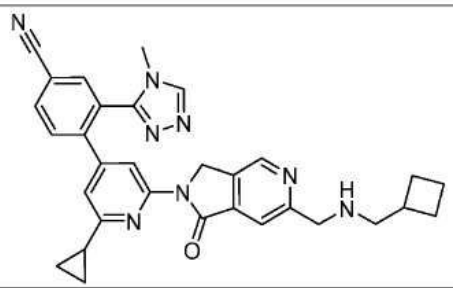
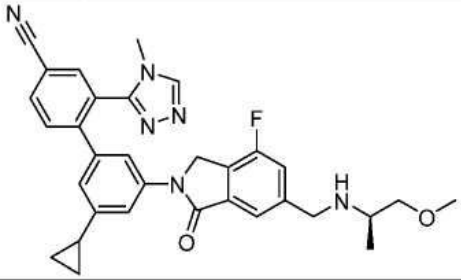
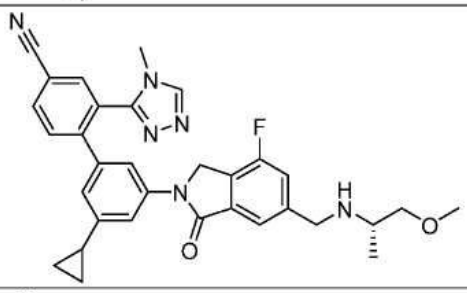
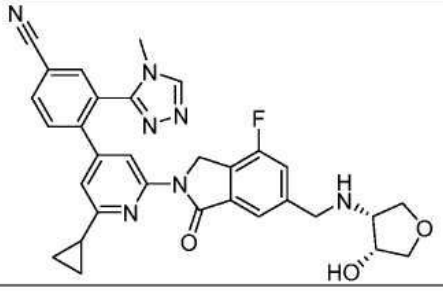
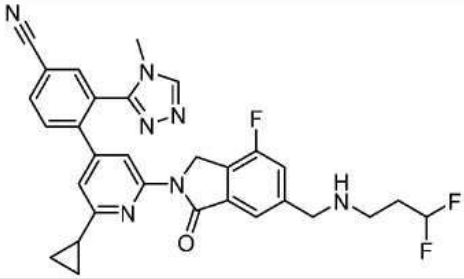
[0474]

329	AKW-1	
330	AKX-1	
331	AKL-2	
332	AKY-1	
333	AKZ-2	

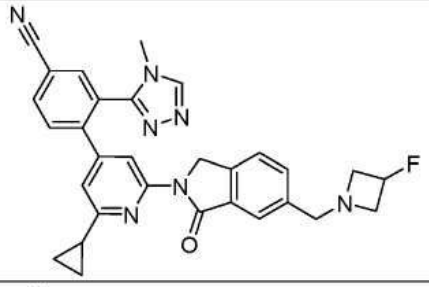
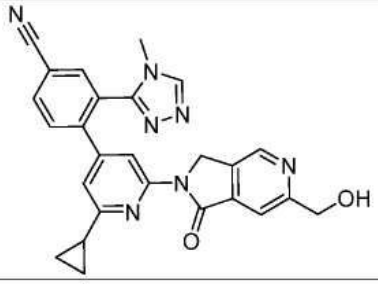
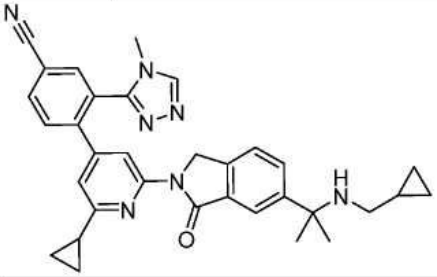
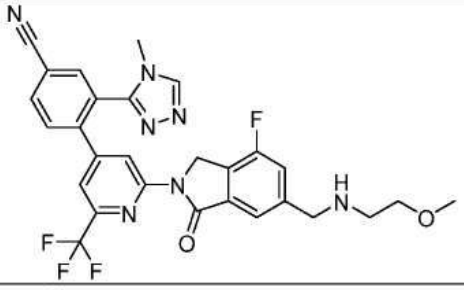
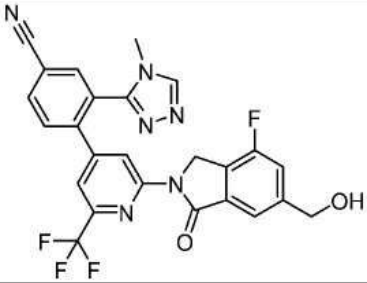
[0475]

334	ALA-5	
335	ALB-2	
336	AMD-2	
337	ALC-2	
338	ALD-2	

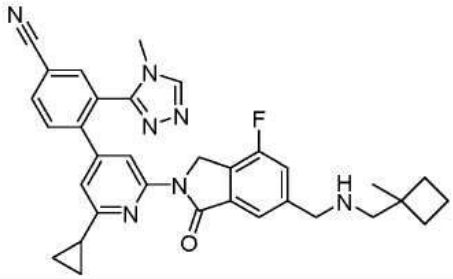
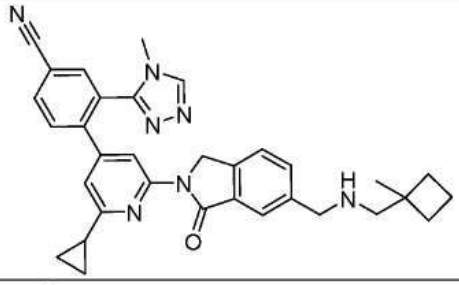
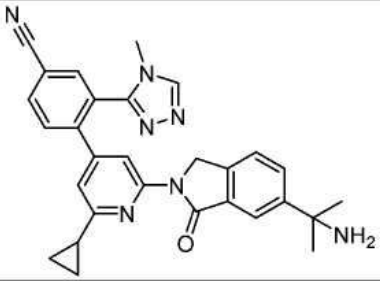
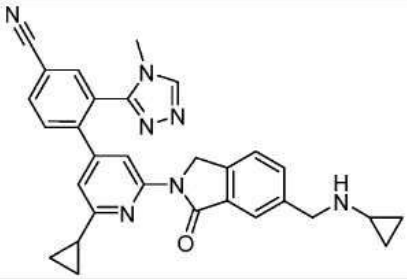
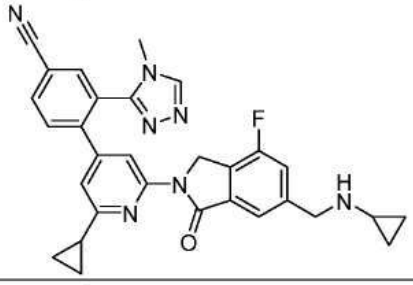
[0476]

339	ALF-2	
340	ALG-3	
341	ALH-1	
342	ALI-2	
343	AME-2	

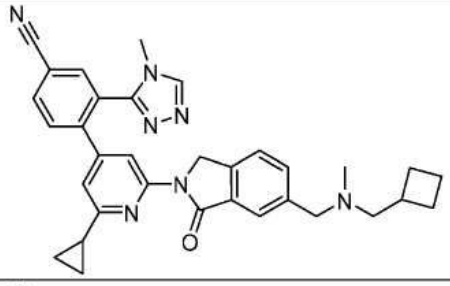
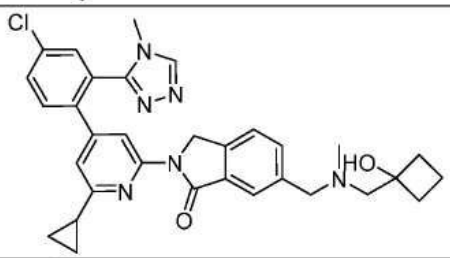
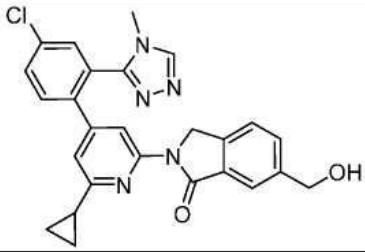
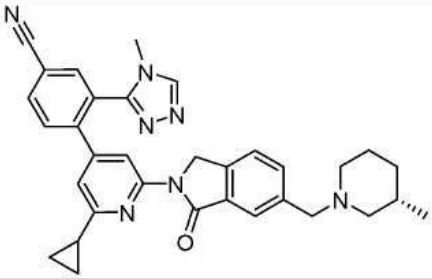
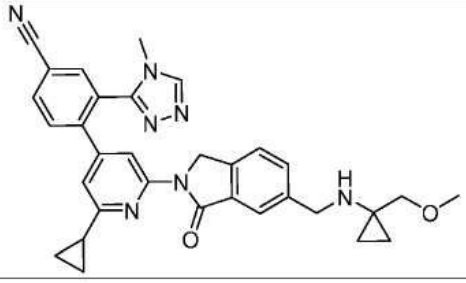
[0477]

344	ALJ-1	
345	ALE-7	
346	ALL-2	
347	ALN-2	
348	ALM-3	

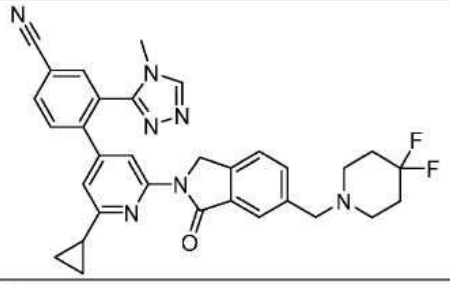
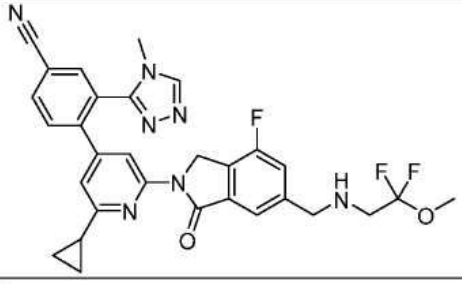
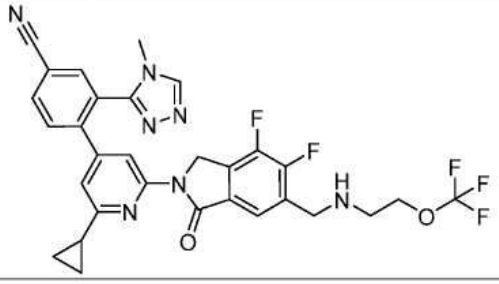
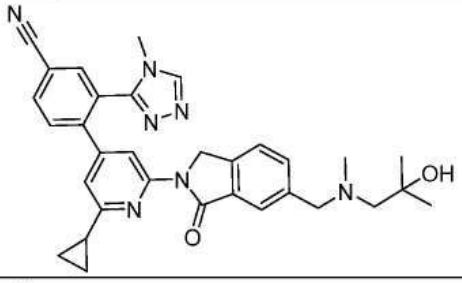
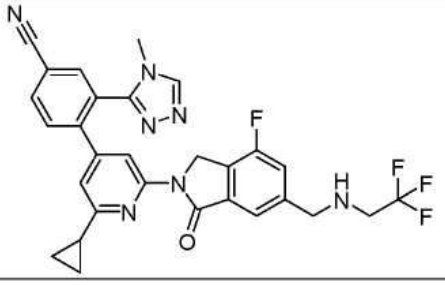
[0478]

349	ALO-2	
350	ALP-1	
351	ALK-9	
352	ALQ-2	
353	ALR-1	

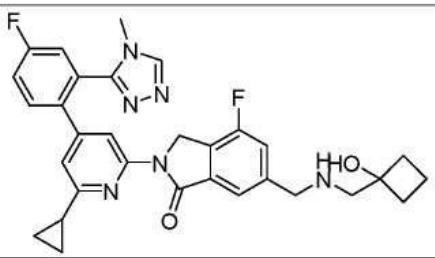
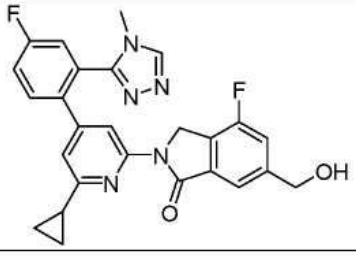
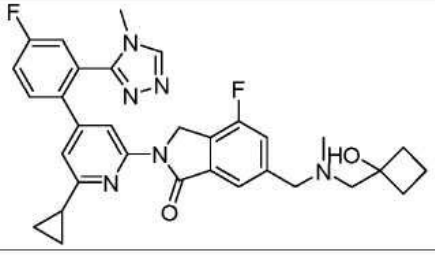
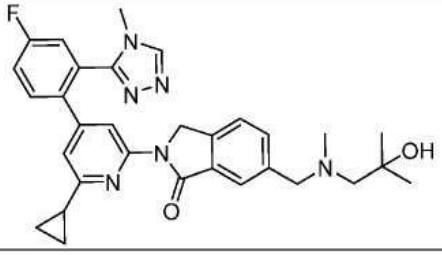
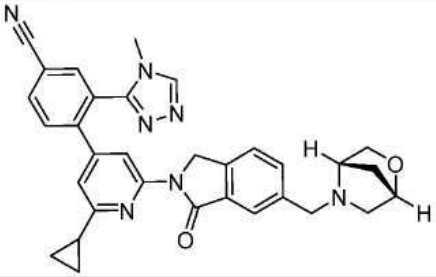
[0479]

354	AMF-1	
355	AMG-1	
356	AIU-1	
357	ALS-1	
358	ALT-2	

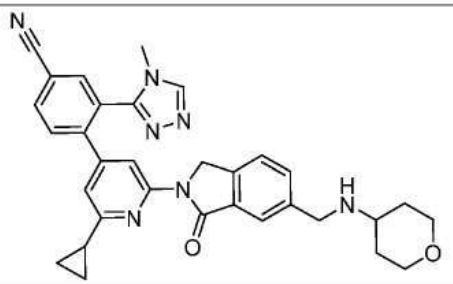
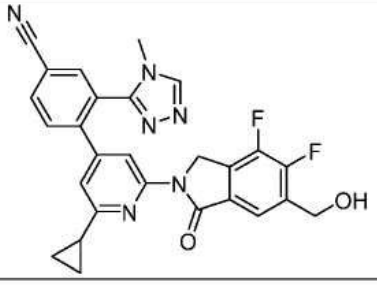
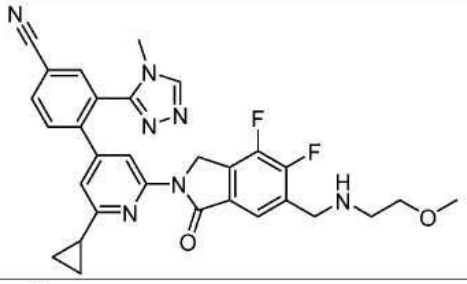
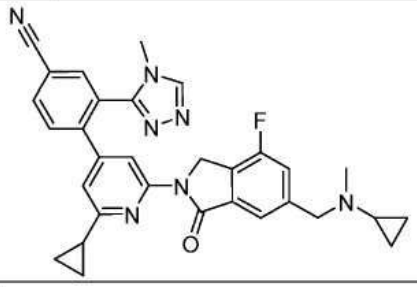
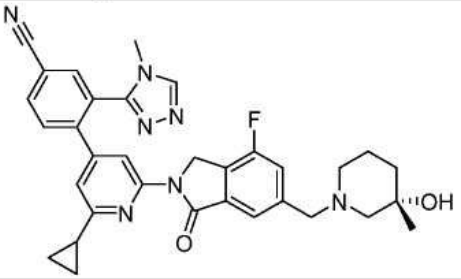
[0480]

359	ALU-2	
360	ALV-4	
361	ALY-2	
362	AMH-1	
363	ALW-1	

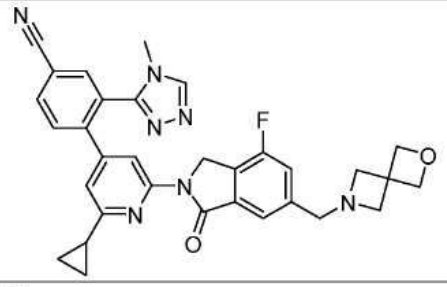
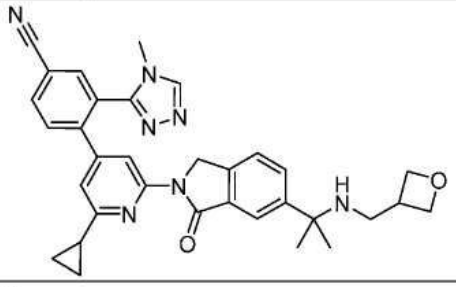
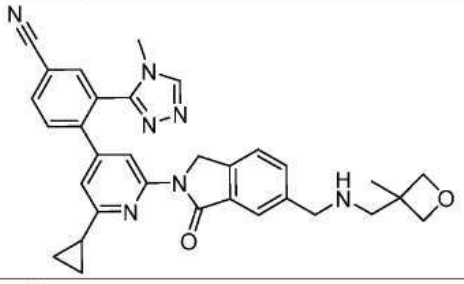
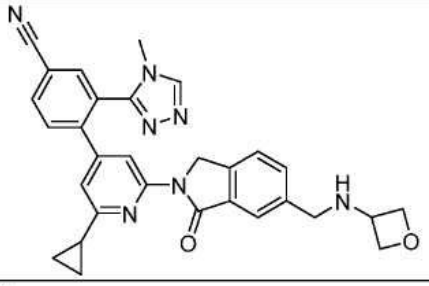
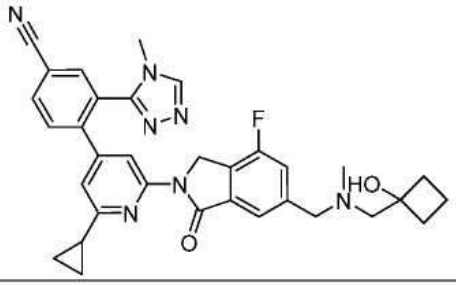
[0481]

364	AMJ-1	
365	AMI-1	
366	AML-1	
367	AMM-1	
368	AMN-1	

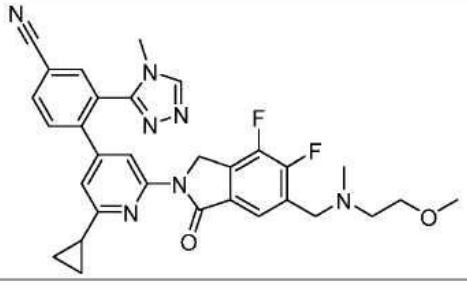
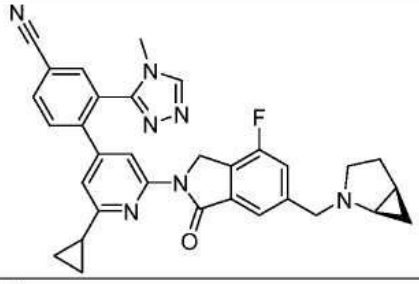
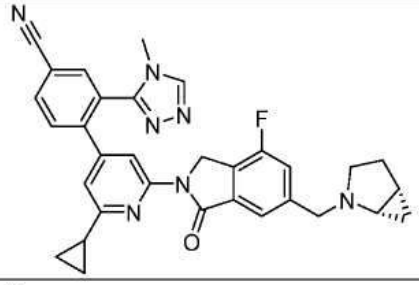
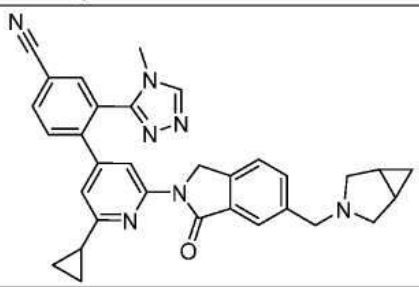
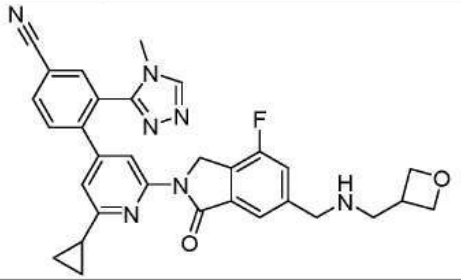
[0482]

369	AMO-2	
370	ALX-9	
371	AMP-1	
372	AMQ-2	
373	AMR-2	

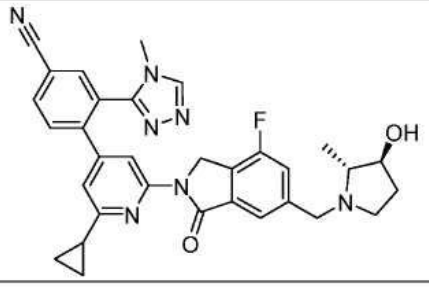
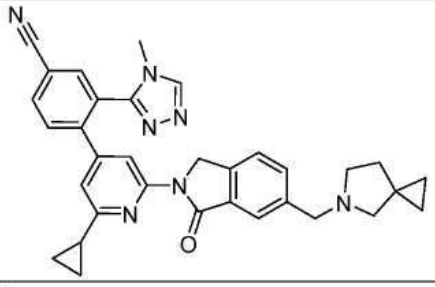
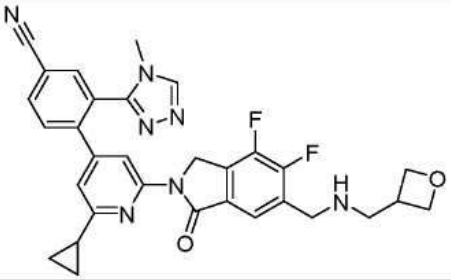
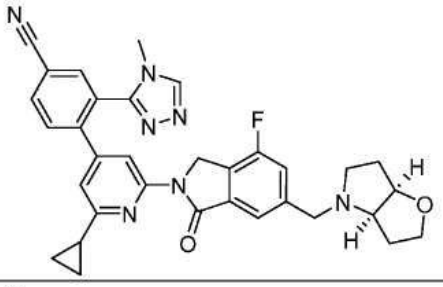
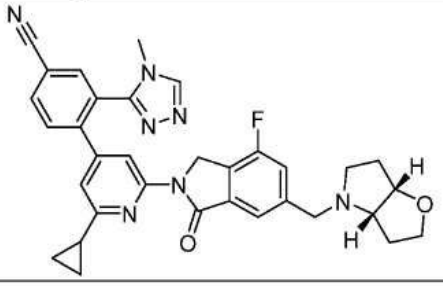
[0483]

374	AMS-2	
375	AMT-2	
376	AMU-2	
377	AMV-2	
378	AMW-2	

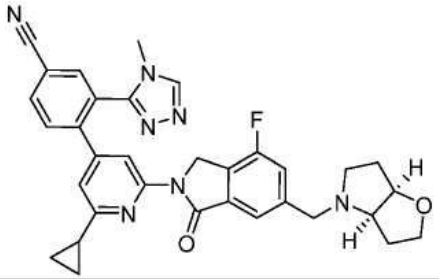
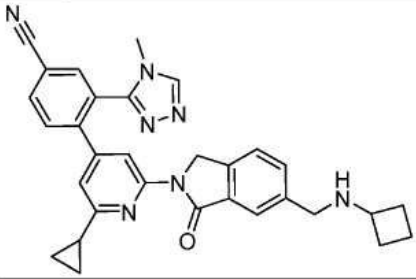
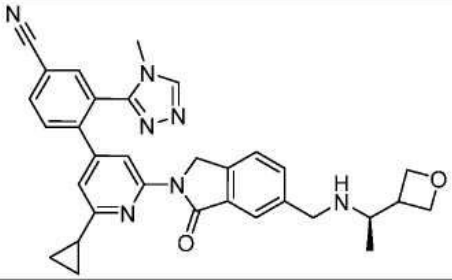
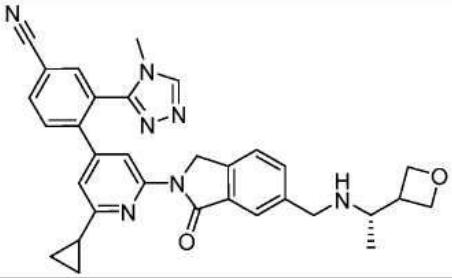
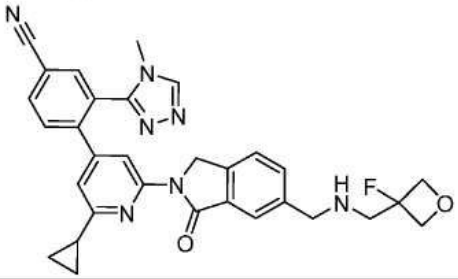
[0484]

379	AMZ-3	
380	AMX-3	
381	AMY-1	
382	ANA-1	
383	ANB-1	

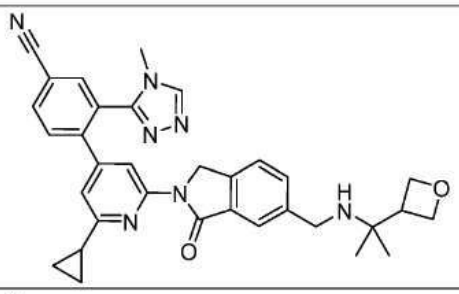
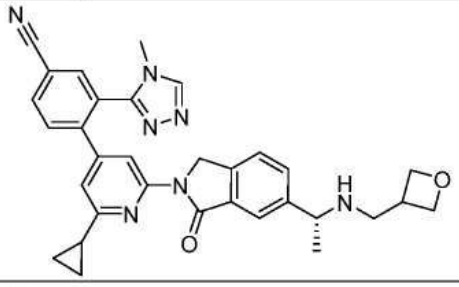
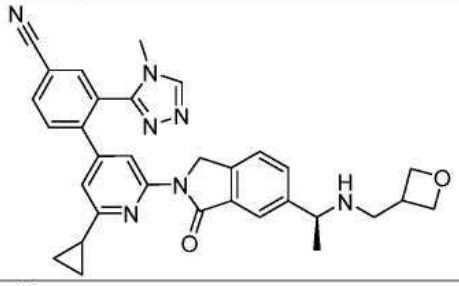
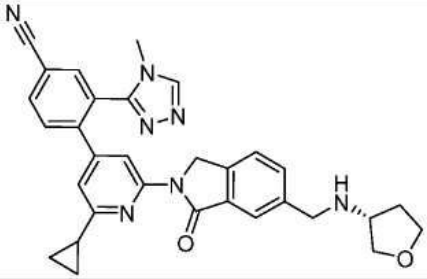
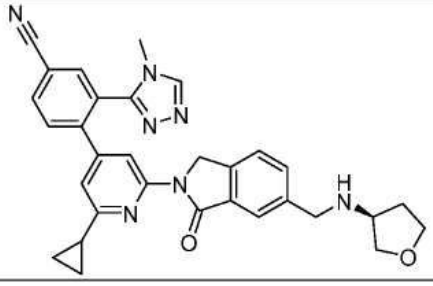
[0485]

384	ANC-2	
385	AND-1	
386	ANE-1	
387	ANF-11	
388	ANG-1	

[0486]

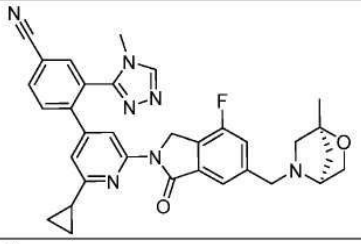
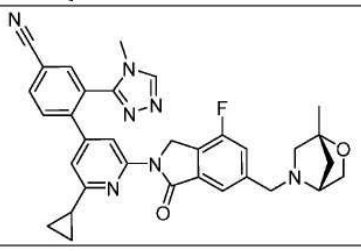
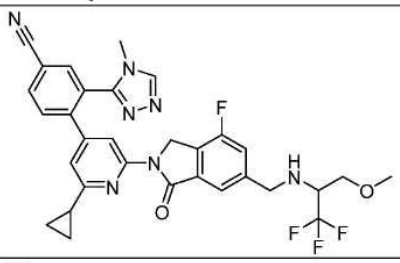
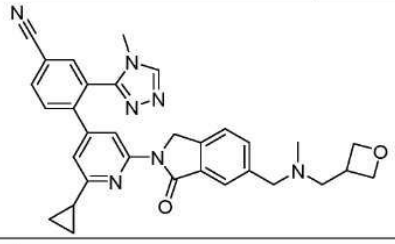
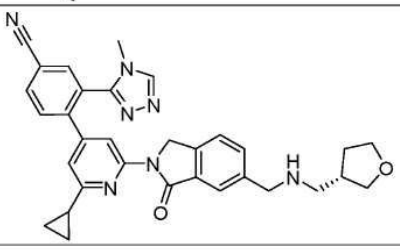
389	ANH-1	
390	ANI-2	
391	ANJ-2	
392	ANK-2	
393	ANL-2	

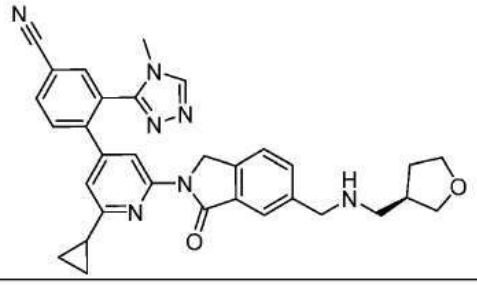
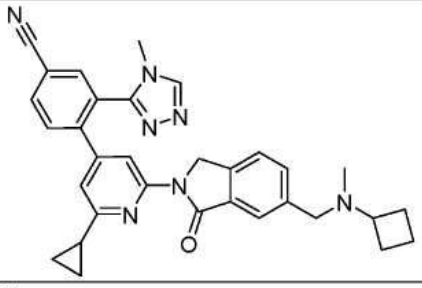
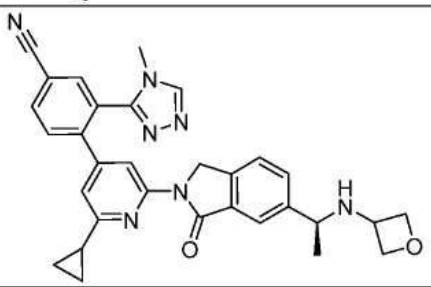
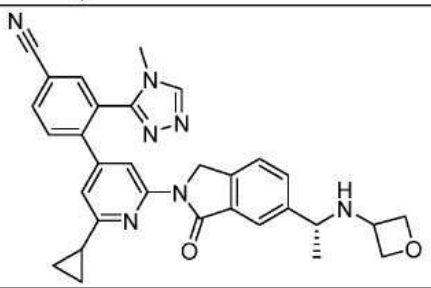
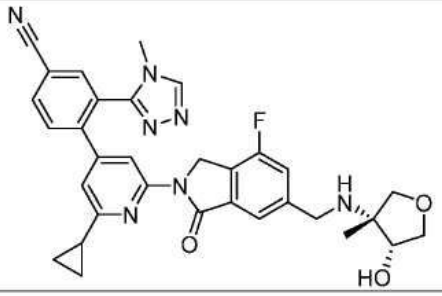
[0487]

394	ANM-2	
395	ANN-2	
396	ANO-1	
397	ANP-2	
398	ANQ-2	

[0488]

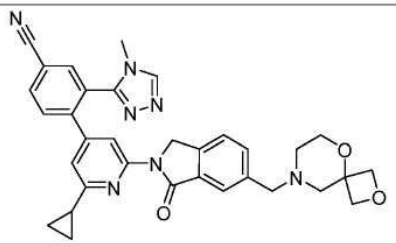
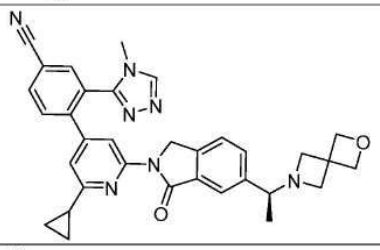
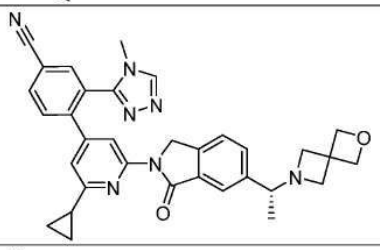
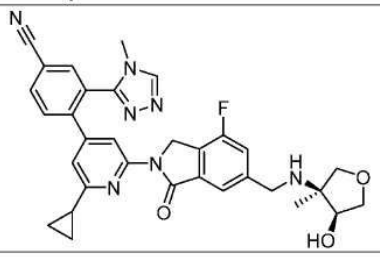
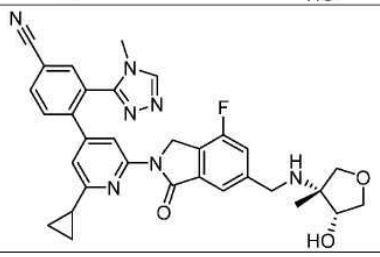
[0489]

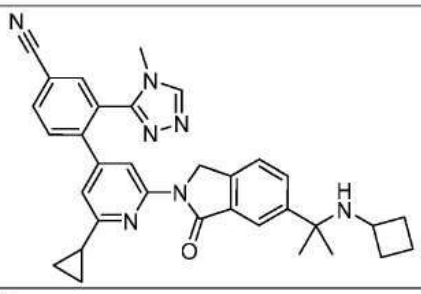
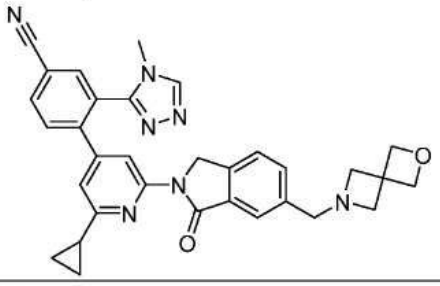
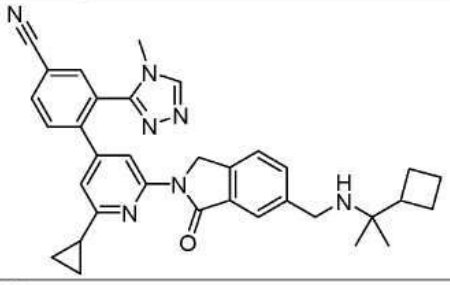
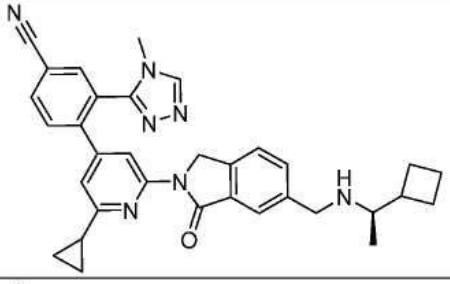
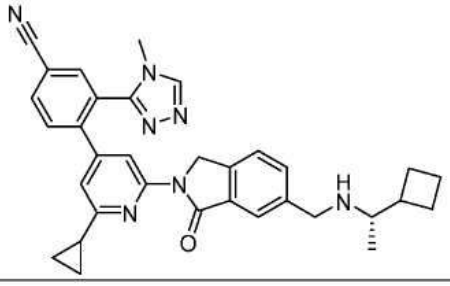
399	ANU-3	
400	ANV-1	
401	ANW-3	
402	ANX-2	
403	ANY-2	

404	ANZ-2	
405	AOA-1	
406	AOB-2	
407	AOC-2	
408	AOF-9	

[0490]

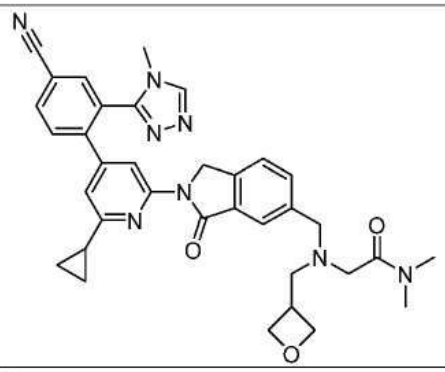
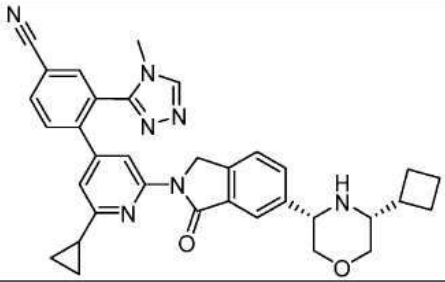
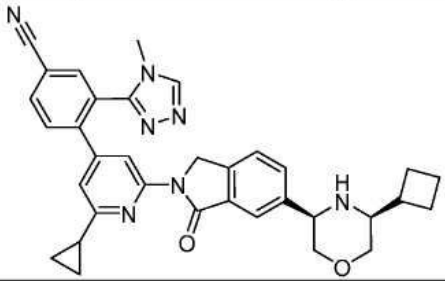
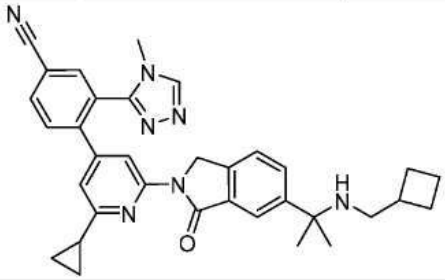
[0491]

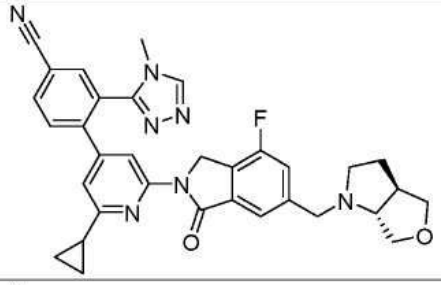
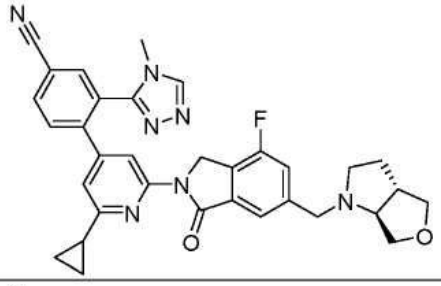
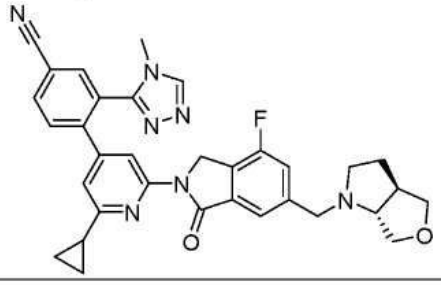
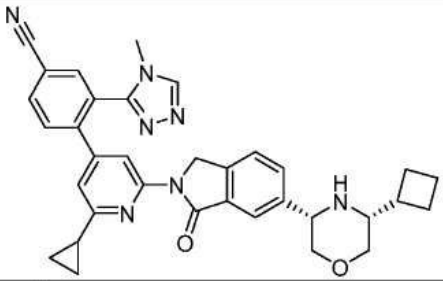
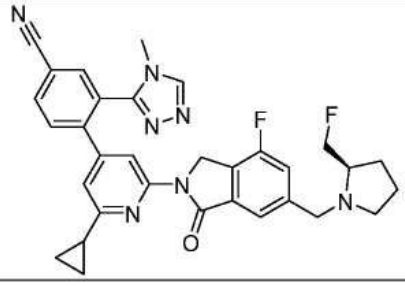
409	AOO-2	
410	AOD-2	
411	AOE-1	
412	AOG-1	
413	AOH-1	

414	AOI-1	
415	AOL-1	
416	AOM-2	
417	AOJ-2	
418	AOK-2	

[0492]

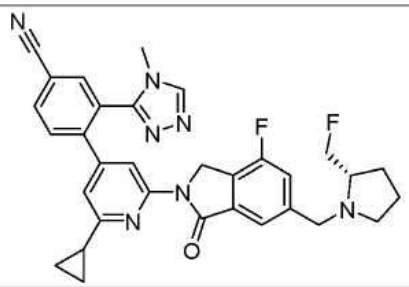
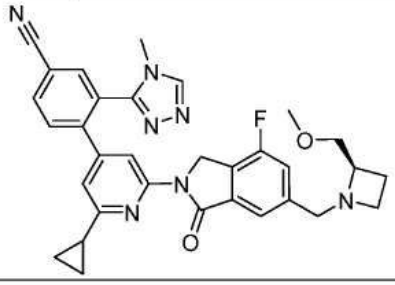
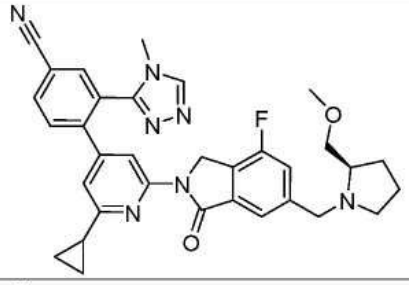
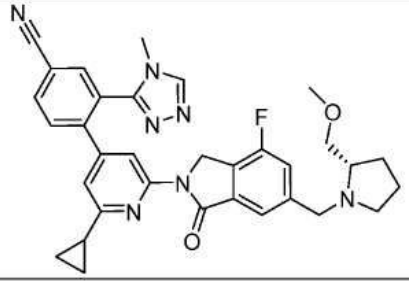
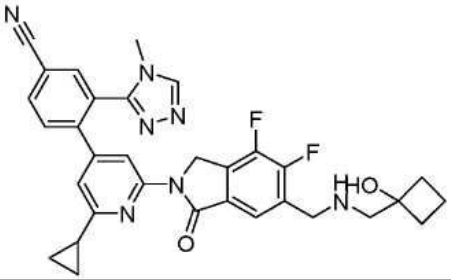
[0493]

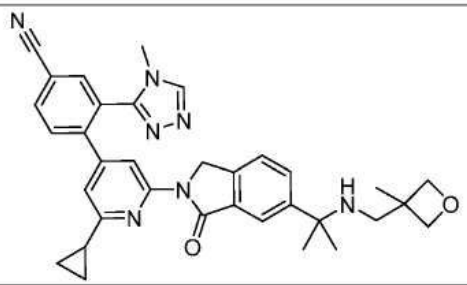
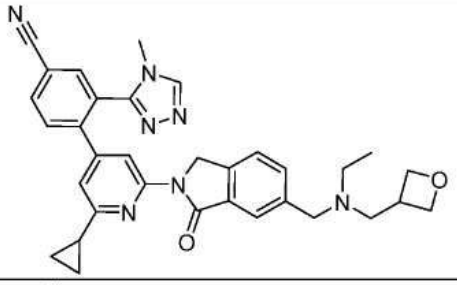
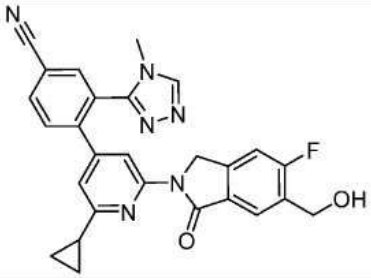
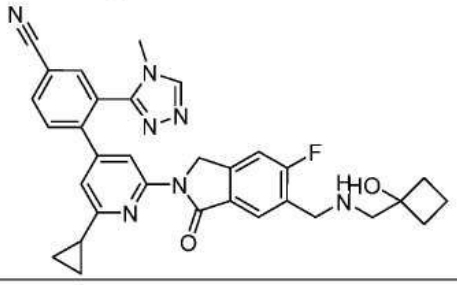
419	AON-2	
420	AOR-1	
421	AOQ-1	
422	AOS-2	

423	AOT-2	
424	AOU-1	
425	AOV-1	
426	AOP-4	
427	AOZ-2	

[0494]

[0495]

428	APA-2	
429	AOW-2	
430	APB-2	
431	AOY-2	
432	AOX-1	

433	AOX-2	
434	AOX-3	
435	AOX-4	
436	AOX-5	

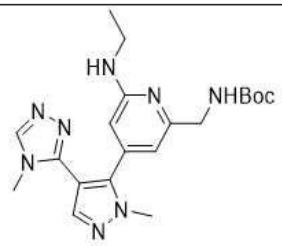
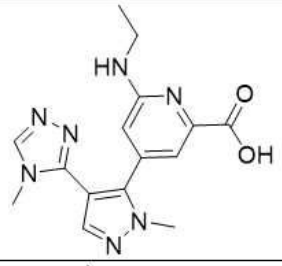
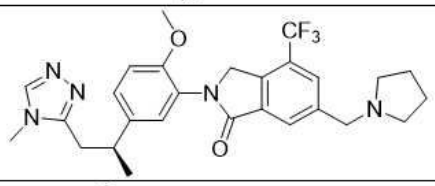
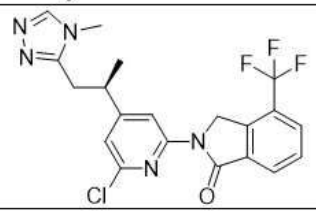
[0496]

[0497] 일부 실시예에서, 본 발명은 상기 **표 1**에 제시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 일부 실시예에서, 본 발명은 상기 **표 1**에 제시된 화합물을 제공한다.

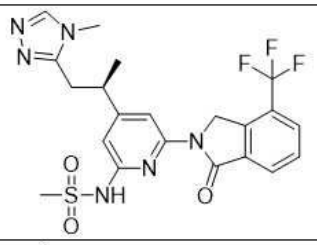
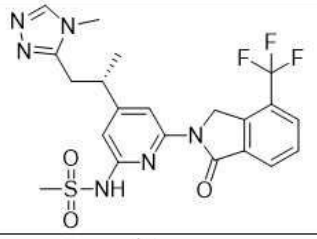
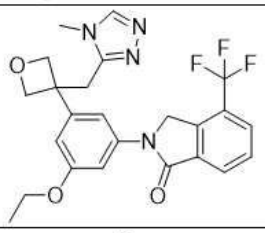
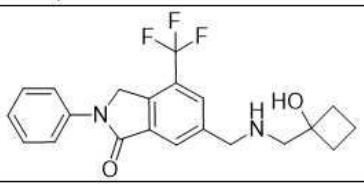
[0498] 일부 실시예에서, 본 발명은 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 또는 희석제와 함께, 본원에 개시된 화합물(본원의 실시예에서 단독으로 및 조합하여 설명됨), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 본 발명은 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 또는 희석제와 함께, 전술한 바와 같은 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 실시예에서, 본 발명은 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 또는 희석제와 함께, 전술한 바와 같은 식 I의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 실시예에서, 본 발명은 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 또는 희석제와 함께, 상기 **표 1**에 제시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 실시예에서, 본 발명은 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 또는 희석제와 함께, 상기 **표 1**에 제시된 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0499] 본 발명의 예시적인 화합물은 아래 **표 2**에 제시되어 있다.

[0500] 표 2. 선택된 화합물

화합물 #	화합물 ID	구조
437	ABV-1	
438	ABQ-1	
439	F-9	
440	AHJ-11	

[0501]

화합물 #	화합물 ID	구조
441	AHK-1	
442	AHL-8	
443	AHM-12	
444	AX-3	

[0502]

[0503] 일부 실시예에서, 본 발명은 전술한 바와 같은 식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 바와 같은 식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 의약으로서 사용하기 위한 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0504] 일부 실시예에서, 본 발명은 또한 본원에서 설명되는 바와 같은 Cbl-b를 억제하기 위한 방법 및/또는 본원에서 설명되는 바와 같은 Cbl-b-의존성 장애를 치료하기 위한 방법에 사용하기 위한, 본원에서 설명되는 화합물(예컨대 식 I의 화합물), 또는 본원에서 설명되는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 실시예에서, 본 발명은 또한 본원에서 설명되는 바와 같은 Cbl-b를 억제하는 방법에 사용하기 위한, 본원에서 설명되는 화합물(예컨대 식 I의 화합물), 또는 본원에서 설명되는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 실시예에서, 본 발명은 또한 본원에서 설명되는 바와 같은 Cbl-b-의존성 장애를 치료하기 위한 방법에 사용하기 위한, 본원에서 설명되는 화합물(예컨대 식 I의 화합물), 또는 본원에서 설명되는 약학적 조성물을 제공한다.

[0505] 일부 실시예에서, 본 발명은 또한 본원에서 설명되는 바와 같은 Cbl-b를 조절하는 방법 및/또는 본원에서 설명되는 바와 같은 Cbl-b-의존성 장애를 치료하기 위한 방법에 사용하기 위한, 본원에서 설명되는 화합물(예컨대 식 I의 화합물), 또는 본원에서 설명되는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 실시예에서, 본 발명은 또한 본원에서 설명되는 바와 같은 Cbl-b를 조절하는 방법에 사용하기 위한, 본원에서 설명되는 화합물(예컨대 식 I의 화합물), 또는 본원에서 설명되는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 실시예에서, 본 발명은 또한 본원에서 설명되는 바와 같은 Cbl-b-의존성 장애를 치료하기 위한 방법에 사용하기 위한, 본원에서 설명되는 화합물(예컨대 식 I의 화합물), 또는 본원에서 설명되는 약학적 조성물을 제공한다.

[0506] ***4. 본 화합물을 제공하는 일반적인 방법***

[0507] 본 발명의 화합물은 일반적으로 유사한 화합물에 대해 당해 분야의 숙련자에게 공지된 합성 및/또는 반합성 방법에 의해, 그리고 본원의 예시들에 상세히 설명되는 방법에 의해 제조되거나 단리될 수 있다.

[0508] ***5. 용도, 제형 및 투여***

[0509] ***약학적으로 허용 가능한 조성물***

[0510] 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 소정의 실시예에서, 본 발명의 조성물 중 화합물의 양은 생물 시료 또는 환자에서 Cbl-b 또는 이의 돌연변이를 측정 가능하게 억제하는 데 효과적인 양이다. 소정의 실시예에서, 본 발명의 조성물은 이러한 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여되도록 제형화된다. 일부 실시예에서, 본 발명의 조성물은 환자에게 경구 투여되도록 제형화된다.

[0511] 본원에서 사용되는 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 및 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

[0512] 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 또는 비히클"은 제형화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비독성 담체, 보조제, 또는 비히클을 지칭한다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제 또는 비히클은 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 이온 교환기, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예컨대 인산염, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 고분자, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방.

[0513] "약학적으로 허용 가능한 유도체"는 수용자에게 투여 시, 본 발명의 화합물 또는 이의 억제 활성 대사산물 또는 잔기를 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 무독성 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 다른 유도체를 의미한다.

[0514] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "이의 활성 대사산물 또는 잔기"는 이의 대사산물 또는 잔기가 또한 Cbl-b의 억제자, 또는 이의 돌연변이체임을 의미한다.

[0515] 본원에 개시된 주제는 본 발명의 화합물의 전구약물, 대사산물, 유도체, 및 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 대사산물은 본 발명의 화합물을 그의 대사 산물을 수득하기에 충분한 기간 동안 포유동물과 접촉시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 생산된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물이 염기인 경우, 원하는 약학적으로 허용 가능한 염은 당해 분야에서 이용 가능한 임의의 적절한 방법, 예를 들어, 유리 염기를 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 메탄술폰산, 인산 등으로 처리하는 것, 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딜산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파 하이드록시산, 예컨대 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족 산, 예컨대 벤조산 또는 신남산, 술폰산, 예컨대 p-톨루엔술폰산 또는 에탄술폰산, 또는 등으로 처리하는 것에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물이 산인 경우, 원하는 약학적으로 허용 가능한 염은 임의의 적절한 방법, 예를 들어 무기 또는 유기 염기성, 예컨대 아민(일차, 이차 또는 삼차), 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 등으로 유리 산을 처리하는 것에 의해 제조될 수 있다. 적절한 염의 예시적인 예는 글리신 및 아르기닌과 같은 아미노산, 암모니아, 일차, 이차 및 삼차 아민, 및 환형 아민, 예컨대 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진으로부터 유래된 유기 염, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유래된 무기 염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0516] 본 발명의 화합물은 생체 내에서 대사될 수 있는 모이어티를 갖는 화합물을 포함하는 "전구약물"의 형태일 수 있다. 일반적으로, 전구약물은 생체 내에서 에스테라아제에 의해 또는 다른 메커니즘에 의해 활성 약물로 대사된다. 전구약물 및 이의 용도의 예는 당해 분야에 주지되어 있다(예를 들어, Berge 등 (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19 참조). 전구약물은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안, 또는 정제된 화합물을 유리산 형태로 또는 히드록실을 적절한 에스테르화제와 별도로 반응시킴으로써 인시츄로 제조될 수 있다. 히드록실기는 카르복실산으로 처리함으로써 에스테르로 변환될 수 있다. 전구약물 모이어티의 예는 치환 및 미치환된, 분지형 또는 비분지형 저급 알킬 에스테르 모이어티, (예: 프로피온산 에스테르), 저급 알케닐 에스테르, 디-저급 알킬-아미노 저급-알킬 에스테르(예를 들어, 디메틸아미노에틸 에스테르), 아실아미노 저급 알킬 에스테르(예를 들어, 아세틸옥시메틸 에스테르), 아실옥시 저급 알킬 에스테르(예를 들어, 피발로일옥시메틸 에스테르), 아릴 에스테르(페닐 에스테르), 아릴-저급 알킬 에스테르(예를 들어, 벤질 에스테르), 치환된 (예를 들어, 메틸, 할로, 또는 메톡시 치환기에 의함) 아릴 및 아릴-저급 알킬 에스테르, 아미드, 저급-알킬 아미드, 디-저급 알킬 아미드, 및 하이드록시 아미드를 포함한다. 생체 내에서 다른 메커니즘을 통해 활성 형태로 전환되는 전구약물도 포함된다. 측면에서, 본 발명의 화합물은 본원의 식 중 어느 하나의 전구약물이다.

[0517] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구, 흡입 분무에 의해, 국소, 직장, 비강, 구강, 질 또는 이식된 저장조를 통해 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 경막내,

간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기법을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 복강내 또는 정맥내 투여된다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사식 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당해 분야에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사식 제제는 또한, 무독성 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중 멸균 주사식 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균된 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다.

[0518] 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세라이드를 포함하는 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체와 같은 지방산은, 특히 폴리옥시에틸화 버전에서, 올리브 오일 또는 피마자 오일과 같은 천연 약학적으로 허용 가능한 오일과 같이, 주사제의 제조에 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예컨대 유화액 및 현탁액을 포함하는 약학적으로 허용 가능한 투여 형태의 제형에 일반적으로 사용되는 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 고체, 액체, 또는 다른 투여 형태의 제조에 일반적으로 사용되는, Tweens, Spans 및 다른 유화제 또는 생체이용률 강화제와 같은, 일반적으로 사용되는 다른 계면활성제가 또한 제형의 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0519] 주사 가능한 제형은, 예를 들어 박테리아 보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사 가능한 배지에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고형 조성물의 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.

[0520] 본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 느리게 하는 것이 종종 바람직하다. 이는 낮은 수용성을 갖는 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 그런 다음, 화합물의 흡수 속도는 용해 속도에 따라 달라지며, 이는 결국 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여된 화합물 형태의 흡수 지연은 오일 비히클에 화합물을 용해시키거나 현탁시킴으로써 달성된다. 주사 가능한 데포 형태는 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해성 고분자에서 화합물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물 대 고분자의 비율 및 사용되는 특정 고분자의 성질에 따라, 화합물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 고분자의 예는 폴리(오토에스테르) 및 폴리(무수물)를 포함한다. 데포 주사식 제형은 또한 신체 조직과 양립 가능한 리포좀 또는 마이크로에멀젼에 화합물을 포획함으로써 제조된다.

[0521] 대안적으로, 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 직장 또는 질 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들은 실온에서 고체이지만 직장 온도에서 액체인 적절한 비자극성 부형제와 제제를 혼합함으로써 제조될 수 있고, 따라서 직장 내에서 용융되어 약물을 방출할 것이다. 이러한 재료는 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0522] 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 또한 국소 투여될 수 있으며, 특히 치료 표적이 눈, 피부, 또는 하부 장관의 질환을 포함하여 국소 도포에 의해 쉽게 접근 가능한 영역 또는 기관을 포함할 때 투여될 수 있다. 적절한 국소 제형은 이들 영역 또는 기관 각각에 대해 쉽게 제조된다.

[0523] 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌제 제형(상기 참조) 또는 적절한 관장 제형으로 실시될 수 있다. 국소 경피 패치가 또한 사용될 수도 있다.

[0524] 국소 적용을 위해, 제공된 약학적으로 허용 가능한 조성물은 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적절한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 광유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 대안적으로, 제공된 약학적으로 허용 가능한 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적절한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0525] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건 하에서 약학적으로 허용 가능한 담체 및 필요에 따라 임의의 필요한 보존제 또는 완충액과 혼합된다. 안과 제형, 점이제, 및 점안액은 또한 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 고려된다. 또한, 본 발명은 경피 패치의 사용을 고려하며, 이는 화합물의 신체로의 제어된 전달을 제공하는 부가적인 이점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 화합물을 적절한 매질에 용해시키거나 분배함으로써

이루어질 수 있다. 흡수 강화제는 또한 피부를 가로지르는 화합물의 플럭스를 증가시키는 데 사용될 수 있다. 속도는 속도 제어 멤브레인을 제공하거나 고분자 매트릭스 또는 겔에 화합물을 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

[0526] 안과 용도를 위해, 제공된 약학적으로 허용 가능한 조성물은 등장성 pH 조절 멸균 식염수 중 미분화된 현탁액으로서 제형화되거나, 바람직하게는, 벤질알코늄 염화물과 같은 보존제와 함께 또는 없이 등장성 pH 조절 멸균 식염수 중의 용액으로서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 안과 용도를 위해, 약학적으로 허용 가능한 조성물은 바셀린과 같은 연고로 제형화될 수 있다.

[0527] 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수도 있다. 이러한 조성물은 약학적 제형의 당해 분야에 주지된 기술에 따라 제조되고, 생체이용률을 향상시키기 위해 벤질 알코올 또는 다른 적절한 보존제, 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 종래의 가용화제 또는 분산제를 사용하여 식염수 중 용액으로서 제조될 수 있다.

[0528] 가장 바람직하게는, 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 이러한 제형은 음식과 함께 또는 음식 없이 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 음식 없이 투여된다. 다른 실시예에서, 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 음식과 함께 투여된다.

[0529] 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 경구로 허용 가능한 투여 형태로 경구 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우, 일반적으로 사용되는 담체는 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 스테아린산마그네슘과 같은 윤활제도 일반적으로 첨가된다. 캡슐 형태로 경구 투여하기 위해, 유용한 희석제는 락토오스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액이 경구 사용에 필요한 경우, 활성 성분을 유화제 및 현탁제와 조합한다. 원하는 경우, 소정의 감미제, 향미제 또는 착색제가 첨가될 수도 있다.

[0530] 경구 투여용 고형 투여 형태는 캡슐, 정제, 알약, 분말, 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성, 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체, 예컨대 구연산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 필러 또는 연장제, 예컨대 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및 규산, b) 결합제, 예컨대, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 알긴산염, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로오스, 및 아카시아, c) 습윤제, 예컨대 글리세롤, d) 붕해제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 탄산나트륨, e) 용액 지연제, 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예컨대 4차 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예컨대 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예컨대 탈크, 스테아린산칼슘, 스테아린산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴 황산 나트륨, 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 투여 형태는 완충제를 포함할 수도 있다.

[0531] 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토오스 또는 밀크 슈가뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 이러한 부형제를 사용하는 연질 및 경질 충진 젤라틴 캡슐에서 필러로서 사용될 수 있다. 정제, 드래지, 캡슐, 알약, 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 쉘, 예컨대 장용 코팅 및 약학적 제형화 분야에 잘 알려진 다른 코팅으로 제조될 수 있다. 이들은 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있고, 또한 활성 성분(들)만을 방출하거나, 장관의 특정 부분에서, 선택적으로, 지연된 방식으로 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예는 고분자 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고형 조성물은 또한 락토오스 또는 밀크 슈가뿐만 아니라 고분자량 폴렌 글리콜 등과 같은 이러한 부형제를 사용하는 연질 및 경질 충진 젤라틴 캡슐의 충전제로서 사용될 수 있다.

[0532] 활성 화합물은 또한 전술한 바와 같은 하나 이상의 부형제와 마이크로 캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 드래지, 캡슐, 알약, 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 쉘, 예컨대 장용 코팅, 방출 제어 코팅, 및 약학적 제형화 분야에 잘 알려진 다른 코팅으로 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 수크로오스, 락토오스 또는 전분과 같은 적어도 하나의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는 또한, 정상적인 관행과 마찬가지로, 불활성 희석제 이외의 추가 물질, 예를 들어, 정제화 윤활제 및 스테아린산마그네슘 및 미정질 셀룰로오스와 같은 다른 정제화 보조제를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 투여 형태는 완충제를 포함할 수도 있다. 이들은 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있고, 또한 활성 성분(들)만을 방출하거나, 장관의 특정 부분에서, 선택적으로, 지연된 방식으로 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예는 고분자 물질 및 왁스를 포함한다.

[0533] 경구 투여용 액체 투여 형태는 약학적으로 허용 가능한 유화액, 마이크로유화액, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서

를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 활성 화합물 이외에, 액체 투여 형태는 당해 분야에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대 예를 들어, 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히 면실, 땅콩, 옥수수, 세균, 올리브, 피마자, 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸루릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제 및 향료제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0534] 단일 투여 형태로 조성물을 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본 발명의 화합물의 양은 치료된 숙주, 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 제공된 조성물은 0.01 내지 100 mg/kg, 0.01 내지 50 mg/kg, 또는 1 내지 25 mg/kg의 체중/일의 화합물의 투여량이 이들 조성물을 투여받는 환자에게 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.

[0535] 또한, 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 요법은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별, 식단, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합, 및 치료 의사의 판단 및 치료 중인 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것임을 이해해야 한다. 조성물 중 본 발명의 화합물의 양은 또한 조성물 중의 특정 화합물에 따라 달라질 것이다.

[0536] 본 발명의 화합물은 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제형화되는 것이 바람직하다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 표현 "투여 단위 형태"는 치료될 환자에게 적절한 제제의 물리적으로 분리된 단위를 지칭한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 일일 사용은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 담당 의사에 의해 결정될 것임을 이해할 것이다.

[0537] ***화합물 및 약학적으로 허용 가능한 조성물의 용도***

[0538] 본원에서 설명되는 화합물 및 조성물은 일반적으로 하나 이상의 효소 중 E3 리가아제 활성의 억제에 유용하다. 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물 및 방법에 의해 억제된 E3 리가아제는 Cbl-b이다.

[0539] 현재 개시된 화합물은 효소 Cbl-b를 억제하는 데 사용된다. 일 실시예에서, 본원에 개시된 주제는 Cbl-b를 억제하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 Cbl-b를 본 발명의 화합물 또는 본원에서 설명되는 약학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0540] 현재 개시된 화합물은 Cbl-b를 억제하는 방법에 사용될 수 있다. 이러한 방법은 Cbl-b를 현재 개시된 화합물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함한다. "접촉"은 화합물이 Cbl-b에 결합하여 이를 억제할 수 있도록 화합물을 단리된 Cbl-b 효소 또는 Cbl-b를 발현하는 세포에 충분히 근접하게 하려는 것이다. 화합물은 화합물이 대상체에게 투여됨으로써 시험관 내 또는 생체 내에서 Cbl-b와 접촉될 수 있다.

[0541] 일 측면에서, 생물 시료에서 Cbl-b를 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 상기 방법은 시료를 본원에 개시된 화합물(예컨대 식 I의 화합물), 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본원에 개시된 약학적 조성물(예컨대 본원에 개시된 화합물[예컨대 식 I의 화합물] 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 조성물)과 접촉시키는 단계를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "생물 시료"는 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유동물로부터 수득된 생검된 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 눈물, 또는 다른 체액 또는 이의 추출물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0542] 본 개시는 환자에서 Cbl-b를 억제하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 본원에 개시된 화합물(예컨대 식 I의 화합물), 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본원에 개시된 약학적 조성물(예컨대 본원에 개시된 화합물[예컨대 식 I의 화합물] 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 조성물)을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0543] 현재 개시된 화합물은 선택적 Cbl-b 억제자일 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 선택적 Cbl-b 억제자는 임의의 다른 단백질(예를 들어, 다른 E3 리가아제)에 대한 억제자의 억제 효과보다 통계적으로 더 큰 양만큼 Cbl-b의 생물학적 활성을 억제한다. 이들 실시예 중 일부에서, Cbl-b에 대한 Cbl-b 억제자의 IC_{50}은 또 다른 E3 리가아제에 대한 Cbl-b 억제자의 IC_{50}의 약 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 0.1%, 0.01%, 0.001%, 또는 그 이하이다.

[0544] Cbl-b의 리가아제 활성을 측정하기 위해 당해 분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여, 시험관 내 키나아제 검정, Cbl-b의 유비퀴틴화된 표적에 특이적인 항체를 갖는 면역블롯, 또는 Cbl-b 리가아제 활성의 하류 생물학

적 효과의 측정을 포함하여, Cbl-b가 억제되었는지 여부를 결정할 수 있다.

[0545] 현재 개시된 화합물은 Cbl-b-의존성 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "Cbl-b 의존성 장애"는 병리학적 병태의 생성 또는 유지를 위해 Cbl-b 활성이 필요한 병리학적 병태이다.

[0546] 따라서, 일 측면에서, 환자에서 Cbl-b 매개 장애, 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 상기 방법은 본원에 개시된 화합물(예컨대 식 I의 화합물), 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본원에 개시된 약학적 조성물(예컨대 본원에 개시된 화합물[예컨대 식 I의 화합물] 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 조성물)을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0547] Cbl-b 효소를 억제하는 화합물 및 약학적 조성물 뿐만 아니라, 이러한 화합물 및 약학적 조성물을 사용하는 치료 방법이 본원에 제공된다. 화합물 및 조성물은 질환의 치료, 및 생체 내, 시험관 내, 또는 생체 외 세포의 치료를 위해 면역계를 조절하는 방법에 사용될 수 있다.

[0548] T-세포 활성화 및 T-세포 내성은 자가면역을 방지하면서 종양에 대한 면역 반응을 조절하는 엄격하게 제어되는 과정이다. 내성은 면역계가 "자기(self)" 항원을 발현하는 세포를 공격하지 못하게 한다. 말초 내성 동안, "자기" 항원(즉, 자가 반응성 T-세포)"을 인식하는 T-세포는 기능적으로 비반응성이 되거나 흉선 외부에서 "자기" 항원을 접한 후에 제거된다. 따라서, 말초 내성 과정은 자가면역 질환을 예방하는 데 중요하다. 일반적으로, 암세포는 암세포의 표면에서 발현된 종양 항원을 인식하는 활성화된 T-세포에 의해 제거된다. 그러나, 암에서, 종양 미세환경은 암세포에 대한 T-세포 내성을 지원할 수 있으며, 이는 암세포가 면역계에 의한 인식 및 제거를 피할 수 있게 한다. 종양 면역감시를 피하는 암세포의 능력은 조절되지 않은 종양 성장에 기여할 수 있다. 따라서, T-세포 내성은 T-세포 기능장애의 형태일 수 있다. T-세포 기능장애의 일반적인 원리는 당해 분야에 주지되어 있다(Schietinger 등, Trends Immunol., 35: 51-60, 2014 참조). 제어되지 않은 종양 성장에 기여할 수 있는 추가 유형의 T-세포 기능장애는 T-세포 고갈, T-세포 노화, 및/또는 T-세포 무력증을 포함한다. 따라서, 예를 들어, T-세포 활성화를 증가시키고, T-세포 증식을 증가시키고, T-세포 내성을 감소시키고/시키거나 T-세포 고갈을 감소시킴으로써 T-세포 기능장애를 치료하는 것은 암을 예방하거나 치료하는 데 유익하다. 면역계의 추가 세포들은 면역 감시 동안 암세포의 인식 및 제거에 중요하다. 예를 들어, 자연 살해(NK) 세포는 암세포를 식별하고 죽일 수 있는 선천적 면역계의 림프구이다(Martinez-Losato 등, Clin Cancer Res., 21: 5048-5056, 2015 참조). 최근의 연구는 또한 구별되는 표현형 및 기능을 갖는 B 세포 서브세트가 항종양 반응에서 다양한 역할을 나타내는 것을 보여주었다(Saravaria 등, Cell Mol Immunol., 14: 662-674, 2017 참조). 종양 감시에서의 역할로 인해, NK 세포 및 B 세포는 또한 암의 예방 또는 치료를 위한 치료 표적으로서 순응할 수 있다.

[0549] Cbl-b는 면역 활성화의 음성 조절자로서의 기능 때문에 면역계에서 중요한 역할을 하는 RING 형 E3 리가아제이다. Cbl-b는 T-세포의 활성화를 감소시켜, T-세포 내성을 향상시키는 데 필수적인 역할을 한다. 연구는 Cbl-b-결핍 T-세포가 항원 인식 수용체 및 공동자극 분자(예를 들어, CD28)에 의한 활성화에 대해 더 낮은 임계값을 나타낸다는 것을 발견하였다. 예를 들어, T-세포에서 Cbl-b의 손실은 T-세포 활성화 및 증식 동안 CD28 공동자극에 대한 요건을 해제시킨다(Bachmaier 등, Nature, 403: 211-216, 2000 참조). 이러한 cbl-b-/- T-세포는 T-세포가 기능적으로 불활성화되고 T-세포 증식이 크게 손상되는 내성 메커니즘인 T-세포 무반응에 대부분 내성을 갖는다(Jeon 등, Immunity, 21: 167-177, 2004; 및 Schwartz 등, Annu Rev Immunol., 21: 305-34, 2003 참조). 이를 뒷받침하여, cbl-b 녹아웃 마우스에서 Cbl-b의 손실은 T-세포 내성의 유도를 손상시키고 자가면역을 악화시켰다(Jeon 등, Immunity, 21: 167-177, 2004 참조). 중요하게는, 마우스에서 Cbl-b의 손실은 또한 세포 독성 T-세포에 주로 의존하는 강력한 항종양 반응을 초래하였다. 한 연구는 cbl-b-/- CD8+ T-세포가 T 조절 세포 매개 억제에 내성이 있고 강화된 활성화 및 종양 침윤을 나타냄을 보여주었다. 미처리 cbl-b-/- CD8+ T-세포의 치료적 전달은 확립된 종양의 거부 반응을 매개하기에 충분하였다(Loeser 등, J Exp Med., 204: 879-891, 2007 참조). 최근의 연구는 Cbl-b가 또한 NK 세포 활성화에 역할을 한다는 것을 보여주었다. Cbl-b의 유전적 결실 또는 이의 E3 리가아제 활성의 표적화된 불활성화는 NK 세포가 마우스 모델에서 전이 종양을 자발적으로 거부하게 하였다(Paolino 등, Nature, 507: 508-512, 2014 참조).

[0550] Cbl-b의 강력한 억제자고 암과 같은 질환을 치료하기 위한 신규한 접근법에 사용될 수 있는 화합물 및 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시예에서, 본원에 제공된 화합물 및 조성물은 T-세포, NK 세포 및 B 세포의 활성화 증가와 같은 면역계를 조절하는 방법 뿐만 아니라, 이러한 세포의 생체 내, 시험관 내, 또는 생체 외 치료에 사용될 수 있다.

[0551] 면역 세포(예를 들어, T-세포, B 세포, 또는 NK 세포)의 활성을 조절하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 이는 면역 세포를 본원에서 설명되는 Cbl-b 억제자 또는 이의 조성물의 유효량과 접촉시킴으로써 이루어진다. 또한,

이를 필요로 하는 개체(예, 암을 가진 개체)에서 반응을 조절하는 생체 내 방법이 제공되며, 여기서 상기 방법은 본원에서 설명되는 Cbl-b 억제자 또는 이의 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0552] 또한, 치료 활성 물질로서 사용하기 위한 Cbl-b 억제자가 제공된다. Cbl-b 활성과 연관된 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한 Cbl-b 억제자가 제공된다. 또한, 암을 치료하는 데 사용하기 위한 Cbl-b 억제자가 제공된다. 또한, Cbl-b 활성과 연관된 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하기 위한 의약의 제조에 있어서 Cbl-b 억제자의 용도가 제공된다. 또한, 암을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 Cbl-b 억제자의 용도가 제공된다.

[0553] 또한, 본 개시는 면역 관문 억제자, 항신생물제(antineoplastic agent), 및 방사선 요법 중 하나 이상이 관여하는 암을 치료하기 위한 병용 요법의 일부로서 Cbl-b 억제자를 포함하는 치료 방법, 약제, 및 용도를 제공한다.

[0554] 본 개시의 치료 방법, 약제, 및 용도의 일부 실시예에서, 암은 림프종, 백혈병, 또는 골수종과 같은 혈액암이다. 본 개시의 치료 방법, 약제, 및 용도의 다른 실시예에서, 암은 육종, 암종, 또는 흑색종과 같은 비-혈액암이다.

[0555] 혈액암은 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 하나 이상의 백혈병, 예컨대 B-세포 급성 림프구성 백혈병("BALL"), T-세포 급성 림프구성 백혈병("TALL"), 급성 림프구성 백혈병(ALL); 하나 이상의 만성 백혈병, 예로 이에 한정되지는 않지만, 만성 골수성 백혈병(CML) 및 만성 림프구성 백혈병(CLL); 추가 혈액암 또는 혈액병태, 예로 이에 한정되지는 않지만, B-세포 전림프구성 백혈병, 모세포성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 털세포 백혈병, 소세포 또는 대세포 여포성 림프종, 악성 림프구증식성 병태, MALT 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비호지킨 림프종, 형질모세포성 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 및 "전백혈병(preleukemia)", 이는 골수 혈액 세포의 비효과적인 생산(또는 이형성증)에 의해 통합된 다양한 혈액학적 병태의 집합이다.

[0556] 비-혈액암은 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 신경아세포종, 신장 세포 암종, 결장암, 결장직장암, 유방암, 상피 편평 세포암, 흑색종, 위암, 뇌암, 폐암(예를 들어, NSCLC), 췌장암, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 전립선암, 고환암, 갑상선암, 자궁암, 부신암, 및 두경부암.

[0557] 일부 측면에서, 암과 같은 질환 또는 장애의 치료에 있어서 Cbl-b 억제자 투여의 효과는 종양 크기 또는 종양 수의 감소, 및/또는 생존과 같은 임상 결과를 평가함으로써 측정된다. 소정의 실시예에서, "암 치료"는 설명되는 바와 같은 고형 종양 반응 평가 기준(RECIST 버전 1.1)에 따라 치료 요법에 대한 환자의 반응을 평가하는 단계를 포함한다(예를 들어, Eisenhauer 등, Eur J Cancer, 45:228-247, 2009; 및 Nishino 등, Am J Roentgenol, 195: 281-289, 2010 참조). RECIST 1.1에 따른 객관적 항종양 반응을 결정하기 위한 반응 기준은 완전 반응(CR); 부분 반응(PR); 진행성 질환(PD); 및 안정적 질환(SD)을 포함한다.

[0558] 따라서, 일부 실시예에서, Cbl-b 매개 장애는 혈액암이다. 일 측면에서, 환자에서 혈액암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 상기 방법은 본원에 개시된 화합물(예컨대 식 I의 화합물), 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본원에 개시된 약학적 조성물(예컨대 본원에 개시된 화합물[예컨대 식 I의 화합물] 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 조성물)을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0559] 보다 일반적으로, 일부 실시예에서, Cbl-b 매개 장애는 비-혈액암이다. 일 측면에서, 환자에서 비-혈액암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 상기 방법은 본원에 개시된 화합물(예컨대 식 I의 화합물), 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본원에 개시된 약학적 조성물(예컨대 본원에 개시된 화합물[예컨대 식 I의 화합물] 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 조성물)을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 비-혈액암은 신경아세포종, 신장 세포 암종, 직장암, 직장결장암, 유방암, 상피 편평 세포 암, 흑색종, 위암, 뇌암, 폐암(예를 들어, NSCLC), 췌장암, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 전립선암, 고환암, 갑상선암, 자궁암, 부신암, 및 두경부암이다. 일부 실시예에서, 비-혈액암은 결장암이다. 일부 실시예에서, 비-혈액암은 간암이다. 일부 실시예에서, 비-혈액암은 폐암이다. 일부 실시예에서, 비-혈액암은 유방암이다. 일부 실시예에서, 비-혈액암은 뇌암이다.

[0560] Cbl-b 억제자가 암을 앓고 있는 환자에게 이점을 제공할 수 있는 것으로 또한 보고되었다. 따라서, 일부 실시예에서, Cbl-b 매개 장애는 암이다. 일 측면에서, 환자에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 상기 방법은 본원에 개시된 화합물(예컨대 식 I의 화합물), 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본원에 개시된 약학적 조성물(예컨대 본원에 개시된 화합물[예컨대 식 I의 화합물] 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 또는 비히

클을 포함하는 조성물)을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0561] 본 개시의 화합물을 사용하여 치료 가능한 암의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 영역 암, 위암, 고환암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁내막암, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계 암, 갑상선 암, 부갑상선 암, 부신 암, 연조직의 육종, 요도암, 음경암, 급성 골수성 백혈병을 포함하는 만성 또는 급성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 아동기의 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요도 암, 신우 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관형성, 척추축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피모양암, 편평 세포암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유도된 것들을 포함하는 환경적으로 유도된 암, 및 상기 암들의 조합.

[0562] 일부 실시예에서, 본 개시의 화합물을 사용하여 치료 가능한 암은 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 고형 종양(예를 들어, 전립선암, 결장암, 식도암, 자궁내막암, 난소암, 자궁암, 신장암, 간암, 췌장암, 위암, 유방암, 폐암, 두경부암, 갑상선암, 교모세포종, 육종, 방광암, 등), 혈액암(예: 림프종, 백혈병, 예컨대 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), DLBCL, 외투 세포 림프종, 비호지킨 림프종(재발성 또는 불응성 NHL 및 재발성 여포성 포함), 호지킨 림프종 또는 다발성 골수종) 및 상기 암들의 조합.

[0563] 소정의 실시예에서, 암은 뇌암, 백혈병, 피부암, 전립선암, 갑상선암, 대장암, 폐암 또는 육종이다. 다른 실시예에서, 암은 신경교종, 다형성 교모세포종, 부신경절종, 천막외 원시 신경외배엽 종양, 급성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 만성 골수성 백혈병, 흑색종, 유방, 전립선, 갑상선, 결장, 폐, 중추 연골육종, 중추 및 골막 연골종 종양, 섬유육종, 및 담관암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0564] 소정의 실시예에서, 암은 뇌암 및 척추암, 두경부암, 백혈병 및 혈액암, 피부암, 생식계 암, 위장관계 암, 간암 및 담관암, 신장 및 방광암, 골암, 폐암, 악성 중피종, 육종, 림프종, 선암, 갑상선암, 심장 종양, 생식 세포 종양, 악성 신경내분비(카르시노이드) 종양, 중심선 관암, 및 알려지지 않은 원발성 암(전이된 암이 발견되지만 원래의 암 부위가 알려지지 않은 암)으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 암은 성인 환자에게 존재하고; 추가 실시예에서, 암은 소아 환자에게 존재한다. 특정 실시예에서, 암은 AIDS와 관련이 있다.

[0565] 추가의 실시예에서, 암은 뇌암 및 척추암으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 암은 역형성 성상세포종, 교모세포종, 성상세포종, 및 골신경모세포종(후각모세포종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 뇌암은 성상세포 종양(예를 들어, 털모양 성상세포종, 뇌실막하 거대 세포 성상세포종, 미만성 성상세포종, 다형성 황색성상세포종, 역형성 성상세포종, 성상세포종, 거대 세포 교모세포종, 교모세포종, 이차 교모세포종, 원발성 성인 교모세포종, 및 원발성 소아 교모세포종), 희소돌기아교세포 종양(예를 들어, 희소돌기아교종, 및 역형성 희소돌기아교종), 희소성상세포 종양(예를 들어, 희소성상세포종, 및 역형성 희소성상세포종), 뇌실막종(예: 점액모세혈관 뇌실막종, 및 역형성 뇌실막종); 수모세포종, 원시 신경 외배엽 종양, 신경집종, 수막종, 비정형 수막종, 역형성 수막종, 뇌하수체 선종, 뇌간 신경교종, 소뇌 성상세포종, 대뇌 성상세포종/악성 신경교종, 시각 경로 및 시상하부 신경교종, 및 원발성 중추신경계 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이들 실시예의 구체적인 경우에, 뇌암은 신경교종, 다형성 교아세포종, 부신경절종, 및 상악성 원시 신경 외배엽 종양(sPNET)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0566] 구체적인 실시예에서, 암은 비인두암, 비강암 및 부비동암, 하인두암, 구강암(예를 들어, 편평 세포 암종, 림프종, 및 육종), 입술암, 구인두암, 타액선 종양, 후두암(예를 들어, 후두 편평 세포 암종, 횡문근육종), 및 안구암을 포함하는, 두경부암으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 안구암은 안구내 흑색종 및 망막아종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0567] 구체적인 실시예에서, 암은 백혈병 및 혈액의 암으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 암은 골수증식성 신생물, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수성 백혈병(CML), 골수증식성 신생물(MPN), MPN-후 AML, MDS-후 AML, del(5q)-연관 고위험 MDS 또는 AML, 아세포기 만성 골수성 백혈병, 혈관면역 모세포성 림프종, 급성 림프구성 백혈병, 랑게르한스 세포 조직구증, 털세포 백혈병, 및 형질세포종 및 다발성 골수종을 포함하는 형질 세포 신생물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원에서 참조된 백혈병은 급성 또는 만성일 수 있다.

[0568] 구체적인 실시예에서, 암은 피부암으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 피부암은 흑색종, 편평 세포암, 및 기

저 세포암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0569] 구체적인 실시예에서, 암은 생식계의 암으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 암은 유방암, 자궁경부암, 질암, 난소암, 전립선암, 음경암, 및 고환암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이들 실시예의 구체적인 경우에, 암은 관상 암종 및 엽상 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된 유방암이다. 이들 실시예의 구체적인 경우에, 유방암은 남성 유방암 또는 여성 유방암일 수 있다. 이들 실시예의 구체적인 경우에, 암은 편평 세포 암종 및 선암종으로 이루어진 군으로부터 선택된 자궁경부암이다. 이들 실시예의 구체적인 경우에, 암은 상피암으로 이루어진 군으로부터 선택된 난소암이다.

[0570] 구체적인 실시예에서, 암은 위장관계의 암으로부터 선택된다. 소정의 실시예에서, 암은 식도암, 위암(위암으로도 알려짐), 위장관 카르시노이드 종양, 췌장암, 담낭암, 결장직장암, 및 항문암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이들 실시예의 경우에서, 암은 식도 편평 세포 암종, 식도 선암종, 위 선암종, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양, 위 림프종, 위장관 림프종, 췌장의 고형 유사유두상 종양, 췌장모세포종, 섬 세포 종양, 선방 세포 암종 및 관 선암종을 포함하는 췌장 암종, 담낭 선암종, 결장 선암종, 및 항문 편평 세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0571] 구체적인 실시예에서, 암은 간암 및 담관암으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 암은 간암(간세포 암종)이다. 특정 실시예에서, 암은 담관암(담관암종)이고; 이들 실시예의 경우에서, 담관암은 간내 담관암종 및 간외 담관암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0572] 구체적인 실시예에서, 암은 신장암 및 방광암으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 암은 신세포암, 빌름스 종양, 및 이행세포암으로 이루어진 군으로부터 선택된 신장암이다. 특정 실시예에서, 암은 요피 암종(이행 세포 암종), 편평 세포 암종, 및 선암종으로 이루어진 군으로부터 선택된 방광암이다.

[0573] 구체적인 실시예에서, 암은 골암으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 골암은 골육종, 뼈의 악성 섬유성 조직구종, 유잉 육종, 및 척삭종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0574] 구체적인 실시예에서, 암은 폐암으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 폐암은 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 기관지 종양, 및 흉막폐 모세포종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0575] 구체적인 실시예에서, 암은 악성 중피종으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 암은 상피 중피종 및 육종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0576] 구체적인 실시예에서, 암은 육종으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 육종은 중심 연골육종, 중심 및 골막 연골종, 섬유육종, 힘줄집의 투명 세포 육종, 및 카포시 육종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0577] 구체적인 실시예에서, 암은 림프종으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 암은 호지킨 림프종(예를 들어, 리드-스텐버그 세포), 비호지킨 림프종(예를 들어, 미만성 거대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 균상식육종, 세자리 증후군, 원발성 중추신경계 림프종), 피부 T-세포 림프종, 및 원발성 중추신경계 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0578] 구체적인 실시예에서, 암은 선암으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 암은 부신피질암, 크롬친화세포종, 부신경절종, 뇌하수체 종양, 흉선종, 및 흉선 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0579] 구체적인 실시예에서, 암은 갑상선암으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 갑상선암은 수질 갑상선 암종, 유두 갑상선 암종, 및 여포성 갑상선 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0580] 구체적인 실시예에서, 암은 생식 세포 종양으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 암은 악성 두개외 생식 세포 종양 및 악성 생식 세포외 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이들 실시예의 구체적인 경우에, 악성 성선외 생식 세포 종양은 비정상피종 및 정상피종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0581] 구체적인 실시예에서, 암은 심장 종양으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 심장 종양은 악성 기형종, 림프종, 횡문근육종, 혈관육종, 연골육종, 영아 섬유육종, 및 윤활막 육종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0582] 일부 실시예에서, 본 개시의 화합물로 치료 가능한 암은 흑색종(예를 들어, 전이성 악성 흑색종), 신장암(예를 들어, 투명 세포 암종), 전립선암(예를 들어, 호르몬 불응성 전립선 선암종), 유방암, 삼중-음성 유방암, 결장암 및 폐암(예를 들어, 비소세포 폐암 및 소세포 폐암)을 포함한다. 또한, 본 개시는 본 개시의 화합물을 사용하여 성장이 억제될 수 있는 불응성 또는 재발성 악성 종양을 포함한다.

[0583] 일부 실시예에서, 본 개시의 화합물을 사용하여 치료 가능한 질환 및 적응증은 혈액암, 육종, 폐암, 위장관암, 비뇨생식기암, 간암, 골암, 신경계암, 부인암, 및 피부암을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0584] 예시적인 혈액암은 림프종 및 급성 림프모구성 백혈병(ALL)과 같은 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 전골수성 백혈병(APL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종, 비호지킨 림프종(재발성 또는 불응성 NHL 및 재발성 여포성 포함), 호지킨 림프종, 골수증식성 질환(예: 원발성 골수섬유화증(PMF), 진성 적혈구증가증(PV), 본태성 혈소판증가증(ET)), 골수이형성 증후군(MDS), T-세포 급성 림프모구성 림프종(T-ALL), 다발성 골수종, 피부 T-세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글루불린혈증, 유모 세포 림프종, 만성 골수성 림프종 및 버킷 림프종.

[0585] 예시적인 육종은 연골육종, 유잉 육종, 골육종, 횡문근육종, 혈관육종, 섬유육종, 지방육종, 점액종, 횡문근육종, 횡문근육종, 섬유종, 지방종, 해로운종, 및 기형종을 포함한다.

[0586] 예시적인 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암, 기관지 암종(편평 세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종), 폐포(기관지모양) 암종, 기관지 선종, 연골종 과오종, 및 중피종을 포함한다.

[0587] 예시적인 위장관암은 식도암(편평 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장(관상 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, 비포마), 소장(선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장(선암종, 관형 선종, 융모 선종, 과오종, 평활근종), 및 대장암.

[0588] 예시적인 비뇨생식기 암은 신장(선암종, 윌름 종양[신모세포종]), 방광 및 요도(편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선(선암종, 육종), 및 고환(세미노종, 기형종, 배아 암종, 기형 암종, 융모 암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종 종양, 지방종)의 암을 포함한다.

[0589] 예시적인 간암은 간암(간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 및 혈관종을 포함한다.

[0590] 예시적인 골암은, 예를 들어, 골형성 육종(골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종(망상 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골세포(골연화성 외골), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 골성 골종, 및 거대 세포 종양을 포함한다.

[0591] 예시적인 신경계 암은 두개골(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형 골염), 수막(수막종, 수막육종, 교종), 뇌(별아교세포종, 수막아종, 교종, 뇌실막종, 생식종(피지종), 교아세포종, 교아세포종 다형 교아세포종, 희소돌기교종, 신경아세포종, 망막아종, 선천성 종양), 및 척수(신경섬유종, 수막종, 교종, 육종)의 암뿐만 아니라 신경아세포종 및 헤르미테-두클로스병을 포함한다.

[0592] 예시적인 부인과 암은 자궁(자궁내막 암종), 자궁경부(경부 암종, 종양 전 자궁경부 이형성증), 난소(난소 암종(혈청 낭선암종, 점액성 낭선암종, 미분류 암종), 과립-척막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 이상 생식종, 악성 기형종), 외음부(편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질(투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 보트리오이드 육종(배아 횡문근육종), 및 난관(암종)의 암을 포함한다.

[0593] 예시적인 피부암은 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 메르켈 세포 피부암, 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 및 켈로이드를 포함한다. 일부 실시예에서, 본 개시의 화합물을 사용하여 치료 가능한 질환 및 적응증은 겸상 적혈구 질환(예: 겸상 적혈구 빈혈증), 삼중-음성 유방암(TNBC), 골수이형성 증후군, 고환암, 담관암, 식도암, 및 요로상피 암종을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0594] 예시적인 두경부암은 교모세포종, 흑색종, 횡문근육종, 림프육종, 골육종, 편평 세포 암종, 선암종, 구강암, 후두암, 비인두암, 비강암 및 부비강암, 갑상선암 및 부갑상선암을 포함한다.

[0595] 현재 개시된 화합물은 당해 분야에 공지된 임의의 적절한 방식으로 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 대사산물 또는 유도체는 정맥내, 근육내, 피하, 국소, 경구, 경피, 복강내, 안와내, 이식에 의해, 흡입에 의해, 경막내, 뇌실내, 종양내, 또는 비강내 투여된다.

[0596] 일부 실시예에서, Cbl-b 억제자는 연속적으로 투여된다. 다른 실시예에서, Cbl-b 억제자는 간헐적으로 투여된다. 또한, 유효량의 Cbl-b 억제자로 대상체를 치료하는 것은 단일 치료를 포함할 수 있거나 일련의 치료를 포함할 수 있다.

[0597] 활성 화합물의 적절한 투여량은 통상의 기술을 가진 의사 또는 수의사의 지식 내의 다수의 인자에 의존하는 것으로 이해된다. 활성 화합물의 투여량(들)은, 예를 들어, 대상체의 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별, 및 식단,

투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 및 임의의 약물 조합에 따라 달라질 것이다.

[0598] 또한, 치료에 사용되는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 대사산물 또는 유도체의 유효 투여량은 특정 치료의 과정에 걸쳐 증가하거나 감소할 수 있음을 이해할 것이다. 투여량의 변화가 초래되어 진단 분석의 결과로부터 명백해질 수 있다.

[0599] 일부 실시예에서, Cbl-b 억제자는 약 0.001 μg/kg, 0.01 μg/kg, 0.05 μg/kg, 0.1 μg/kg, 0.5 μg/kg, 1 μg/kg, 10 μg/kg, 25 μg/kg, 50 μg/kg, 100 μg/kg, 250 μg/kg, 500 μg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg 및 200 mg/kg을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 약 0.001 μg/kg 내지 약 1000 mg/kg의 투여량으로 대상체에게 투여된다.

[0600] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료", "치료하다", 및 "치료하는"은 본원에서 설명되는 바와 같은 질환 또는 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상의 역전, 경감, 발병 지연, 또는 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 실시예에서, 치료는 하나 이상의 증상이 발생한 후에 투여될 수 있다. 다른 실시예에서, 치료는 증상이 없는 상태에서 투여될 수도 있다. 예를 들어, 치료는 (예를 들어, 증상의 이력 및/또는 유전적 또는 다른 감수성 인자에 비추어) 증상의 발병 전에 민감한 개체에게 투여될 수 있다. 치료는, 예를 들어 재발을 예방하거나 지연시키기 위해, 증상이 해결된 후에도 계속될 수 있다.

[0601] 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 본원에 언급된 임의의 질환의 발생 위험을 예방하거나 감소시키는 데 유용하며; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애에 걸리기 쉬울 수 있지만 아직 질환의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내지 않는 개체에서 질환, 병태 또는 장애의 발생 위험을 예방하거나 감소시키는 데 유용하다.

[0602] 용어 "투여" 또는 "투여하는"은 화합물(들)을 의도된 기능을 수행하기 위해 대상체에게 도입하는 경로를 포함한다. 사용될 수 있는 투여 경로의 예는 주사(피하, 정맥내, 비경구, 복강내, 경막내), 국소, 경구, 흡입, 직장 및 경피를 포함한다.

[0603] 용어 "유효량"은 원하는 결과를 달성하는 데 필요한 기간 동안 투여량으로, 효과적인 양을 포함한다. 화합물의 유효량은 대상체의 질환 상태, 연령 및 체중, 및 대상체에서 원하는 반응을 유도하는 화합물의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 투여량 요법은 최적의 치료 반응을 제공하도록 조정될 수 있다.

[0604] 본원에서 사용되는 바와 같이, "전신 투여", "전신으로 투여된", "말초 투여" 및 "말초로 투여된"라는 문구는 화합물(들), 약물 또는 다른 물질의 투여를 의미하여, 환자의 시스템에 진입하여 대사 및 다른 유사한 과정을 거치는 것을 의미한다.

[0605] 문구 "치료적 유효량"은 본원에서 설명되는 (i) 특정 질환, 병태 또는 장애를 치료 또는 예방하거나, (ii) 특정 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 약화, 완화 또는 제거하거나, (iii) 특정 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발병을 예방 또는 지연시키는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다.

[0606] 용어 "대상체"는 영장류(예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 랫트, 마우스 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 포유류와 같은 동물을 지칭한다. 소정의 실시예에서, 대상체는 인간이다.

[0607] ***병용 요법***

[0608] 치료될 특정 병태 또는 질환에 따라, 이러한 병태를 치료하기 위해 정상적으로 투여되는 추가 치료제가 본 발명의 화합물 및 조성물과 조합하여 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 특정 질환 또는 병태를 치료하기 위해 정상적으로 투여되는 추가 치료제는 "치료 중인 질환 또는 병태에 적절한" 것으로 알려져 있다.

[0609] 소정의 실시예에서, 제공된 조합 또는 이의 조성물은 다른 치료제와 조합하여 투여된다. 조합될 수 있는 본 발명의 조합의 제제의 예는 또한 다음을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다: Aricept® 및 Excelon®과 같은 알츠하이머병 치료제; 리토나비르와 같은 HIV 치료체; L-DOPA/카르비도파, 엔타카폰, 롤피놀, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 페르골라이드, 트리헥세펜딜, 및 아만타딘 같은 파킨슨병 치료제; 베타 인터페론(예: Avonex® 및 Rebif®), Copaxone®, 및 미톡산트론 같은 다발성 경화증 치료제; 알부테롤 및 Singulair® 같은 천식 치료제; 지프렉사, 리퍼달, 세로퀴엘, 및 할로페리돌 같은 정신분열증 치료제; 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 시클로포스파미드, 및 설파살라진 같은 항염증제; 시클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 미코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 시클로포파미드, 아자티오프린, 및 설파살라진과 같은 면역조절제 및 면역억제자; 아세틸콜린에스테라아제 억제자, MAO 억제자, 인터페론, 항경련제, 이온 채널 차단제, 릴루졸, 및 항-파킨슨 제제와 같은 신경영양 인자; 베타-차단제, ACE 억제자, 이뇨제, 질산염, 칼슘 채널

차단제, 및 스타틴 같은 심혈관 질환 치료제; 코르티코스테로이드, 콜레스티라민, 인터페론, 및 항바이러스제와 같은 간 질환 치료제; 코르티코스테로이드, 항-백혈병제, 및 성장 인자와 같은 혈액 장애 치료제; 시토크롬 P450 억제자(즉, 대사 파괴 억제자) 및 CYP3A4 억제자(예를 들어, 케토케노졸 및 리토나비르)와 같은 약동학을 연장하거나 개선하는 약물, 및 감마 글로불린과 같은 면역결핍 장애를 치료하기 위한 제제를 포함한다.

[0610] 소정의 실시예에서, 본 발명의 병용 요법, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 단클론 항체 또는 siRNA 치료제와 조합하여 투여된다.

[0611] 이들 추가 제제는 다중 투여 요법의 일부로서, 제공된 병용 요법과 별도로 투여될 수 있다. 대안적으로, 이들 제제는 단일 조성물에서 본 발명의 화합물과 함께 혼합된, 단일 투여 형태의 일부일 수 있다. 다중 투여 요법의 일부로서 투여되는 경우, 2개의 활성제는 서로로부터 보통 5시간 이내에 동시에, 순차적으로 또는 일정 기간 내에 제출될 수 있다.

[0612] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조합", "조합된", 및 관련 용어는 본 발명에 따른 치료제들의 동시 또는 순차적 투여를 지칭한다. 예를 들어, 본 발명의 조합은 별도의 단위 투여 형태로 또는 단일 단위 투여 형태로 함께 동시에 또는 순차적으로 다른 치료제와 함께 투여될 수 있다.

[0613] 본 발명의 조성물에 존재하는 추가 치료제의 양은 그 치료제를 유일한 활성제로서 포함하는 조성물에 정상적으로 투여될 양 이하일 것이다. 바람직하게는, 현재 개시된 조성물 중의 추가 치료제의 양은 그 제제를 유일한 치료적 활성제로서 포함하는 조성물에 정상적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100%의 범위일 것이다.

[0614] 일 실시예에서, 본 발명은 식 I의 화합물 및 하나 이상의 추가 치료제를 포함하는 조성물을 제공한다. 치료제는 식 I의 화합물과 함께 투여될 수 있거나, 식 I의 화합물의 투여 전 또는 후에 투여될 수 있다. 적절한 치료제는 이하에서 더욱 상세히 설명된다. 소정의 실시예에서, 식 I의 화합물은 치료제의 최대 5분, 10분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 또는 18시간 전에 투여될 수 있다. 다른 실시예에서, 식 I의 화합물은 치료제의 최대 5분, 10분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 또는 18시간 후에 투여될 수 있다.

[0615] 일부 실시예에서, 본 발명은 본원에서 설명되는 대사 장애, 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물을 하나 이상의 약학적 제제와 함께 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 적절한 약학적 제제는 항당뇨병제, 항비만제(식욕 억제자 포함), 항고혈당제, 지질 저하제, 및 항 고혈압제를 포함한다.

[0616] 제공된 화합물 또는 이의 조성물과 함께 사용될 수 있는 적절한 항당뇨병제는 이에 한정되는 것은 아니지만, 다른 아세틸-CoA 카르복실라아제(ACC) 억제자, DGAT-1 억제자, AZD7687, LCQ908, DGAT-2 억제자, 모노아실글리세롤 O-아실트랜스퍼라아제 억제자, PDE-10 억제자, AMPK 활성제, 설포닐우레아(예를 들어, 아세토헥사미드, 클로르프로파미드, 디아빈, 글리벤클라미드, 글리피지드, 글리부라이드, 블리미피리드, 글리클라지드, 글리펜티드, 글리퀴돈, 글리솔아미드, 톨라자미드, 톨부타미드), 메글리티나이드, 알파-아밀라아제 억제자(예를 들어, 텐다미스타트, 트레아스타틴, AL-3688), 알파-글루코시드 가수분해효소 억제자(예: 아카르보오스), 알파-글루코시다아제 억제자(예: 아디포신, 카미글리보오스, 에미글리테이트, 미글리톨, 보글리보오스, 프라디미신-Q, 사르보스타틴), PPAR-감마 작용제(예를 들어, 발라글리타존, 시글리타존, 다글리타존, 엔글리타존, 이사글리타존, 피오글리타존, 로시글리타존, 트로글리타존), PPAR-알파/감마 작용제(예: CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767, SB-219994), 비구아니드(예: 메트포르민, 부포르민), GLP-1 조절제(엑센딘-3, 엑센딘-4), 리라글루티드, 알비글루티드, 엑세나티드(Byetta), 타스포글루티드, 릭시세나티드, 둘라글루티드, 세마글루티드, N,N-9924, TTP-054, PTP-1B 억제자(트로두스쿠민, 히르티오살 추출물), SIRT-1 억제자(예: 레스베라트롤, GSK2245840, GSK184072), DPP-IV 억제자(예: 시타글립틴, 빌다글립틴, 알로글립틴, 두토글립틴, 리나글립틴, 삭사글립틴), 인슐린 분비촉진제, 지방산 산화 억제자, A2 길항제, JNK 억제자, 글루코키나아제 활성화제(예: TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658, GKM-001), 인슐린, 인슐린 모방체, 글리코겐 포스포릴라아제 억제자(예: GSK1362885), VPAC2 수용체 작용제, SGLT2 억제자(다파글리플로진, 카나글리플로진, BI-10733, 토포글리플로진, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626, LX4211), 글루카곤 수용체 조절제, GPR119 조절제(예: MBX-2982, GSK1292263, APD597, PSN821), FGF21 유도체, TGR5(GPBAR1) 수용체 작용제(예: INT777), GPR40 작용제(예: TAK-875), GPR120 작용제, 니코틴산 수용체(HM74A) 활성제, SGLT1 억제자(예: GSK1614235), 카르니틴 팔미토일 트랜스퍼라아제 효소 억제자, 프룩토오스 1,6-디포스파타아제 억제자, 알도오스 환원효소 억제자, 광물코르티코이드 수용체 억제자, TORC2 억제자, CCR2

억제자, CCR5 억제자, PKC(예: PKC-알파, PKC-베타, PKC-감마) 억제자, 지방산 합성효소 억제자, 세린 팔미토일 트랜스퍼라아제 억제자, GPR81 조절제, GPR39 조절제, GPR43 조절제, GPR41 조절제, GPR105 조절제, Kv1.3 억제자, 레티놀 결합 단백질 4 억제자, 글루코코르티코이드 수용체 조절제, 소마토스타틴 수용체(예: SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5) 억제자, PDHK2 억제자, PDHK4 억제자, MAP4K4 억제자, IL1-베타 조절제, 및 RXR-알파 조절제를 포함한다.

[0617] 제공된 화합물 또는 이의 조성물과 함께 사용될 수 있는 적절한 지질 저하제는 이에 한정되지 않지만, 담즙산 격리제, HMG-CoA 환원효소 억제자, HMG-CoA 합성효소 억제자, 콜레스테롤 흡수 억제자, 아실 보조효소 A-콜레스테롤 아실 전이효소(ACAT) 억제자, CETP 억제자, 스쿠알렌 합성효소 억제자, PPAR-알파 작용제, FXR 수용체 조절제, LXR 수용체 조절제, 지질단백질 합성 억제자, 레닌-안지오텐신계 억제자, PPAR-델타 부분 작용제, 담즙산 재흡수 억제자, PPAR-감마 작용제, 트리글리세라이드 합성 억제자, 마이크로솜 트리글리세라이드 수송 억제자, 전사 조절제, 스쿠알렌 에폭시다아제 억제자, 저밀도 지단백질 수용체 유도제, 혈소판 응집 억제자, 5-LO 또는 FLAP 억제자, 니아신, 및 니아신-결합 크롬을 포함한다.

[0618] 적절한 비만 방지제는 이에 한정되지 않지만, 11-베타-하이드록시스테로이드 탈수소효소 1 억제자, 스테아로일-CoA 불포화효소(SCD-1) 억제자, MCR-4 작용제, CCK-A 작용제, 모노아민 재흡수 억제자(예: 시부트라민), 교감신경작용제, 베타-3-아드레날린 수용체 작용제, 도파민 수용체 작용제(예: 브로모크립틴), 멜라닌세포-자극 호르몬 및 이의 유사체, 5-HT2c 작용제(예: 로르카세린/Belviq), 멜라닌 농축 호르몬 길항제, 렙틴, 렙틴 유사체, 렙틴 작용제, 갈라닌 길항제, 리파아제 억제자(예: 테트라하이드로리프스타틴/Orlistat), 식욕억제자(예: 봄베신 작용제), NPY 길항제(예: 벨네페리트), PYY3-36 (및 이의 유사체), BRS3 조절제, 오피오이드 수용체 혼합 길항제, 갑상선분해제, 데하이드로에피안드로스테론, 글루코코르티코이드 작용제 또는 길항제, 오렉신 길항제, GLP-1 작용제, 섬모 신경영양 인자(예: 악소카인), 인간 아구티-관련 단백질(AGRP) 억제자, H3 길항제 또는 역작용제, 뉴로메딘 U 작용제, MTP/ApoB 억제자(예: 장 선택적 MTP 억제자, 예컨대 디롤로타피드, JTT130, 유시스타피드, SLX4090), MetAp2 억제자(예: ZGN-433), 글루카곤, GIP, 및 GLP1 수용체 중 둘 이상에서 혼합 조절 활성을 갖는 제제(예: MAR-701, ZP2929), 노르에피네프린 재흡수 억제자, 오피오이드 길항제(예: 날트렉손), CB1 수용체 길항제 또는 역작용제, 그렐린 작용제 또는 길항제, 옥신토모둘린 및 이의 유사체, 모노아민 흡수 억제자(예: 테소펜신), 및 병용 제제(예: 부프로프리온 + 조니사미드(Empatic), 프람린티드 + 메트렐렙틴, 부프로프리온 + 날트렉손(Contrave), 펜터민 + 토피라메이트(Qsymia)를 포함한다.

[0619] 일부 실시예에서, 제공된 화합물 또는 이의 조성물과 조합하여 사용되는 항비만제는 장-선택적 MTP 억제자(예: 디롤로타피드, 미트라타피드, 임플리타피드, R56918), CCK-A 작용제, 5-HT2C 작용제(예: 로르카세린/Belviq), MCR4 작용제, 리파아제 억제자(예: Cetilistat), PYY3-36(이의 유사체 및 페길화 유사체 포함), 오피오이드 길항제(예: 날트렉손), 올레오일 에스트론, 오비네피티드, 프람린티드, 테소펜신, 렙틴, 브로모크립틴, 오르리스타트, AOD-9604, 및 시부트라민을 포함한다.

[0620] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 염증성 질환, 장애 또는 병태의 치료를 필요로 하는 환자에게 식 I의 화합물 및 하나 이상의 추가 치료제를 투여함으로써 이를 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 추가 치료제는 소분자 또는 재조합 생물학적 제제일 수 있고, 다음을 포함할 수 있다: 예를 들어, 아세트아미노펜, 비스테로이드성 항염증제(NSAIDS), 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 에토돌락(Lodine®) 및 셀레콕시브, 콜히친(Colcrys®), 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 등, 프로베네시드, 알로푸리놀, 페북소스타트(Uloric®), 설파살라진(Azulfidine®), 항말라리아제, 예컨대 하이드록시클로로퀸(Plaquenil®) 및 클로로퀸(Aralen®), 메토트렉세이트(Rheumatrex®), 금 염, 예컨대 금 티오글루코스(Solganal®), 금 티오말레이트(Myochrysine®) 및 오라노핀(Ridaura®), D-페니실아민(Depen® 또는 Cuprimine®), 아자티오프린(Imuran®), 시클로포스파미드(Cytoxan®), 클로람부실(Leukeran®), 시클로스포린(Sandimmune®), 레플루노미드(Arava®) 및 "항-TNF" 제제, 예컨대 에타너셉트(Enbrel®), 인플릭시맵(Remicade®), 골리무맙(Simponi®), 세르톨리주맙 페골(Cimzia®) 및 아달리무맙(Humira®), "항-IL-1" 제제, 예컨대 아나킨라(Kineret®) 및 릴로나셉트(Arcalyst®), 카나키누맙(Ilaris®), 항-Jak 억제자, 예컨대, 토파시티닙, 항체, 예컨대 리툭시맙(Rituxan®), "항-T-세포" 제제, 예컨대 아바타셉트(Orencia®), "항-IL-6" 제제, 예컨대 토실리주맙(Actemra®), 디클로페낙, 코르티손, 히알루론산(Synvisc® 또는 Hyalgan®), 단클론 항체, 예컨대 타네주맙, 항응고제, 예컨대 헤파린(Calcinparine® 또는 Liquaemin®) 및 와파린(Coumadin®), 지사제, 예컨대 디페녹실레이트(Lomotil®) 및 로페라미드(Imodium®), 담즙산 결합제, 예컨대 콜레스티라민, 알로세트론(Lotronex®), 루비프로스톤(Amitiza®), 설사제, 예컨대 마그네시아유(Milk of Magnesia), 폴리에틸렌 글리콜(MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® 및 Senokot®, 항콜린제 또는 항경련제, 예컨대 디시클로민

(Bentyl®), Singulair®, 베타-2 작용제, 예컨대 알부테롤(Ventolin® HFA, Proventil® HFA), 레발부테롤(Xopenex®), 메타프로테레놀(Alupent®), 피부테롤 아세테이트(Maxair®), 테르부탈린 설페이트(Brethaire®), 살메테롤 지나포에이트(Serevent®) 및 포르모테롤(Foradil®), 항콜린제, 예컨대 이프라트로피움 브로마이드(Atrovent®) 및 티오트로피움(Spiriva®), 흡입용 코르티코스테로이드, 예컨대 베클로메타손 디프로피오네이트(Beclovent®, Qvar®, 및 Vanceril®), 트리암시놀론 아세토나이드(Azmacort®), 모메타손(Asthmanex®), 부데소니드(Pulmocort®), 및 플루니솔리드(Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, Dulera®, 크로몰린 나트륨(Intal®), 메틸크산틴, 예컨대 테오필린(Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) 및 아미노필린, IgE 항체, 예컨대 오말리주맙(Xolair®), 뉴클레오시드 역전사효소 억제자, 예컨대 지도부딘(Retrovir®), 아바카비르(Ziagen®), 아바카비르/라미부딘(Epzicom®), 아바카비르/라미부딘/지도부딘(Trizivir®), 디다노신(Videx®), 엠트리시타빈(Emtriva®), 라미부딘(Epivir®), 라미부딘/지도부딘(Combivir®), 스타부딘(Zerit®), 및 잘시타빈(Hivid®), 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제자, 예컨대 델라비딘(Rescriptor®), 에파비렌즈(Sustiva®), 네바이라핀(Viramune®) 및 에트라비린(Intelence®), 뉴클레오티드 역전사효소 억제자, 예컨대 테노포비르(Viread®), 프로테아제 억제자, 예컨대 암프레나비르(Agenerase®), 아타자나비르(Reyataz®), 다루나비르(Prezista®), 포삼프레나비르(Lexiva®), 인디나비르(Crixivan®), 로피나비르 및 리토나비르(Kaletra®), 넬피나비르(Viracept®), 리토나비르(Norvir®), 사퀴나비르(Fortovase® 또는 Invirase®), 및 티프라나비르(Aptivus®), 진입 억제자, 예컨대 엔푸비르티드(Fuzeon®) 및 마라비록(Selzentry®), 인테그라아제 억제자, 예컨대 랄테그라비르(Isentress®), 독소루비신(Hydrodaunorubicin®), 빈크리스틴(Oncovin®), 보르테조밉(Velcade®), 및 덱사메타손(Decadron ®)과 레날리도미드(Revlimid ®)의 조합, 또는 이들의 임의의 조합(들)을 포함한다.

[0621] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 혈액암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 식 I의 화합물 및 리툭시맙(Rituxan®), 시클로포스파미드(Cytoxan®), 독소루비신(Hydrodaunorubicin®), 빈크리스틴(Oncovin®), 프레드니손, 헤지호그 신호전달 억제자, BTK 억제자, JAK/pan-JAK 억제자, PI3K 억제자, SYK 억제자, 및 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0622] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 고형 종양을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 식 I의 화합물 및 리툭시맙(Rituxan®), 시클로포스파미드(Cytoxan®), 독소루비신(Hydrodaunorubicin®), 빈크리스틴(Oncovin®), 프레드니손, 헤지호그 신호전달 억제자, BTK 억제자, JAK/pan-JAK 억제자, PI3K 억제자, SYK 억제자, 및 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0623] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 혈액암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 식 I의 화합물 및 헤지호그(Hh) 신호 전달 경로 억제자를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 혈액암은 DLBCL이다(Ramirez 등, "Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma" Leuk. Res. (2012), 7월 17일에 온라인으로 공개되고, 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨).

[0624] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 식 I의 화합물 및 리툭시맙(Rituxan®), 시클로포스파미드(Cytoxan®), 독소루비신(Hydrodaunorubicin®), 빈크리스틴(Oncovin®), 프레드니손, 헤지호그 신호전달 억제자, 및 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0625] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 다발성 골수종을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 식 I의 화합물 및 보르테조밉(Velcade®), 및 덱사메타손(Decadron®), 헤지호그 신호전달 억제자, BTK 억제자, JAK/pan-JAK 억제자, TYK2 억제자, PI3K 억제자, SYK 억제자로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 레날리도미드(Revlimid®)와 조합하여 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0626] 다른 실시예에서, 본 발명은 질환의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 식 I의 화합물 및 BTK 억제자를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 질환은 염증성 장 질환, 관절염, 피부 홍반성 루푸스, 전신 홍반성 루푸스(SLE), 혈관염, 특발성 혈소판감소성 자반증(ITP), 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 스틸 병, 청소년 관절염, 당뇨병, 중증근무력증, 하시모토 갑상선염, 오르드 갑상선염, 그레이브스병, 자가면역 갑상선염, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 전신 경화증, 라임 뉴로보렐리아증, 길랑-바레 증후군, 급성 파종성 뇌척수염, 애디슨병, 옵소클로누스-근간대성 증후군, 강직성 척추증, 항인지질 항체 증후군, 재생불량성 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 위염, 악성 빈혈, 복강병, 굿파스처 증후군, 특발성 혈소판감소성 자반증, 시신경염, 피부경화증, 원발성 담즙성 간경변, 라이터 증후군, 타카야수 동맥염, 측

두 동맥염, 온난 자가면역 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증, 건선, 보편적 탈모증, 베체트병, 만성 피로, 자율신경이상, 막 사구체신병증, 자궁내막증, 간질 방광염, 심상성 천포창, 수포성 유사천포창, 신경근긴장증, 피부경화증, 외음통, 과증식성 질환, 이식된 기관 또는 조직의 거부 반응, 후천성 면역결핍 증후군(AIDS, HIV로도 알려짐), 1형 당뇨병, 이식편대숙주병, 이식, 수혈, 아나필락시스, 알레르기(예: 식물 꽃가루, 라텍스, 약물, 음식, 곤충 독, 동물 모발, 동물 비듬, 먼지 진드기, 또는 바퀴벌레 칼릭스에 대한 알레르기), I형 과민증, 알레르기성 결막염, 알레르기성 비염, 및 아토피 피부염, 천식, 충수염, 아토피 피부염, 천식, 알레르기, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 윤활낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 만성 이식편 거부 반응, 대장염, 결막염, 크론병, 방광염, 동결 선염, 피부염, 피부근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장대장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 섬유염, 위염, 위장염, 헤노흐-스콘라인 자반증, 간염, 화농땀샘염, 면역글로불린 A 신병증, 간질 폐질환, 후두염, 유방염, 수막염, 심근 척수염, 근육염, 신염, 난소염, 고환염, 골염, 중이염, 췌장염, 이하선염, 심낭염, 복막염, 인두염, 흉막염, 정맥염, 간질 폐렴, 폐렴, 다발근염, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 부비동염, 구내염, 윤활막염, 건염, 편도염, 궤양성 대장염, 포도막염, 질염, 혈관염, 또는 외음염, B-세포 증식성 장애, 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 만성 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, B-세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종/발덴스트롬 거대글로불린혈증, 비장 변연부 림프종, 다발성 골수종(형질세포 골수종으로도 알려짐), 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질세포종, 결절외 변연부 B 세포 림프종, 결절 변연부 B 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 종격동(흉선) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출액 림프종, 버킷 림프종/백혈병, 또는 림프종성 육아종증, 유방암, 전립선암, 또는 비만 세포의 암(예를 들어, 비만 세포종, 비만 세포 백혈병, 비만 세포 육종, 전신 비만 세포증), 골암, 결장직장암, 췌장암, 이에 한정되지는 않지만 다음을 포함하는 뼈 및 관절의 질환: 류마티스 관절염, 혈청 음성 척추관절병증(강직성 척추염, 건선성 관절염 및 라이터병 포함), 베체트병, 쇼그렌 증후군, 전신 경화증, 골다공증, 골암, 골 전이, 혈전색전성 장애, (예: 심근 경색, 협심증, 혈관성형술 후 재폐색, 혈관성형술 후 재협착, 대동맥 관상 동맥 우회술 후 재폐색, 대동맥 관상 동맥 우회술 후 재협착, 뇌졸중, 일시적 허혈, 말초 동맥 폐색 장애, 폐색전증, 심부정맥혈전증), 염증성 골반 질환, 요도염, 피부 일광화상, 부비동염, 간질 폐렴, 뇌염, 수막염, 심근염, 신염, 골수염, 근육염, 간염, 위염, 장염, 피부염, 치은염, 충수염, 췌장염, 담관낭종, 무감마글로불린혈증, 건선, 알레르기, 크론병, 과민성 장 증후군, 궤양성 대장염, 쇼그렌병, 조직 이식편 거부반응, 이식된 기관의 초급성 거부 반응, 천식, 알레르기성 비염, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 자가면역 다선성 질환(자가면역 다선성 증후군으로도 알려짐), 자가면역 탈모증, 악성 빈혈, 사구체신염, 피부근염, 다발성 경화증, 피부경화증, 혈관염, 자가면역 용혈성 및 혈소판감소 상태, 굿파스처 증후군, 죽상경화증, 애디슨병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 당뇨병, 패혈성 쇼크, 피부 홍반성 루푸스, 전신 홍반성 루푸스(SLE), 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 청소년 관절염, 골관절염, 만성 특발성 혈소판감소성 자반증, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 중증근무력증, 하시모토 갑상선염, 아토피 피부염, 퇴행성 관절 질환, 백반증, 자가면역 뇌하수체기능저하증, 길랑-바레 증후군, 베체트병, 피부경화증, 균상식육종, 급성 염증 반응(예: 급성 호흡 곤란 증후군 및 허혈/재관류 손상), 및 그레이브스병으로부터 선택된다.

[0627] 다른 실시예에서, 본 발명은 질환의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 식 I의 화합물 및 PI3K 억제자를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 질환은 암, 신경퇴행성 장애, 혈관형성 장애, 바이러스성 질환, 자가면역 질환, 염증성 장애, 호르몬 관련 질환, 장기 이식과 관련된 병태, 면역결핍 장애, 파괴성 뼈 장애, 증식성 장애, 감염성 질환, 세포 사멸과 연관된 병태, 트롬빈-유도 혈소판 응집, 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 간 질환, T 세포 활성화를 수반하는 병리학적 면역 병태, 심혈관 장애, 및 CNS 장애로부터 선택된다.

[0628] 다른 실시예에서, 본 발명은 질환의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 식 I의 화합물 및 PI3K 억제자를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 질환은 양성 또는 악성 종양, 뇌의 암종 또는 고형 종양, 신장(예: 신세포 암종(RCC)), 간, 부신, 방광, 유방, 위, 위 종양, 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐, 질, 자궁내막, 자궁경부, 고환, 비뇨생식기, 식도, 후두, 피부, 뼈 또는 갑상선, 육종, 교모세포종, 신경아세포종, 다발성 골수종 또는 위장관암, 특히 결장 암종 또는 결장 선종 또는 목과 머리의 종양, 표피 증식, 건선, 전립선 과형성, 신생물, 상피 특성의 신생물, 선종, 선암종, 각질가시세포종, 표피 모양 암종, 대세포 암종, 비소세포 폐 암종, 림프종, (예를 들어, 비호지킨 림프종(NHL) 및 호지킨 림프종(호지킨병 또는 호지킨병이라고도 함) 포함), 유방 암종, 여포성 암종, 미분화 암종, 유두상 암종, 반종, 흑색종, 또는 백혈병으로부터 선택되고, 질환은 카덴 증후군, 레르미테-두도스병 및 바나얀-조나나 증후군, 또는 PI3K /PKB 경로가 비정상적으로 활성화되는 질환, 내인성(비알레르기성) 천식 및 외인성(알레르기성) 천식 둘 다를 포함하는 모든 유형 또는 유발의 천식, 경증 천식, 중등도 천식, 중증 천식, 기관지 천식, 운동-유도

천식, 세균 감염 후 유도된 직업성 천식 및 천식, 급성 폐 손상(ALI), 성인/급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 만성 폐쇄성 폐, 기도 또는 폐 질환(COPD, 응고 또는 냉각), 만성 기관지염 또는 이와 연관된 호흡곤란을 포함하는 단계, 폐기종, 다른 약물 요법에 따른 기도 과반응성의 악화, 특히 다른 흡입형 약물 요법, 다음을 포함하는 모든 유형 또는 유발의 기관지염, 이에 한정되지는 않지만, 급성, 아라키드, 촉매, 크루푸스, 만성 또는 프티노이드 기관지염, 어떤 유형 또는 발생이든지 진폐증(염증성, 일반적으로 직업적, 폐 질환, 기도 폐색을 자주 동반하고, 만성이든 급성이든 및 먼지의 반복 흡입에 의해 발생됨), 예를 들어, 알루미나증, 탄저병, 석면증, 유충증, 수정체증, 철침착증, 규폐증, 타바코증 및 면폐증, 로플러 증후군, 호산구성, 폐렴, 기생충(특히 메타조안) 감염(열대 호산구 포함), 기관지폐 아스페르길루스증, 결절성 다발동맥염(처그-스트라우스 증후군 포함), 약물-반응에 의해 발생하는 기도에 영향을 미치는 호산구성 육아종 및 호산구 관련 장애, 건선, 접촉성 피부염, 아토피 피부염, 원형 탈모증, 다형 홍반, 포진성 피부염, 피부경화증, 백반증, 과민성 혈관염, 두드러기, 수포성 유사천포창, 홍반성 루푸스, 천포창, 후천성 수포성 표피박리증, 결막염, 건성 각결막염, 및 음부 결막염, 알레르기성 비염을 포함하는 코에 영향을 미치는 질환, 및 자가면역 반응이 연루되거나 자가면역 성분 또는 병인을 갖는 염증성 질환, 자가면역 혈액학적 장애(예: 용혈성 빈혈, 재생불량성 빈혈, 순수 적혈구 빈혈 및 특발성 혈소판 감소증), 피부 홍반성 루푸스, 전신 홍반성 루푸스, 류마티스 관절염, 다발연골염, 경화증, 베게너 육아종증, 피부근염, 만성 활성 간염, 중증근무력증, 스티븐-존슨 증후군, 특발성 스프루, 자가면역 염증성 장 질환(예: 궤양성 대장염 및 크론병), 내분비 검안병증, 그레이브스병, 사르코이드증, 폐포염, 만성 과민성 폐렴, 다발성 경화증, 원발성 담즙성 간경변, 포도막염(전방 및 후방), 건성각결막염 및 음부 각결막염, 간질 폐 섬유증, 건선성 관절염 및 사구체신염(신증후군을 동반하거나 동반하지 않음, 예를 들어, 특발성 신증후군 또는 최소 변화 신병증을 포함함, 재협착, 심장비대증, 죽상경화증, 심근경색, 허혈성 뇌졸중 및 울혈성 심부전, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증, 헌팅턴병, 및 대뇌 허혈, 및 외상성 손상으로 인한 신경퇴행성 질환, 글루탐산염 신경독성 및 저산소증을 포함한다.

[0629] 일부 실시예에서, 본 발명은 질환의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 식 I의 화합물 및 Bcl-2 억제자를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 질환은 염증성 장애, 자가면역 장애, 증식성 장애, 내분비 장애, 신경 장애, 또는 이식과 연관된 장애이다. 일부 실시예에서, 장애는 증식성 장애, 루푸스, 또는 루푸스 신염이다. 일부 실시예에서, 증식성 장애는 만성 림프구성 백혈병, 미만성 거대 B 세포 림프종, 호지킨병, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 골수이형성 증후군, 림프종, 혈액 신생물, 또는 고형 종양이다.

[0630] 일부 실시예에서, 질환은 자가면역 장애, 염증성 장애, 증식성 장애, 내분비 장애, 신경 장애, 또는 이식과 연관된 장애이다. 일부 실시예에서, JH2 결합 화합물은 식 I의 화합물이다. 다른 적절한 JH2 도메인 결합 화합물은 WO2014074660A1, WO2014074661A1, WO2015089143A1에 설명되는 것들을 포함하며, 이들 각각의 전체는 참조로서 본원에 통합된다. 적절한 JH1 도메인 결합 화합물은 WO2015131080A1에 설명되는 것들을 포함하며, 그 전체는 참조로서 본원에 통합된다.

[0631] 본 발명의 화합물은 또한 다른 치료 화합물과 조합하여 이익을 보도록 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 다른 치료 화합물은 항증식성 화합물이다. 이러한 항증식 화합물은 이에 한정되지는 않지만 다음을 포함한다: 아로마타아제 억제자; 항에스트로겐; 국소이성화효소 I 억제자; 국소이성화효소 II 억제자; 미세관 활성 화합물; 알킬화 화합물; 히스톤 탈아세틸화효소 억제자; 세포 분화 프로세스를 유도하는 화합물; 시클로옥시게나아제 억제자; MMP 억제자; mTOR 억제자; 항신생물 항대사물; 플라틴 화합물; 단백질 또는 지질 키나아제 활성을 표적화/감소시키는 화합물 및 추가 항-혈관형성 화합물; 표적 화합물, 단백질 또는 지질 인산분해효소의 활성을 감소시키거나 억제하는 화합물; 고나도렐린 작용제; 항-안드로겐; 메티오닌 아미노펩티다아제 억제자; 기질 금속단백분해효소 억제자; 비스포스포네이트; 생물학적 반응 조절제; 항증식 항체; 헤파라나아제 억제자; Ras 종양원성 이소형의 억제자; 텔로머라아제 억제자; 프로테아좀 억제자; 혈액암의 치료에 사용되는 화합물; Flt-3의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물; Hsp90 억제자, 예컨대 17-AAG(17-알릴아미노겔다나마이신, NSC330507), 17-DMAG (17-디메틸아미노에틸아미노-17-디메톡시-겔단아미신, NSC707545), IPI-504, Conforma Therapeutics의 CNF1010, CNF2024, CNF1010; 테모졸로마이드(Temodal®); 키네신 스핀들 단백질 억제자, 예컨대, GlaxoSmithKline의 SB715992 또는 SB743921, 또는 CombinatoRx로부터의 펜타미딘/클로르프로마진; MEK 억제자, 예컨대 Array BioPharma의 ARRY142886, AstraZeneca의 AZD6244, Pfizer의 PD181461 및 류코보린. 본원에서 사용되는 용어 "아로마타아제(aromatase) 억제자"는 에스트로겐 생산, 예를 들어, 각각 에스트론 및 에스트라디올로의 기질 안드로스테네디온 및 테스토스테론의 변환을 억제하는 화합물에 관한 것이다. 상기 용어는 스테로이드, 특히 아타메스탄, 엑세메스탄 및 포르메스탄, 특히 비-스테로이드, 특히 아미노글루테티미드, 로글

레티미드, 피리도글루테티미드, 트리로스탄, 테스토락톤, 케토코나졸, 보로졸, 파드로졸, 아나스트로졸 및 레트로졸을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 엑세메스탄은 상표명 Aromasin™으로 시판된다. 포르메스탄은 상표명 Lentaron™으로 시판된다. 파드로졸은 상표명 Afema™으로 시판된다. 아나스트로졸은 상표명 Arimidex™으로 시판된다. 레트로졸은 상표명 Femara™ 또는 Femar™로 시판되고 있다. 아미노글루테티미드는 상표명 Orimeten™으로 시판된다. 아로마타아제 억제자인 화학요법제를 포함하는 본 발명의 조합은 유방 종양과 같은 호르몬 수용체 양성 종양의 치료에 특히 유용하다.

[0632] 본원에서 사용되는 용어 "항에스트로겐"은 에스트로겐 수용체 수준에서 에스트로겐의 효과를 길항하는 화합물에 관한 것이다. 상기 용어는 타목시펜, 풀베스트란트, 랄록시펜 및 랄록시펜 하이드로클로라이드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 타목시펜은 상표명 Nolvadex™로 시판된다. 랄록시펜 하이드로클로라이드는 상표명 Evista™으로 시판된다. 풀베스트란트는 상표명 Faslodex™로 투여될 수 있다. 항에스트로겐인 화학요법제를 포함하는 본 발명의 조합은 유방 종양과 같은 에스트로겐 수용체 양성 종양의 치료에 특히 유용하다.

[0633] 본원에서 사용되는 용어 "항-안드로겐"은 안드로겐 호르몬의 생물학적 효과를 억제할 수 있고 비칼루타미드(Casodex™)를 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 물질에 관한 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "고나도렐린 작용제"는 아바렐릭스, 고세렐린 및 고세렐린 아세테이트를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 고세렐린은 상표명 Zoladex™으로 투여될 수 있다.

[0634] 본원에서 사용되는 용어 " 국소이성화효소 I 억제자"는 토포테칸, 질메테칸, 이리노테칸, 캄프토테시안 및 이의 유사체, 9-니트로캄프토테신 및 거대분자 캄프토테신 접합체 PNU-166148을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 이리노테칸은, 예를 들어, Camptosar™ 상표로 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 토포테칸은 상표명 Hycamptin™으로 시판된다.

[0635] 본원에서 사용되는 용어 "국소이성화효소 II 억제자"는 (Celyx™와 같은 리포솜 제형을 포함하는) 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신과 같은 안트라사이클린, 안트라퀴논 미톡산트론 및 로속산트론, 및 포도필로독소 에토포시드 및 테니포시드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 에토포시드는 상표명 Etopophos™으로 시판된다. 테니포시드는 상표명 VM 26-Bristol 독소루비신은 상표명 Acriblastin™ 또는 Adriamycin™으로 시판된다. 에피루비신은 상표명 Farmorubicin™으로 시판된다. 이다루비신은 상표명 Zavedos™으로 시판되고 있다. 미톡산트론은 상표명 Novantron으로 시판된다.

[0636] 용어 "미세관 활성제"는 파클리탁셀 및 도세탁셀과 같은 탁산; 빈블라스틴 또는 빈블라스틴 설페이트, 빈크리스틴 또는 빈크리스틴 설페이트, 및 비노렐빈과 같은 빈카 알칼로이드; 디코스토몰리드; 코키신 및 에포틸론 및 이들의 유도체를 포함하지만 이에 한정되지 않는 미세관 안정화, 미세관 불안정화 화합물 및 미세관 중합 억제자에 관한 것이다. 파클리탁셀은 상표명 Taxol™로 시판되고 있다. 도세탁셀은 상표명 Taxotere™으로 시판된다. 빈블라스틴 설페이트는 상표명 Vinblastin R.P™으로 시판된다. 빈크리스틴 설페이트는 상표명 Farmistin™이라는 상표명으로 시판된다.

[0637] 본원에서 사용되는 용어 "알킬화제"는 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란 또는 니트로소리아(BCNU 또는 글리델)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 시클로포스파미드는 상표명 Cyclostin™로 시판된다. 이포스파마이드는 상표명 Holoxan™로 시판된다.

[0638] 용어 "히스톤 탈아세틸화효소 억제자" 또는 "HDAC 억제자"는 히스톤 탈아세틸화효소를 억제하고 항증식 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다. 이는 수베로일아닐리드 히드록삼산(SAHA)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0639] 용어 "항신생물 항대사물"은 5-플루오로우라실 또는 5-FU, 카페시타빈, 젬시타빈, DNA 탈메틸화 화합물, 예컨대 5-아자시티딘 및 데시타빈, 메토트렉세이트 및 에다트렉세이트, 및 엽산 길항제, 예컨대 페메트렉시드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 카페시타빈은 상표명 Xeloda™로 시판된다. 젬시타빈은 상표명 Gemzar™로 시판된다.

[0640] 본원에서 사용되는 용어 "백금 화합물"은 카보플라틴, 시스-플라틴, 시스플라틴 및 옥살리플라틴을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 카보플라틴은, 예를 들어 Carboplat™ 상표로 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 옥살리플라틴은, 예를 들어, Eloxatin™ 상표로 시판되는 형태로 투여될 수 있다.

[0641] 용어 "단백질 또는 지질 키나아제 활성; 또는 단백질 또는 지질 인산분해효소 활성을 표적화/감소시키는 화합물; 또는 본원에서 사용되는 추가 항-혈관형성 화합물"은, 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 단백질 티로신 키나아제 및/또는 세린 및/또는 트레오닌 키나아제 억제자 또는 지질 키나아제 억제자, 예컨대 a) 혈소판 유래 성장 인자 수용체(PDGFR)의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물, 예를 들어,

PDGFR의 활성을 감소시키거나 억제하고, 특히 PDGF 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들어 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들어 이마티닙, SU101, SU6668 및 GFB-111; b) 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR)의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물; c) 인슐린-유사 성장 인자 수용체 I(IGF-IR)의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물, 예를 들어, IGF-IR의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 억제하고, 특히 IGF-I 수용체의 키나아제 활성을 억제하는 화합물, 또는 IGF-I 수용체의 세포외 도메인 또는 이의 성장 인자를 표적화하는 항체; d) Trk 수용체 티로신 키나아제 계열의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물, 또는 에프린 B4 억제자; e) AxI 수용체 티로신 키나아제 계열의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물; f) Ret 수용체 티로신 키나아제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물; g) Kit/SCFR 수용체 티로신 키나아제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 이마티닙; h) C-키트 수용체 티로신 키나아제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물, 이는 PDGFR 계열의 일부이고, 예를 들어, c-Kit 수용체 티로신 키나아제 계열의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 억제하고, 특히 c-Kit 수용체를 억제하는 화합물, 예컨대 이마티닙; i) c-Abl 계열 구성원의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물, 이들의 유전자 융합 산물(예: BCR-Abl 키나아제) 및 돌연변이체, c-Abl 계열 구성원 및 이들의 유전자 융합 산물의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물, 예를 들어 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예컨대 이마티닙 또는 닐로티닙(AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; ParkeDavis로부터의 PD173955; 또는 다사티닙(BMS-354825); j) 단백질 키나아제 C(PKC) 및 세린/트레오닌 키나아제의 Raf 계열의 구성원의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 억제하는 단계, MEK의 구성원, SRC, JAK/범JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K , SYK, BTK 및 TEC 계열, 및/또는 스타우로스포린 유도체를 포함하는 사이클린 의존성 키나아제 계열(CDK)의 구성원, 예컨대 미도스타우린; 추가 화합물의 예는 UCN-01, 사핑올, 베이 43-9006, 브리오스타틴 1, 페리포신; 일모포신; RO 318220 및 RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; 이소키놀린 화합물; FTI; PD184352 또는 QAN697(P13K 억제자) 또는 AT7519(CDK 억제자); k) 단백질-티로신 키나아제 억제자의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물, 예를 들어, 단백질-티로신 키나아제 억제자의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물은 이마티닙 메실레이트(Gleevec™) 또는 티포스틴, 예컨대 티포스틴 A23/RG-50810; AG 99; 티포스틴 AG 213; 티포스틴 AG 1748; 티포스틴 AG 490; 티포스틴 B44; 티포스틴 B44(+) 거울상 이성질체; 티포스틴 AG 555; AG 494; 티포스틴 AG 556, AG957 및 아다포스틴(4-{[(2,5-디하이드록시페닐)메틸]아미노}-벤조산 아다만틸 에스테르; NSC 680410, 아다포스틴)을 포함함; l) 수용체 티로신 키나아제($EGFR_1$ ErbB2)의 표피 성장 인자 계열의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물, ErbB3, 동종- 또는 이종이량체로서의 ErbB4) 및 이들의 돌연변이체, 예를 들어, 표피 성장 인자 수용체 계열의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물은 특히 EGF 수용체 티로신 키나아제 계열의 구성원을 억제하는 단백질 또는 항체임, 예컨대 EGF 수용체, ErbB2, ErbB3 및 ErbB4에 결합하거나 EGF 또는 EGF 관련 리간드에 결합하거나, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; 트라스투주맙(Herceptin™), 세툭시맙(Erbitux™), 이레사, 타세바, OSI-774, Cl-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 또는 E7.6.3, 및 7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘 유도체; m) c-Met 수용체의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물, 예를 들어, c-Met의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물, 특히 c-Met 수용체의 키나아제 활성을 억제하는 화합물, 또는 c-Met의 세포외 도메인을 표적화하거나 HGF에 결합하는 항체, n) 하나 이상의 JAK 계열 구성원(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 및/또는 pan-JAK)의 키나아제 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물; 예로 PRT-062070, SB-1578, 바리시티닙, 파크리티닙, 모멜로티닙, VX-509, AZD-1480, TG-101348, 피토시스, 및 룩소리티닙을 포함하지만 이에 한정되지 않음; o) ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, 부파를리십, 피크트렐리십, PF-4691502, BYL-719, 닥톨리십, XL-147, XL-765, 및 이델라리십을 포함하지만 이에 한정되지 않는 PI3 키나아제(PI3K)의 키나아제 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물; 및 q) 시클로파민, 비스모데지브, 이트라코나졸, 에리스모데지브, 및 IPI-926(사리데지브)을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 헤지호그 단백질(Hh) 또는 평활화된 수용체(SMO) 경로의 신호 전달 효과를 표적화하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물.

[0642] 본원에서 사용되는 용어 “PI3K 억제자”는 PI3Kα, PI3Kɣ, PI3Kδ, PI3Kβ, PI3K-C2α, PI3K-C2β, PI3K-C2ɣ, Vps34, p110-α, p110-β, p110-ɣ, p110-δ, p85-α, p85-β, p55-ɣ, p150, p101, 및 p87을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 포스파티딜이노시톨-3-키나아제 계열에서 하나 이상의 효소에 대한 억제 활성을 갖는 화합물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본 발명에 유용한 PI3K 억제자의 예는 ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, 부파를리십, 피크트렐리십, PF-4691502, BYL-719, 닥톨리십, XL-147, XL-765, 및 이델라리십을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0643] 본원에서 사용되는 용어 “BTK 억제자”는 AVL-292 및 이브루티닙을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 브루톤 티

로신 키나아제(BTK)에 대한 억제 활성을 갖는 화합물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0644] 본원에서 사용되는 용어 "SYK 억제자"는, PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607, 및 포스타마티닙을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 비장 티로신 키나아제(SYK)에 대한 억제 활성을 갖는 화합물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0645] 본원에서 사용되는 용어 "Bcl-2 억제자"는 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는 B 세포 림프종 2 단백질(Bcl-2)에 대한 억제 활성을 갖는 화합물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다: ABT-199, ABT-731, ABT-737, 아포고시폴, Ascenta의 pan-Bcl-2 억제자, 커큐민(및 이의 유사체), 이중 Bcl-2/Bcl-xL 억제자(Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), Genasense (G3139), HA14-1 (및 이의 유사체; WO2008118802 참조), 나비토클락스(및 이의 유사체, US7390799 참조), NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University), 오바토클락스(및 이의 유사체, WO2004106328 참조), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), TW 시리즈 화합물 (Univ. 미시간 주), 및 베네토클락스. 일부 실시예에서, Bcl-2 억제자는 소분자 치료제이다. 일부 실시예에서, Bcl-2 억제자는 펩티드모방체이다.

[0646] BTK 억제 화합물, 및 본 발명의 화합물과 조합하여 이러한 화합물에 의해 치료될 수 있는 병태의 추가 예시는 WO2008039218 및 WO2011090760에서 확인할 수 있으며, 그 전체는 참조로서 본원에 통합된다.

[0647] 본 발명의 화합물과 조합하여 이러한 화합물에 의해 치료될 수 있는 SYK 억제 화합물, 및 병태의 추가 예시는 WO2003063794, WO2005007623, 및 WO2006078846에서 확인할 수 있으며, 그 전체는 참조로서 본원에 통합된다.

[0648] PI3K 억제 화합물, 및 본 발명의 화합물과 조합하여 이러한 화합물에 의해 치료될 수 있는 병태의 추가 예시는 WO2004019973, WO2004089925, WO2007016176, US8138347, WO2002088112, WO2007084786, WO2007129161, WO2006122806, WO2005113554, 및 WO2007044729에서 확인할 수 있으며, 그 전체는 참조로서 본원에 통합된다.

[0649] JAK 억제 화합물, 및 본 발명의 화합물과 조합하여 이러한 화합물에 의해 치료될 수 있는 병태의 추가 예시는 WO2009114512, WO2008109943, WO2007053452, WO2000142246, 및 WO2007070514에서 확인할 수 있으며, 그 전체는 참조로서 본원에 통합된다.

[0650] 추가의 항-혈관형성 화합물은 이들의 활성에 대한 다른 메커니즘을 갖는 화합물, 예를 들어 단백질 또는 지질 키나아제 억제와 관련이 없는 화합물, 예를 들어 탈리도마이드(Thalomid™) 및 TNP-470을 포함한다.

[0651] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 유용한 프로테아좀 억제자의 예는 보르테조밉, 디설피람, 에피갈로카테킨-3-갈레이트(EGCG), 살리노스포라미드 A, 카르필조밉, ONX-0912, CEP-18770, 및 MLN9708을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0652] 단백질 또는 지질 인산분해효소의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은, 예를 들어, 오카다산 또는 이의 유도체와 같은, 인산분해효소 1, 인산분해효소 2A, 또는 CDC25의 억제자다.

[0653] 세포 분화 과정을 유도하는 화합물은 레티노산, α- γ- 또는 δ-토코페롤 또는 α- γ- 또는 δ-토코트리에놀을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0654] 본원에서 사용되는 용어 시클로옥시게나아제 억제자는 Cox-2 억제자, 5-알킬 치환된 2-아릴아미노페닐아세트산 및 유도체, 예컨대 셀레콕시브(Celebrex™), 로페콕시브(Vioxx™), 에토리콕시브, 발데콕시브 또는 5-알킬-2-아릴아미노페닐아세트산, 예컨대 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐 아세트산, 루미라콕시브를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0655] 본원에서 사용되는 용어 "비스포스포네이트"는 에트리도닉, 클라드로닉, 틸루드로닉, 파미드로닉, 알렌드로닉, 이반드로닉, 라이스트로닉 및 졸레드론산을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 에트리돈산은 상표명 Didronel™로 시판된다. 클로로드론산은 상표명 Bonefos™로 시판된다. 틸루드론산은 상표명 Skelid™로 시판된다. 파미드론산은 상표명 Aredia™로 시판된다. 알렌드론산은 상표명 Fosamax™으로 시판된다. 이반드론산은 상표명 Bondranat™로 시판된다. 리세론산은 상표명 Actonel™으로 시판된다. 졸레드론산은 상표명 Zometa™으로 시판된다. 용어 "mTOR 억제자"는 라파마이신의 포유류 표적(mTOR)을 억제하고 시롤리무스(Rapamune®), 에베롤리무스(Certican™), CCI-779 및 ABT578과 같은 항증식 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다.

[0656] 본원에서 사용되는 용어 "헤파라나아제 억제자"는 헤파린 설페이트 분해를 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 상기 용어는 PI-88을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본원에서 사용되는 용어 "생물학적 반응 조절제"는 림포카인 또는 인터페론을 지칭한다.

[0657] 본원에서 사용되는 용어 "Ras 종양원성 이소형의 억제자", 예컨대 H-Ras, K-Ras, 또는 N-Ras는 Ras의 종양원성 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; 예를 들어, L-744832, DK8G557 또는 R115777(Zarnestra™)과 같은 "파르네실 전이효소 억제자"를 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "텔로머라아제 억제자"는 텔로머라아제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 텔로머라아제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 특히 텔로메스타틴과 같은 텔로머라아제 수용체를 억제하는 화합물이다.

[0658] 본원에서 사용되는 용어 "메티오닌 아미노펩티다아제 억제자"는 메티오닌 아미노펩티다아제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 메티오닌 아미노펩티다아제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 벵아미드 또는 이의 유도체를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0659] 본원에서 사용되는 용어 "프로테아좀 억제자"는 프로테아좀의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 프로테아좀의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 보르테조밉(Velcade™) 및 MLN 341을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0660] 본원에서 사용되는 용어 "매트릭스 금속단백분해효소 억제자" 또는 ("MMP" 억제자)는 콜라겐 펩티드모방체 및 비펩티도모방체 억제자, 테트라사이클린 유도체, 예를 들어 히드록사메이트 펩티드모방체 억제자 바티마스타트 및 이의 경구용 생체 이용 가능한 유사체 마리마스타트(BB-2516), 프리노마스타트(AG3340), 메타스타트(NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B 또는 AAJ996을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0661] 본원에서 사용되는 용어 "혈액암의 치료에 사용되는 화합물"은, FMS-유사 티로신 키나아제 수용체(Flt-3R)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물인, FMS-유사 티로신 키나아제 억제자; 인터페론, 1-β-D-아라비노푸란실시토신(ara-c) 및 바이설판; 역형성 림프종 키나아제를 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물인, ALK 억제자, 및 Bcl-2 억제자를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0662] FMS-유사 티로신 키나아제 수용체(Flt-3R)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 특히 PKC412, 미도스타우린, 스타우로스포린 유도체, SU11248 및 MLN518과 같은 Flt-3R 수용체 키나아제 계열의 구성원을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체이다.

[0663] 본원에서 사용되는 용어 "HSP90 억제자"는 HSP90의 내인성 ATPase 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; 유비퀴틴 프로테오좀 경로를 통해 HSP90 클라이언트 단백질을 분해, 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. HSP90의 내인성 ATPase 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 특히 HSP90의 ATPase 활성을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예컨대 17-알릴아미노,17-데메톡시겔다나마이신(17AAG), 겔다나마이신 유도체; 다른 겔다나마이신 관련 화합물; 라디시콜 및 HDAC 억제자다.

[0664] 본원에서 사용되는 용어 "항증식성 항체"는 트라스투주맙(Herceptin™), Trastuzumab-DM1, 에르비투스, 베바시주맙(Avastin™), 리툭시맙(Rituxan®), PRO64553(항-CD40) 및 2C4 항체를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 항체란 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한 온전한 단클론 항체, 다클론 항체, 적어도 2개의 온전한 항체로부터 형성된 다중특이적 항체, 및 항체 단편을 의미한다.

[0665] 급성 골수성 백혈병(AML)의 치료를 위해, 본 발명의 화합물은 표준 백혈병 요법과 조합하여, 특히 AML의 치료에 사용되는 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은, 예를 들어 파르네실 트랜스퍼라아제 억제자 및/또는 AML의 치료에 유용한 다른 약물, 예컨대 다우노루비신, 아드리아마이신, Ara-C, VP-16, 테니포시드, 미톡산트론, 이다루비신, 카보플라틴 및 PKC412와 조합하여 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 본 발명은 ITD 및/또는 D835Y 돌연변이와 연관된 AML을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물을 하나 이상의 FLT3 억제자와 함께 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, FLT3 억제제는 퀴자티닙(AC220), 스타우로스포린 유도체(*예를 들어*, 미도스타우린 또는 레스타우르티닙), 소라페닙, 탄두티닙, LY-2401401, LS-104, EB-10, 파미티닙, NOV-110302, NMS-P948, AST-487, G-749, SB-1317, S-209, SC-110219, AKN-028, 페드라티닙, 토자세르십, 및 수니티닙으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, FLT3 억제자는 퀴자티닙, 미도스타우린, 레스타우르티닙, 소라페닙, 및 수니티닙으로부터 선택된다.

[0666] 다른 항-백혈병 화합물은, 예를 들어, 데옥시시티딘의 2'-알파-하이드록시 리보오스(아라비노시드) 유도체인, 피리미딘 유사체, Ara-C를 포함한다. 또한, 하이포크산틴, 6-메르캅토푸린(6-MP) 및 플루다라빈 포스페이트의 퓨린 유사체가 포함된다. 나트륨 부티레이트 및 수베로일아닐리드 히드록삼산(SAHA)과 같은 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC) 억제자의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 히스톤 탈아세틸화효소로 알려진 효소의 활성을 억제한다. 구체적인 HDAC 억제자는 MS275, SAHA, FK228(이전 FR901228), 트리코스타틴 A, 및 N-하이드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가

능한 염, 및 N-하이드록시-3-[4-[(2-하이드록시에틸){2-(1H-인돌-3-일)에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 특히 젖산 염을 포함하지만 이에 한정되지 않는 미국 특허 제6,552,065호에 개시된 화합물을 포함한다. 본원에서 사용되는 소마토스타틴 수용체 길항제는 옥트레오티드 및 SOM230과 같은 소마토스타틴 수용체를 표적화, 치료 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 종양 세포 손상 접근법은 이온화 방사선과 같은 접근법을 지칭한다. 상기 및 이하에서 지칭되는 용어 "이온화 방사선"은 전자기선(예컨대, X-선 및 감마선) 또는 입자(예컨대, 알파 및 베타 입자)로서 발생하는 이온화 방사선을 의미한다. 이온화 방사선은 방사선 요법에 제공되지만, 이에 한정되지 않으며, 당해 분야에 공지되어 있다. Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita 등, Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993)를 참조한다.

[0667] 또한, EDG 결합제 및 리보뉴클레오티드 환원효소 억제자가 포함된다. 본원에서 사용되는 용어 "EDG 결합제"는 FTY720과 같은 림프구 재순환을 조절하는 면역억제자의 부류를 지칭한다. 용어 "리보뉴클레오티드 환원효소 억제자"는 플루다라빈 및/또는 시토신 아라비노시드(ara-C), 6-티오구아닌, 5-플루오로우라실, 클라드리빈, 6-메르캅토푸린(특히 ALL에 대해 ara-C와 병용) 및/또는 펜토스타틴을 포함하지만 이에 한정되지 않는 피리미딘 또는 퓨린 뉴클레오시드 유사체를 지칭한다. 리보뉴클레오티드 환원효소 억제자는 특히 하이드록시우레아 또는 2-하이드록시-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체이다.

[0668] 또한, 특히 VEGF의 이들 화합물, 단백질 또는 단클론 항체, 예컨대 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 숙신산염; Angiostatin™; Endostatin™; 안트라닐산 아미드; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; 베바시주맙; 또는 항-VEGF 항체 또는 항-VEGF 수용체 항체, 예컨대 rhuMAb 및 RHUFab, VEGF 앱타머, 예컨대 Macugon; FLT-4 억제자, FLT-3 억제자, VEGFR-2 IgGI 항체, 안지오자임(RPI 4610) 및 베바시주맙(Avastin™)이 포함된다.

[0669] 본원에서 사용되는 광역학적 요법은 암을 치료하거나 예방하기 위해 감광 화합물로서 알려진 특정 화학물질을 사용하는 요법을 지칭한다. 광역학적 요법의 예는 Visudyne™ 및 포르피머 나트륨과 같은 화합물로 치료하는 것을 포함한다.

[0670] 본원에서 사용되는 바와 같은 혈관형성 스테로이드는 혈관형성을 차단하거나 억제하는 화합물, 예를 들어, 아네코르타브, 트리암시놀론, 하이드로코르티손, 11-α-에피하이드로코티솔, 코르텍솔론, 17α-하이드록시프로게스테론, 코르티코스테로이드, 데옥시코르티코스테론, 테스토스테론, 에스트론 및 덱사메타손을 지칭한다.

[0671] 코르티코스테로이드를 함유하는 이식재는 플루오시놀론 및 덱사메타손과 같은 화합물을 지칭한다.

[0672] 다른 화학요법 화합물은 식물 알칼로이드, 호르몬 화합물 및 길항제; 생물학적 반응 조절제, 바람직하게는 림포카인 또는 인터페론; 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 유도체; shRNA 또는 siRNA; 또는 다른 또는 알려지지 않은 작용 메커니즘을 갖는 기타 화합물 또는 화합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0673] 본 발명의 화합물은 또한, 항염증제, 기관지확장제 또는 항히스타민제 약물 물질과 같은 다른 약물 물질과 조합하여 사용하기 위한 공동 치료 화합물로서, 특히 전술한 것들과 같은 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환의 치료에서, 예를 들어 이러한 약물의 치료 활성의 강화제로서, 또는 이러한 약물의 요구되는 투여 또는 잠재적 부작용을 감소시키는 수단으로서 유용하다. 본 발명의 화합물은 고정된 약학적 조성물에서 다른 약물 물질과 혼합될 수 있거나, 다른 약물 물질 이전에, 동시에 또는 이후에 별도로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 항염증제, 기관지확장제, 항히스타민제 또는 진해제 약물 물질과 전술한 바와 같은 본 발명의 화합물의 조합을 포함하며, 본 발명의 상기 화합물 및 상기 약물 물질은 동일하거나 상이한 약학적 조성물에 있다.

[0674] 적절한 항염증제는 스테로이드, 특히 글루코코르티코스테로이드, 예컨대 부데소니드, 베클라메타손 디프로피오네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소니드 또는 모메타손 푸로에이트; 비스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 작용제; LTB4 길항제, 예컨대 LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247; LTD4 길항제, 예컨대 몬테루카스트 및 자피루카스트; PDE4 억제자, 예컨대 실로밀라스트(Ariflo® GlaxoSmithKline), 로플루밀라스트(Byk Gulden),V-11294A(Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12- 281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo); A2a 작용제; A2b 길항제; 및 베타-2 아드레날린 수용체 작용제, 예컨대 알부테롤(살부타몰), 메타프로테레놀, 테르부탈린, 살메테롤 페노테롤, 프로카테롤, 특히 포르모테롤 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 적절한 기관지확장제는 항콜린제 또는 항무스카린 화합물, 특히 이프라트로피움

브로마이드, 옥시트로피움 브로마이드, 티오트로피움 염 및 CHF 4226(Chiesi), 및 글리코피롤레이트를 포함한다.

[0675] 적절한 항히스타민 약물 물질은 세티리진 하이드로클로라이드, 아세트아미노펜, 클레마스틴 푸마르산염, 프로메타진, 로라티딘, 데스로라티딘, 디펜히드라민 및 펙소페나딘 하이드로클로라이드, 액티바스틴, 아스테미졸, 아젤라스틴, 에바스틴, 에피나스틴, 미졸라스틴 및 테페나딘을 포함한다.

[0676] 본 발명의 화합물과 항염증제의 다른 유용한 조합은 케모카인 수용체의 길항제와의 조합, 예를 들어, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 및 CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, 특히 CCR-5 길항제, 예컨대 Schering-Plough 길항제 SC-351125, SCH-55700 및 SCH-D, 및 Takeda 길항제, 예컨대 N-[[4-[[[6,7-디하이드로-2-(4-메틸페닐)-5H-벤조-시클로헵텐-8-일]카르보닐]아미노]페닐]-메틸]테트라하이드로-N,N-디메틸-2H-피란-4- 염화아미늄(TAK-770)이다.

[0677] 코드 번호, 보통 명칭 또는 상표명에 의해 확인된 활성 화합물의 구조는 표준 공정서 "Merck 지수"의 실제 판 또는 데이터베이스, 예를 들어, 국제특허(예: IMS World Publications)로부터 취해질 수 있다.

[0678] *예시적인 면역-종양학제*

[0679] 일부 실시예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 면역-종양학제이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "면역-종양학제(immuno-oncology agent)"는 대상체에서 면역 반응을 강화, 자극 및/또는 상향 조절하는 데 효과적인 제제를 지칭한다. 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물과 함께 면역-종양학제를 투여하는 것은 암을 치료하는 데 시너지 효과를 갖는다.

[0680] 면역-종양학제는, 예를 들어 소분자 약물, 항체, 또는 생물학적 또는 소분자일 수 있다. 생물학적 면역-종양학제의 예는 암 백신, 항체, 및 사이토카인을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 항체는 단클론 항체이다. 일부 실시예에서, 단클론 항체는 인간화 항체 또는 인간 항체이다.

[0681] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 (i) 자극(공동자극 포함) 수용체의 작용제 또는 (ii) T 세포 상의 억제(공동억제 포함) 신호의 길항제이며, 이들 모두는 항원-특이적 T 세포 반응을 증폭시킨다.

[0682] 소정의 자극 분자 및 억제 분자는 면역글로불린 수퍼 계열(IgSF)의 구성원이다. 공동자극 또는 공동억제 수용체에 결합하는 막-결합 리간드의 하나의 중요한 계열은 B7 계열이며, B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA), 및 B7-H6을 포함한다. 공동자극 또는 공동억제 수용체에 결합하는 막 결합 리간드의 또 다른 계열은 동족 TNF 수용체 계열 구성원에 결합하는 분자의 TNF 계열이고, CD40 및 CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, 림프독소 α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, 림프독소 α1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR을 포함한다.

[0683] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 면역 반응을 자극하기 위해, T 세포 활성화를 억제하는 사이토카인(*예를 들어*, IL-6, IL-10, TGF-β, VEGF, 및 다른 면역억제 사이토카인) 또는 T 세포 활성화를 자극하는 사이토카인이다.

[0684] 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물과 면역-종양학제의 조합은 T 세포 반응을 자극할 수 있다. 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 다음과 같다: (i) T 세포 활성화를 억제하는 단백질의 길항제(*예를 들어*, 면역 관문 억제자), 예컨대 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, Galectin 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, Galectin-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, 및 TIM-4; 또는 (ii) T 세포 활성화를 자극하는 단백질의 작용제, 예컨대 B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 및 CD28H.

[0685] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 NK 세포 상의 억제 수용체의 길항제 또는 NK 세포 상의 활성화 수용체의 작용제이다. 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 리릴루맙과 같은, KIR의 길항제이다.

[0686] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) 또는 FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357)을 포함하는 CSF-1R 길항제 항체와 같은 CSF-1R 길항제를 포함하지만 이에 한정되지 않는, 대식세포 또는 단핵구를 억제하거나 고갈시키는 제제이다.

[0687] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 양성 공동자극 수용체를 결찰하는 작용제, 억제 수용체를 통한 신호 전달을

약화시키는 차단제, 길항제, 및 항종양 T 세포의 빈도를 전신적으로 증가시키는 하나 이상의 제제, 종양 미세환경 내의 구별되는 면역 억제 경로를 극복하는 제제(*예를 들어*, 억제 수용체 결합(*예:* PD-L1/PD-1 상호작용)을 차단, (*예:* 항-CD25 단클론 항체(*예를 들어*, 다클리주맙)를 사용하여 또는 *생체 외* 항-CD25 비드 고갈에 의해) Treg를 고갈 또는 억제하거나, IDO와 같은 대사 효소를 억제하거나, 또는 T 세포 에너지 또는 소모를 역전/방지함) 및 종양 부위에서 선천 면역 활성화 및/또는 염증을 유발하는 제제로부터 선택된다.

[0688] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 CTLA-4 길항제이다. 일부 실시예에서, CTLA-4 길항제는 길항성 CTLA-4 항체이다. 일부 실시예에서, 길항성 CTLA-4 항체는 YERVOY(이필리무맙) 또는 트레멜리무맙이다.

[0689] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 PD-1 길항제이다. 일부 실시예에서, PD-1 길항제는 주입에 의해 투여된다. 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 예정된 Death-1(PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분이다. 일부 실시예에서, PD-1 길항제는 길항성 PD-1 항체이다. 일부 실시예에서, 길항성 PD-1 항체는 OPDIVO(니볼루맙), KEYTRUDA(펨브롤리주맙), 또는 MEDI-0680(AMP-514; WO2012/145493)이다. 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 피딜리주맙(CT-011)일 수 있다. 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 AMP-224로 불리는, IgG1의 Fc 부분에 융합된 PD-L2(B7-DC)의 세포외 도메인으로 구성된 재조합 단백질이다.

[0690] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 PD-L1 길항제이다. 일부 실시예에서, PD-L1 길항제는 길항성 PD-L1 항체이다. 일부 실시예에서, PD-L1 항체는 MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), 더발루맙(MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874), 및 MSB0010718C (WO2013/79174)이다.

[0691] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 LAG-3 길항제이다. 일부 실시예에서, LAG-3 길항제는 길항성 LAG-3 항체이다. 일부 실시예에서, LAG3 항체는 BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218), 또는 IMP-731 또는 IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273)이다.

[0692] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 CD137(4-1BB) 작용제이다. 일부 실시예에서, CD137(4-1BB) 작용제는 작용성 CD137 항체이다. 일부 실시예에서, CD137 항체는 우렐루맙 또는 PF-05082566(WO12/32433)이다.

[0693] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 GITR 작용제이다. 일부 실시예에서, GITR 작용제는 작용성 GITR 항체이다. 일부 실시예에서, GITR 항체는 BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO06/105021, WO09/009116), 또는 MK-4166 (WO11/028683)이다.

[0694] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 인돌아민(2,3)-디옥시게나아제(IDO) 길항제이다. 일부 실시예에서, IDO 길항제는 에파카도스타트(INCB024360, Incyte); 인독시모드(NLG-8189, NewLink Genetics Corporation); 캡마니팁(INC280, Novartis); GDC-0919(Genentech/Roche); PF-06840003(Pfizer); BMS:F001287(Bristol-Myers Squibb); Phy906/KD108(Phytoceutica); 키뉴레닌을 분해하는 효소(Kynase , Ikena Oncology, 기존 Kyn Therapeutics로 알려짐); 및 NLG-919(WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237)로부터 선택된다.

[0695] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 OX40 작용제이다. 일부 실시예에서, OX40 작용제는 작용성 OX40 항체이다. 일부 실시예에서, OX40 항체는 MEDI-6383 또는 MEDI-6469이다.

[0696] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 OX40L 길항제이다. 일부 실시예에서, OX40L 길항제는 길항성 OX40 항체이다. 일부 실시예에서, OX40L 길항제는 RG-7888(WO06/029879)이다.

[0697] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 CD40 작용제이다. 일부 실시예에서, CD40 작용제는 작용성 CD40 항체이다. 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 CD40 길항제이다. 일부 실시예에서, CD40 길항제는 길항성 CD40 항체이다. 일부 실시예에서, CD40 항체는 루카투무맙 또는 다세투주맙이다.

[0698] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 CD27 작용제이다. 일부 실시예에서, CD27 작용제는 작용성 CD27 항체이다. 일부 실시예에서, CD27 항체는 바릴루맙이다.

[0699] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 (B7H3에 대한) MGA271(WO11/109400)이다.

[0700] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 아바고보맙, 아데카투무맙, 아푸투주맙, 알렘투주맙, 아나투모맙 마페나톡스, 아폴리주맙, 아테졸리맙, 아벨루맙, 블리나투모맙, BMS-936559, 카투막소맙, 더발루맙, 에파카도스타트, 에프라투주맙, 인독시모드, 이노투주맙 오조가미신, 인텔루무맙, 이필리무맙, 이사툭시맙, 람브롤리주맙, MED14736, MPDL3280A, 니볼루맙, 오비누투주맙, 오카라투주맙, 오파투무맙, 올라타투맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, 리툭시맙, 티시리무맙, 사말리주맙, 또는 트레멜리무맙이다.

[0701] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 면역자극제이다. 예를 들어, PD-1 및 PD-L1 억제 축을 차단하는 항체는 활성화된 종양-반응성 T 세포를 방출할 수 있고, 임상 시험에서 종래의 면역요법에 민감한 것으로 간주되지 않은 일부 종양 유형을 포함하여, 종양 조직학의 수를 증가시키면서 지속적인 항종양 반응을 유도하는 것으로 나타났다. *예를 들어*, Okazaki, T. *등* (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218; Zou *등* (2016) Sci. Transl. Med. 8 참조. 항-PD-1 항체 니볼루맙(Opdivo®, Bristol-Myers Squibb, ONO-4538, MDX1106 및 BMS-936558로도 알려짐)은 이전 항-혈관형성 요법 동안 또는 후에 질병 진행을 경험한 RCC 환자에서 전체 생존을 개선할 가능성을 나타냈다.

[0702] 일부 실시예에서, 면역조절 치료제는 종양 세포의 세포자멸사를 특이적으로 유도한다. 본 발명에서 사용될 수 있는 승인된 면역조절 치료제는 포말리도미드(Pomalyst®, Celgene); 레날리도미드(Revlimid®, Celgene); 인제놀 메부테이트(Picato®, LEO Pharma)를 포함한다.

[0703] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 암 백신이다. 일부 실시예에서, 암 백신은 무증상성 또는 최소 증상성 전이성 거세 저항성(호르몬-불응성) 전립선암의 치료에 대해 승인된, 시푸류셀-T(Provenge ®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals); 및 흑색종에서 절제 불가능한 피부, 피하 및 결절 병변의 치료에 대해 승인된 유전적으로 변형된 종양용해성 바이러스 요법(oncolytic viral therapy)인, 탈리모겐 라헤르파렙벡(Imlygic ®, BioVex/Amgen, 이전에 T-VEC로 알려짐)으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 종양용해성 바이러스 요법, 예컨대 펙사스티모겐 데바시렙벡(PexaVec/JX-594, SillaJen/구 Jennerex Biotherapeutics), 간세포암종(NCT02562755) 및 흑색종(NCT00429312)의 경우 GM-CSF를 발현하도록 조작된 티미딘 키나아제-(TK-) 결핍 우두 바이러스; 결장직장암(NCT01622543); 전립선암(NCT01619813); 두경부 편평 세포암(NCT01166542); 췌장 선암종(NCT00998322); 및 비소세포 폐암(NSCLC)(NCT 00861627)을 포함하는 많은 암에서, RAS-활성화되지 않은 세포에서 복제되지 않는 호흡기 장내 희귀 바이러스(레오바이러스)의 변이체인, 펠라레오렙 (Reolysin ®, Oncolytics Biotech); 난소암에서 (NCT02028117) 전장 CD80 및 T-세포 수용체 CD3 단백질에 특이적인 항체 단편을 발현하도록 조작된 아데노바이러스인, 에나데노투시브(NG-348, PsiOxus, 이전에 ColoAd1로 알려졌음); 결장직장암, 방광암, 두경부 편평 세포 암종 및 타액선암(NCT02636036)과 같은 전이성 또는 진행성 상피 종양; 흑색종(NCT03003676); 및 복막 질환, 결장직장암 또는 난소암(NCT02963831)에서 GM-CSF를 발현하도록 조작된 아데노바이러스인, ONCOS-102(Targovax/구 Oncos); 복막 암종증(NCT01443260); 난관암, 난소암(NCT 02759588)에서 각각 연구되었고, 베타-갈락토시다아제(베타-갈)/베타-글루코로니다아제 또는 베타-갈/인간 요오드화 나트륨 심포터(hNIS)를 발현하도록 조작된 우두 바이러스인, GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH); 또는 방광암(NCT02365818)에서 GM-CSF를 발현하도록 조작된 아데노바이러스인, CG0070(Cold Genesys)로부터 선택된다.

[0704] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 시토신 탈아미노효소를 발현하도록 조작된 TK- 및 우두 성장 인자-결핍 우두 바이러스로, 전구약물 5-플루오로시토신을 세포독성 약물 5-플루오로우라실로 변환할 수 있는, JX-929(SillaJen/구 Jennerex Biotherapeutics); 치료하기 어려운 RAS 돌연변이에 대해 표적화된 펩티드 기반 면역요법제인, TG01 및 TG02(Targovax/구 Oncos); 및 조작된 아데노바이러스로, Ad5/3-E2F-delta24-hTNFα-IRES-hIL20로 명명된, TILT-123(TILT Biotherapeutics); 및 림프구성 맥락수막염 바이러스(LCMV)의 당단백질(GP)을 발현하도록 조작된 소포성 구내염 바이러스(VSV)로서, 항원-특이적 $CD8^+$ T 세포 반응을 증가시키도록 설계된 항원을 발현하도록 추가로 조작될 수 있는, VSV-GP(ViraTherapeutics)로부터 선택된다.

[0705] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 키메라 항원 수용체, 또는 CAR을 발현하도록 조작된 T-세포이다. 이러한 키메라 항원 수용체를 발현하도록 조작된 T-세포는 CAR-T 세포로서 지칭된다.

[0706] 천연 리간드로부터 유래될 수 있는 결합 도메인, T 림프구에서 활성화 신호를 생성할 수 있는 TCR로부터의 CD3-zeta 신호 전달 도메인과 같은 T-세포 수용체(TCR)의 기능적 말단인 엔도도도메인에 융합된 세포 표면 항원에 특이적인 단클론 항체로부터 유래된 단쇄 가변 단편(scFv)으로 이루어진 CAR이 작제되었다. 항원 결합 시, 이러한 CAR은 효과기 세포에서 내인성 신호 전달 경로에 연결되고 TCR 복합체에 의해 개시된 것과 유사한 활성화 신호를 생성한다.

[0707] 예를 들어, 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 미국 특허 제8,906,682호(June *등*; 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨)에 설명되는 것들 중 하나로서, (CD3 제타와 같은) 제타 사슬의 T 세포 항원 수용체 복합체의 세포내 신호 전달 도메인에 융합된, 항원 결합 도메인(예: CD19에 결합하는 도메인)을 갖는 세포외 도메인을 포함하도록 조작된 CAR-T 세포를 개시한다. T 세포에서 발현될 때, CAR은 항원 결합 특이성에 기초하여 항원 인식을 재유도할 수 있다. CD19의 경우, 항원은 악성 B 세포에서 발현된다. 현재 광범위한 적응증에서 CAR-T를 사용하여 200건

이상의 임상시험이 진행 중이다 [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1].

[0708] 일부 실시예에서, 면역자극제는 레티노산 수용체 관련 희귀 수용체ɣ(ROR ɣt)의 활성화제이다. RORɣt는 CD4+(Th17) 및 CD8+(Tc17) T 세포의 17형 효과기 서브세트의 분화 및 유지에서 뿐만 아니라 NK 세포와 같은 선천 면역 세포 서브모집단을 발현하는 IL-17의 분화에 있어서 주요 역할을 하는 전사 인자이다. 일부 실시예에서, ROR ɣt의 활성화제는 고형 종양(NCT02929862)의 치료를 위한 임상시험에서 현재 평가 중인, LYC-55716(Lycera)이다.

[0709] 일부 실시예에서, 면역자극제는 톨-유사 수용체(TLR)의 작용제 또는 활성화제이다. TLR의 적절한 활성화제는 SD-101(Dynavax)과 같은 TLR9의 작용제 또는 활성화제를 포함한다. SD-101은 B 세포, 여포성 및 기타 림프종(NCT02254772)에 대해 연구되고 있는 면역자극 CpG이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 TLR8의 작용제 또는 활성제는 두경부 편평 세포암(NCT02124850) 및 난소암(NCT02431559)에 대해 연구되고 있는 모톨리모드(VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals)를 포함한다.

[0710] 본 발명에서 사용될 수 있는 다른 면역-종양학제는 항-CD137 단클론 항체인, 우렐루맙(BMS-663513, Bristol-Myers Squibb); 항-CD27 단클론 항체인, 발릴루맙(CDX-1127, Celldex Therapeutics); 항-OX40 단클론 항체인, BMS-986178(Bristol-Myers Squibb); 항-KIR 단클론 항체인, 리릴루맙(IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb); 항-NKG2A 단클론 항체인, 모날리주맙(IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca); 항-MMP9 항체인, 안데칼릭시맙(GS-5745, Gilead Sciences); 항-GITR 단클론 항체인, MK-4166 (Merck & Co.)를 포함한다.

[0711] 일부 실시예에서, 면역자극제는 엘로투주맙, 미파무르티드, 톨 유사 수용체의 작용제 또는 활성화제, 및 RORɣt의 활성화제로부터 선택된다.

[0712] 일부 실시예에서, 면역자극 치료제는 재조합 인간 인터류킨 15(rhIL-15)이다. rhIL-15는 흑색종 및 신세포 암종(NCT01021059 및 NCT01369888) 및 백혈병(NCT02689453)에 대한 치료제로서 임상에서 시험되었다. 일부 실시예에서, 면역자극제는 재조합 인간 인터류킨 12(rhIL-12)이다. 일부 실시예에서, IL-15 기반 면역요법제는 이종이량체 IL-15(hetIL-15, Novartis/Admune)이며, 이는 흑색종, 신세포 암종, 비소세포 폐암 및 두경부 편평세포 암종(NCT02452268)에 대한 제1상 임상시험에서 시험된, 가용성 IL-15 결합 단백질 IL-15 수용체 알파 사슬(IL15:sIL-15RA)에 복합체화된 내인성 IL-15의 합성 형태로 이루어진 융합 복합체이다. 일부 실시예에서, 재조합 인간 인터류킨 12(rhIL-12)는 NM-IL-12(Neumedicines, Inc.), NCT02544724, 또는 NCT02542124이다.

[0713] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 Jerry L. Adams *등*, "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology," Cancer Therapy **2015**, Vol. 14, page 603-622에 설명되는 것들로부터 선택되고, 이의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 Jerry L. Adams *등의* 표 1에 설명되는 실시예로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 Jerry L. Adams *등의* 표 2에 열거된 것들로부터 선택된 면역-종양학 표적을 표적화하는 소분자이다. 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 Jerry L. Adams *등의* 표 2에 열거된 것들로부터 선택된 소분자 제제이다.

[0714] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents," Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **2018**, Vol. 28, 319-329에 설명되는 소분자 면역-종양학제로부터 선택되며, 이의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 Peter L. Toogood에 설명되는 바와 같은 경로를 표적으로 하는 제제이다.

[0715] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 Sandra L. Ross 등, "Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", PLoS ONE 12(8): e0183390에 설명되는 것들로부터 선택되고, 이의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 이중특이적 T 세포 결합자(BiTE®) 항체 작제물이다. 일부 실시예에서, 이중특이적 T 세포 결합자(BiTE®) 항체 작제물은 CD19/CD3 이중특이적 항체 작제물이다. 일부 실시예에서, 이중특이적 T 세포 결합자(BiTE®) 항체 작제물은 EGFR/CD3 이중특이적 항체 작제물이다. 일부 실시예에서, 이중특이적 T 세포 결합자(BiTE®) 항체 작제물은 T 세포를 활성화시킨다. 일부 실시예에서, 이중특이적 T 세포 결합자(BiTE®) 항체 작제물은 T 세포를 활성화시키고, 이는 T 세포를 활성화시키고, 이는 방관자 세포에서 세포간 부착 분자 1(ICAM-1) 및 FAS의 상향조절을 유도하는 사이토카인을 방출한다. 일부 실시예에서, 이중특이적 T 세포 결합자(BiTE®) 항체 작제물은 T 세포를 활성화시켜, 방관자 세포 용해를 유도한다. 일부 실시예에서, 방관자 세포는 고형 종양에 있다. 일부 실시예에서,

용해 중인 방관자 세포는 BiTE®-활성 T 세포에 근접한다. 일부 실시예에서, 방관자 세포는 종양-연관 항원(TAA) 음성 암세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 방관자 세포는 EGFR-음성 암세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 PD-L1/PD1 축 및/또는 CTLA4를 차단하는 항체이다. 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 *생체 외* 확장된 종양-침윤 T 세포이다. 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 T 세포를 종양-연관 표면 항원(TAA)과 직접 연결하는 이중특이적 항체 작제물 또는 키메라 항원 수용체(CAR)이다.

[0716] 예시적인 면역 관문 억제자

[0717] 일부 실시예에서, 면역-종양학제는 본원에서 설명되는 바와 같은 면역 관문 억제자다.

[0718] 본원에서 사용되는 용어 "관문 억제자(checkpoint inhibitor)"는 암세포가 환자의 면역계를 회피하는 것을 방지하는 데 유용한 제제에 관한 것이다. 항종양 면역 파괴의 주요 기작 중 하나는 "T-세포 기능소실"로서 알려져 있으며, 이는 억제 수용체의 상향 조절을 야기한 항원에 대한 만성 노출로 인한 것이다. 이들 억제 수용체는 제어되지 않은 면역 반응을 예방하기 위한 면역 관문으로서 기능한다.

[0719] 세포독성 T 림프구 항원 4(CTLA-4, B 및 T 림프구 감쇠제(BTLA; CD272), T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인-3(Tim-3), 림프구 활성화 Gene-3(Lag-3; CD223), 및 기타와 같은 PD-1 및 공동억제 수용체는 종종 관문 조절제로서 지칭된다. 이들은 세포외 정보가 세포 주기 진행 및 다른 세포내 신호전달 과정을 진행해야 하는지 여부를 지시할 수 있게 하는 분자 "게이트키퍼(gatekeeper)"로서 작용한다.

[0720] 일부 실시예에서, 면역 관문 억제자는 PD-1에 대한 항체이다. PD-1은 예정된 세포 사멸 1 수용체(PD-1)에 결합하여 수용체가 억제 리간드 PDL-1에 결합하는 것을 방지함으로써, 숙주 항종양 면역 반응을 억제하는 종양의 능력을 무시한다.

[0721] 일부 실시예에서, 관문 억제자는 생물학적 치료제 또는 소분자이다. 일부 실시예에서, 관문 억제자는 단클론 항체, 인간화 항체, 완전한 인간 항체, 융합 단백질 또는 이들의 조합이다. 일부 실시예에서, 관문 억제자는 CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 계열 리간드 또는 이들의 조합으로부터 선택된 관문 단백질을 억제한다. 일부 실시예에서, 관문 억제자는 CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 계열 리간드 또는 이들의 조합으로부터 선택된 관문 단백질의 리간드와 상호작용한다. 일부 실시예에서, 관문 억제자는 면역자극제, T 세포 성장 인자, 인터류킨, 항체, 백신 또는 이들의 조합이다. 일부 실시예에서, 인터류킨은 IL-7 또는 IL-15이다. 일부 실시예에서, 인터류킨은 당질화 IL-7이다. 추가 측면에서, 백신은 수지상 세포(DC) 백신이다.

[0722] 관문 억제자는 면역계의 억제 경로를, 통계적으로 유의한 방식으로 차단하거나 억제하는 임의의 제제를 포함한다. 이러한 억제자는 소분자 억제자를 포함할 수 있거나, 면역 관문 수용체에 결합하여 이를 차단하거나 억제하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편 또는 면역 관문 수용체 리간드에 결합하여 이를 차단하거나 억제하는 항체를 포함할 수 있다. 차단 또는 억제를 위해 표적화될 수 있는 예시적인 관문 분자는 CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4(CD2 분자 계열에 속하고, 모든 NK, γδ, 및 메모리 $CD8^+$(αβ) T 세포 상에서 발현됨), CD160(BY55로도 지칭됨), CGEN-15049, CHK 1 및 CHK2 키나아제, A2aR, 및 다양한 B-7 계열 리간드를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. B7 계열 리간드는 B7- 1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 및 B7-H7을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 관문 억제자는 CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160 및 CGEN-15049 중 하나 이상에 결합하고 이의 활성을 차단하거나 억제하는, 항체, 또는 이의 항원 결합 단편, 다른 결합 단백질, 생물학적 치료제, 또는 소분자를 포함한다. 예시적인 면역 관문 억제자는 트레멜리무맙(CTLA-4 차단 항체), 항-OX40, PD-L1 단클론 항체(항-B7-H1; MEDI4736), MK-3475(PD-1 차단제), 니볼루맙(항-PD1 항체), CT-011(항-PD1 항체), BY55 단클론 항체, AMP224(항-PDL1 항체), BMS- 936559(항-PDL1 항체), MPLDL3280A(항-PDL1 항체), MSB0010718C(항-PDL 항체), 및 이필리무맙(항-CTLA-4 관문 억제자)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 관문 단백질 리간드는 PD-L1, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 및 TIM-3을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0723] 소정의 실시예에서, 면역 관문 억제자는 PD-1 길항제, PD-L1 길항제, 및 CTLA-4 길항제로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 관문 억제자는 니볼루맙(Opdivo ®), 이필리무맙(Yervoy ®), 및 펨브롤리주맙(Keytruda ®)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 관문 억제자는 니볼루맙(항-PD-1 항체, Opdivo ®, Bristol-Myers Squibb); 펨브롤리주맙(항-PD-1 항체, Keytruda ®, Merck); 이필리무맙(항-CTLA-4 항체, Yervoy ®, Bristol-Myers Squibb); 더발루맙(항-PD-L1 항체, Imfinzi®, AstraZeneca); 및 아테졸리주맙(항-PD-L1 항체,

Tecentriq ®, Genentech)으로부터 선택된다.

[0724] 일부 실시예에서, 관문 억제자는 람브롤리주맙(MK-3475), 니볼루맙(BMS-936558), 피딜리주맙(CT-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, 이필리무맙, 리르루맙, IPH2101, 펨브롤리주맙(Keytruda ®), 및 트레멜리무맙으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0725] 일부 실시예에서, 면역 관문 억제자는 기저 세포 암종(NCT03132636); NSCLC(NCT03088540); 피부 편평 세포 암종(NCT02760498); 림프종(NCT02651662); 및 흑색종(NCT03002376) 환자에서 시험된 항-PD-1 항체인, REGN2810(Regeneron); CT-011로도 알려져 있으며, 미만성 거대 B-세포 림프종 및 다발성 골수종에 대한 임상시험에서, PD-1에 결합하는 항체인, 피딜리주맙(CureTech); 비소세포 폐암, 머켈 세포 암종, 중피종, 고형 종양, 신장암, 난소암, 방광암, 두경부암, 및 위암에 대한 임상시험에서, 완전한 인간 IgG1 항-PD-L1 항체인, 아벨루맙(Bavencio ®, Pfizer/Merck KGaA), MSB0010718C로도 알려짐); 또는 비소세포 폐암, 흑색종, 삼중 음성 유방암 및 진행성 또는 전이성 고형 종양에 대한 임상시험에서, PD-1에 결합하는 억제 항체인, PDR001(Novartis)이다. 트레멜리무맙(CP-675,206; Astrazeneca)는 여러 적응증에 대한 임상시험에서 연구된 CTLA-4에 대한 완전한 인간 단클론 항체이며, 적응증은 다음을 포함한다: 중피종, 결장직장암, 신장암, 유방암, 폐암 및 비소세포 폐암, 췌장관 선암종, 췌장암, 생식 세포암, 두경부 편평 세포암, 간세포 암종, 전립선암, 자궁내막암, 간에서의 전이성 암, 간암, 거대 B-세포 림프종, 난소암, 자궁경부암, 전이성 역형성 갑상선암, 요로상피암, 난관암, 다발성 골수종, 방광암, 연조직 육종, 및 흑색종. AGEN-1884(Agenus)는 진행성 고형 종양에 대한 제1상 임상시험(NCT02694822)에서 연구 중인 항-CTLA4 항체이다.

[0726] 일부 실시예에서, 관문 억제자는 단백질-3(TIM-3)을 함유하는 T 세포 면역글로불린 뮤신의 억제자다. 본 발명에서 사용될 수 있는 TIM-3 억제자는 TSR-022, LY3321367 및 MBG453을 포함한다. TSR-022(Tesaro)는 고형 종양(NCT02817633)에서 연구 중인 항-TIM-3 항체이다. LY3321367(Eli Lilly)은 고형 종양(NCT03099109)에서 연구 중인 항-TIM-3 항체이다. MBG453(Novartis)은 진행성 악성종양(NCT02608268)에서 연구 중인 항-TIM-3 항체이다.

[0727] 일부 실시예에서, 관문 억제자는 Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체의 억제자, 또는 특정 T 세포 및 NK 세포 상의 면역 수용체인 TIGIT이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 TIGIT 억제자는 항-TIGIT 단클론 항체(NCT02913313)인, BMS-986207(Bristol-Myers Squibb); OMP-313M32(Oncomed); 및 항-TIGIT 단클론 항체(NCT03119428)를 포함한다.

[0728] 일부 실시예에서, 관문 억제자는 림프구 활성화 Gene-3(LAG-3)의 억제자다. 본 발명에서 사용될 수 있는 LAG-3 억제자는 BMS-986016 및 REGN3767 및 IMP321을 포함한다. 항-LAG-3 항체인, BMS-986016(Bristol-Myers Squibb)은 교모세포종 및 교육종(NCT02658981)에서 연구되고 있다. REGN3767(Regeneron)은 항-LAG-3 항체이며, 악성종양(NCT03005782)에서 연구되고 있다. IMP321(Immutep S.A.)은 흑색종(NCT02676869); 선암종(NCT02614833); 및 전이성 유방암(NCT00349934)에서 연구 중인, LAG-3-Ig 융합 단백질이다.

[0729] 본 발명에 사용될 수 있는 관문 억제자는 OX40 작용제를 포함한다. 임상시험에서 연구되고 있는 OX40 작용제는 전이성 신장암(NCT03092856) 및 진행성 암 및 신생물(NCT02554812; NCT05082566)에서, 작용성 항-OX40 항체인, PF-04518600/PF-8600(Pfizer); 제1상 암 임상시험(NCT02528357)에서 작용성 항-OX40 항체인, GSK3174998(Merck); 진행성 고형 종양(NCT02318394 및 NCT02705482)에서 작용성 항-OX40 항체인, MEDI0562(Medimmune/AstraZeneca); 대장암(NCT02559024), 유방암(NCT01862900), 두경부암(NCT02274155) 및 전이성 전립선암(NCT01303705) 환자에서 작용성 항-OX40 항체(Medimmune/AstraZeneca)인, MEDI6469; 및 진행성 암(NCT02737475)에서 작용성 항-OX40 항체인, BMS-986178(Bristol-Myers Squibb)을 포함한다.

[0730] 본 발명에서 사용될 수 있는 관문 억제자는 CD137(4-1BB로도 불림) 작용제를 포함한다. 임상시험에서 연구되고 있는 CD137 작용제는 미만성 거대 B 세포 림프종(NCT02951156) 및 진행성 암 및 신생물(NCT02554812 및 NCT05082566)에서 작용성 항-CD137 항체인, 유토밀루맙(PF-05082566, Pfizer); 흑색종 및 피부암(NCT02652455) 및 교모세포종 및 교육종(NCT02658981)에서 작용성 항-CD137 항체인, 우렐루맙(BMS-663513, Bristol-Myers Squibb); 및 전이성 또는 국소 진행성 악성 종양(NCT03881488)에서 작용성 항-CD137 항체인, CTX-471(Compass Therapeutics)을 포함한다.

[0731] 본 발명에 사용될 수 있는 관문 억제자는 CD27 작용제를 포함한다. 임상시험에서 연구되고 있는 CD27 작용제는 편평 세포 두경부암, 난소암, 대장암, 신세포암, 및 교모세포종(NCT02335918); 림프종(NCT01460134); 및 신경교종 및 성상세포종(NCT02924038)에서 작용성 항-CD27 항체인, 바릴루맙(CDX-1127, Celldex Therapeutics)을 포

함한다.

[0732] 본 발명에 사용될 수 있는 관문 억제자는 글루코코르티코이드-유도 종양 괴사 인자 수용체(GITR) 작용제를 포함한다. 임상시험에서 연구되고 있는 GITR 작용제는 악성 흑색종 및 다른 악성 고형 종양(NCT01239134 및 NCT02628574)에서 작용성 항-GITR 항체인, TRX518(Leap Therapeutics); 고형 종양 및 림프종(NCT 02740270)에서 작용성 항-GITR 항체인, GWN323 (Novartis); 진행성 암(NCT02697591 및 NCT03126110)에서 작용성 항-GITR 항체인, INCAGN01876(Incyte/Agenus); 고형 종양(NCT02132754)에서 작용성 항-GITR 항체인, MK-4166 (Merck) 및 진행성 고형 종양에서(NCT02583165)에서 인간 IgG1 Fc 도메인을 갖는 작용성 육량체 GITR-리간드 분자인, MEDI1873(Medimmune/AstraZeneca)을 포함한다.

[0733] 본 발명에 사용될 수 있는 관문 억제자는 유도성 T 세포 공동 자극제(ICOS, CD278로도 알려짐) 작용제를 포함한다. 임상시험에서 연구되고 있는 ICOS 작용제는 림프종에서(NCT02520791) 작용성 항-ICOS 항체인, MEDI-570(Medimmune); 제1상에서(NCT02723955) 작용성 항-ICOS 항체인, GSK3359609 (Merck); 제1상에서(NCT02904226) 작용성 항-ICOS 항체인, JTX-2011(Jounce Therapeutics)을 포함한다.

[0734] 본 발명에서 사용될 수 있는 관문 억제자는 살해 IgG-유사 수용체(KIR) 억제자를 포함한다. 임상시험에서 연구되고 있는 KIR 억제자는 백혈병(NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), 다발성 골수종(NCT02252263), 및 림프종(NCT01592370)에서의 리릴루맙(IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb); 골수종(NCT01222286 및 NCT01217203)에서의 IPH2101(1-7F9, Innate Pharma); 및 림프종(NCT02593045)에서, 긴 세포질 꼬리(KIR3DL2)의 3개의 도메인에 결합하는 항-KIR 항체인, IPH4102 (Innate Pharma)를 포함한다.

[0735] 본 발명에 사용될 수 있는 관문 억제자는 CD47과 신호 조절 단백질 알파(SIRPa) 사이의 상호작용의 CD47 억제자를 포함한다. 임상시험에서 연구되고 있는 CD47/SIRPa 억제자는 1상(NCT03013218)에서 CD47에 결합하여 CD47/SIRPa-매개 신호 전달을 방지하는 (SIRPa)의 길항 변이체인, ALX-148(Alexo Therapeutics); 제1상 임상시험(NCT02890368 및 NCT02663518)에서, SIRPa의 N-말단 CD47-결합 도메인을 인간 IgG1의 Fc 도메인과 연결함으로써 생성된 가용성 재조합 융합 단백질로서, 인간 CD47에 결합함으로써 작용하고, "먹지 말 것" 신호를 대식세포에 전달하는 것을 방지하는, TTI-621(SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics); 백혈병(NCT02641002)에서 항-CD47 항체인, CC-90002(Celgene); 및 직장결장 신생물 및 고형 종양(NCT02953782), 급성 골수성 백혈병(NCT02678338) 및 림프종(NCT02953509)에서의 Hu5F9-G4(Forty Seven, Inc.)를 포함한다.

[0736] 본 발명에 사용될 수 있는 관문 억제자는 CD73 억제자를 포함한다. 임상시험에서 연구되고 있는 CD73 억제자는 고형 종양(NCT02503774)에서 항-CD73 항체인, MEDI9447(Medimmune); 및 고형 종양(NCT02754141)에서 항-CD73 항체인, BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb)을 포함한다.

[0737] 본 발명에 사용될 수 있는 관문 억제자는 인터페론 유전자 단백질의 자극제(STING, 막관통 단백질 173, 또는 TMEM173으로도 알려짐)의 작용제를 포함한다. 임상시험에서 연구되고 있는 STING의 작용제는 림프종(NCT03010176)에서 작용성 합성 환형 디뉴클레오티드인, MK-1454(Merck); 및 1상에서(NCT02675439 및 NCT03172936) 작용성 합성 환형 디뉴클레오티드인, ADU-S100(MIW815, Aduro Biotech/Novartis)을 포함한다.

[0738] 본 발명에 사용될 수 있는 관문 억제자는 CSF1R 억제자를 포함한다. 임상시험에서 연구되고 있는 CSF1R 억제자는 결장직장암, 췌장암, 전이성 및 진행성 암(NCT02777710) 및 흑색종, 비소세포 폐암, 편평 세포 두경부암, 위장관 기질 종양(GIST) 및 난소암(NCT02452424)에서 CSF1R 소분자 억제자인, 펙시다티닙(PLX3397, Plexxikon); 및 췌장암(NCT03153410), 흑색종(NCT03101254), 및 고형 종양(NCT02718911)에서 항-CSF-1R 항체인, IMC-CS4(LY3022855, Lilly); 및 진행성 고형 종양(NCT02829723)에서 경구로 이용 가능한 CSF1R 억제자인, BLZ945(4-[2((1R,2R)-2-하이드록시시클로헥실아미노)-벤조티아졸-6-일옥실]-피리딘-2-카르복실산 메틸아미드, Novartis)를 포함한다.

[0739] 본 발명에 사용될 수 있는 관문 억제자는 NKG2A 수용체 억제자를 포함한다. 임상시험에서 연구되고 있는 NKG2A 수용체 억제자는 두경부 신생물(NCT02643550) 및 만성 림프구성 백혈병(NCT02557516)에서 항-NKG2A 항체인, 모날리주맙(IPH2201, Innate Pharma)을 포함한다.

[0740] 일부 실시예에서, 면역 관문 억제자는 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 이필리무맙, 아벨루맙, 더발루맙, 아테졸리주맙, 또는 피딜리주맙으로부터 선택된다.

[0741] 본 발명의 화합물은 또한 공지된 치료 과정, 예를 들어 호르몬 또는 방사선 투여와 조합하여 사용될 수 있다. 소정의 실시예에서, 제공된 화합물은 방사선 감작제로서, 특히 방사선 요법에 대해 불량한 민감도를 나타내는

종양의 치료에 사용된다.

[0742] 본 발명의 화합물은 단독으로 투여되거나 하나 이상의 다른 치료 화합물과 조합하여 투여될 수 있으며, 가능한 병용 요법은 고정된 조합의 형태 또는 본 발명의 화합물과 하나 이상의 다른 치료 화합물의 투여가 서로 독립적으로 엇갈리거나 투여되거나, 고정된 조합과 하나 이상의 다른 치료 화합물의 병용 투여 형태를 취한다. 본 발명의 화합물은 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 광선요법, 수술적 개입, 또는 이들의 조합과 병용하는 종양 요법을 위해 투여되거나 이에 추가하여 투여될 수 있다. 장기 요법은 전술한 바와 같이, 다른 치료 전략의 맥락에서 보조 요법에서와 동일하게 가능하다. 다른 가능한 치료는, 예를 들어 위험에 처한 환자에서, 종양 퇴행 후 환자의 상태를 유지하기 위한 요법, 또는 심지어 화학예방 요법이다.

[0743] 이들 추가 제제는 다중 투여 요법의 일부로서, 본 발명의 화합물 함유 조성물과 별도로 투여될 수 있다. 대안적으로, 이들 제제는 단일 조성물에서 본 발명의 화합물과 함께 혼합된, 단일 투여 형태의 일부일 수 있다. 다중 투여 요법의 일부로서 투여되는 경우, 2개의 활성제는 서로로부터 보통 5시간 이내에 동시에, 순차적으로 또는 일정 기간 내에 제출될 수 있다.

[0744] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조합", "조합된", 및 관련 용어는 본 발명에 따른 치료제들의 동시 또는 순차적 투여를 지칭한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 별도의 단위 투여 형태로 또는 단일 단위 투여 형태로 동시에 또는 순차적으로 다른 치료제와 함께 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 추가 치료제, 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 단일 단위 투여 형태를 제공한다.

[0745] 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 (전술한 바와 같은 추가 치료제를 포함하는 조성물에서) 본 발명의 화합물 및 추가 치료제 둘 모두의 양은 치료된 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 0.01 내지 100 mg/kg 체중/일의 본 발명의 화합물의 투여량이 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.

[0746] 추가 치료제를 포함하는 조성물에서, 추가 치료제 및 본 발명의 화합물은 상승적으로 작용할 수 있다. 따라서, 이러한 조성물 중의 추가 치료제의 양은 해당 치료제만을 이용하는 단일요법에서 요구되는 양보다 적을 것이다. 이러한 조성물에서, 0.01 내지 1,000 μg/kg 체중/일의 추가 치료제의 투여량이 투여될 수 있다.

[0747] 본 발명의 조성물에 존재하는 추가 치료제의 양은 그 치료제를 유일한 활성제로서 포함하는 조성물에 정상적으로 투여될 양 이하일 것이다. 바람직하게는, 현재 개시된 조성물 중의 추가 치료제의 양은 그 제제를 유일한 치료적 활성제로서 포함하는 조성물에 정상적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100%의 범위일 것이다.

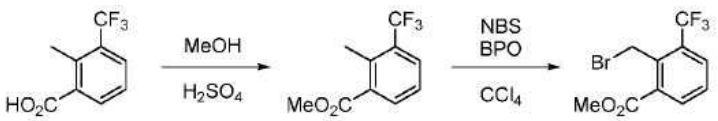
[0748] 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적 조성물은 또한 보철, 인공 밸브, 혈관 이식편, 스텐트 및 카테터와 같은 이식형 의료 장치를 코팅하기 위한 조성물에 혼입될 수 있다. 예를 들어, 혈관 스텐트는 재협착을 극복하는 데 사용되어 왔다(상해 후 혈관 벽의 재협착). 그러나, 스텐트 또는 다른 이식형 장치를 사용하는 환자는 혈전 형성 또는 혈소판 활성화의 위험이 있다. 이러한 원치 않는 효과는 키나아제 억제자를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물로 장치를 사전 코팅함으로써 방지되거나 완화될 수 있다. 본 발명의 화합물로 코팅된 이식형 장치는 본 발명의 또 다른 실시예이다.

[0749] **예시**

[0750] 하기 예들에 도시된 바와 같이, 소정의 예시적인 실시예에서, 화합물은 다음의 일반 절차에 따라 제조된다. 일반적인 방법은 본 발명의 특정 화합물의 합성을 도시하지만, 다음의 일반적인 방법, 및 당해 분야의 숙련자에게 공지된 다른 방법이 본원에서 설명되는 바와 같이 모든 화합물 및 이들 화합물 각각의 하위 부류 및 종에 적용될 수 있음을 이해할 것이다. 본 발명의 추가 화합물은 하기 예들에서 본원에서 설명되는 것과 실질적으로 유사한 방법 및 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방법에 의해 제조하였다.

[0751] **중간체의 합성**

[0752] **메틸 2-(브로모메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (중간체 A3)의 합성**



A-1 A-2 A-3

[0753]

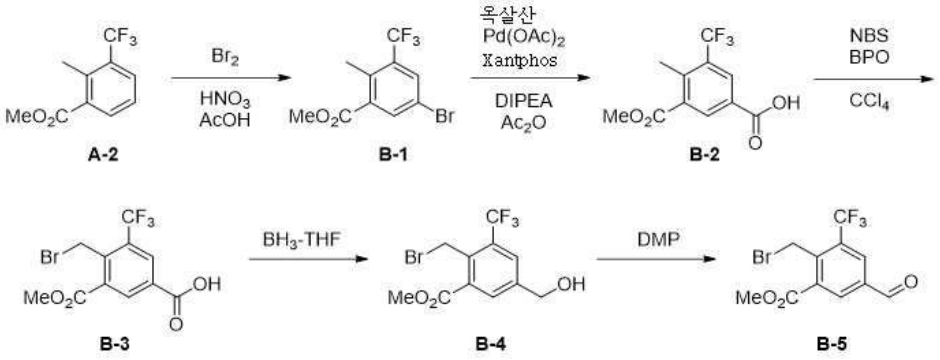
[0754] **단계 1: 메틸 2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (A-2)의 합성**

[0755] MeOH(100 mL) 중 2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤조산, (**A-1**) (10 g, 1 당량, 49 mmol)의 용액에 황산(0.24 g, 0.13 mL, 0.05 당량, 2.4 mmol)을 첨가하고 75℃에서 3일 동안 교반하였다. 대부분의 용매를 진공 하에 제거하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(50 mL)로 희석하고, $NaHCO_3$의 포화 수용액 (3 x 10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켜 부제 화합물 (**A-2**)(9.2 g, 39 mmol, 80 %, 93% 순도)을 담오렌지색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (tt, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.54 (d, J = 1.8 Hz, 3H).

[0756] **단계 2: 메틸 2-(브로모메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (A-3)의 합성**

[0757] CCl_4(45 mL) 중 상기 단계 1로부터의 생성물(**A-2**)(2.00 g, 1 당량, 9.17 mmol)의 용액에 NBS(2.45 g, 1.5 당량, 13.8 mmol) 및 BPO(888 mg, 75% Wt, 0.3 당량, 2.75 mmol)를 연속적으로 첨가하고 환류 하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(10 mL)으로 희석하고, $NaHCO_3$의 포화 수용액(2 x 10 mL), NH4Cl의 포화 수용액(2 x 10 mL), 및 염수(10 mL)로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-10% EtOAc/이소헥산)로 정제하여 표제 화합물 (**A-3**)(2.10 g, 7.0 mmol, 76%, 99% 순도)을 투명한 무색 오일로서 수득하였다.^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.99 (s, 3H).

[0758] **메틸 2-(브로모메틸)-5-(하이드록시메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (중간체 B-5)의 합성**



[0759]

[0760] **단계 1: 메틸 5-브로모-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (B-1)의 합성**

[0761] AcOH(45 mL) 및 질산(21.2 g, 15.1 mL, 68% Wt, 10 당량, 229 mmol) 중 메틸 2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (**A-2**) (5.00 g, 1 당량, 22.9 mmol)의 용액에 Br2 (4.03 g, 1.30 mL, 1.1 당량, 25.2 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 용액에 물(12 mL) 중 질산은(5.06 g, 1.3당량, 29.8 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 DCM(50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피(80 g 카트리지, 0-20% EtOAc/이소헥산)로 정제하여 부제 화합물 (**B-1**)(5.74 g, 94% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.50 (q, J = 1.7 Hz, 3H).

[0762] **단계 2: 3-(메톡시카르보닐)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (B-2)의 합성**

[0763] DMF(85 mL) 중 상기 단계 1의 생성물(**B-1**)(5.74 g, 94% Wt, 1당량, 18.2 mmol)의 용액에 옥살산(2.45 g, 1.5당량, 27.2 mmol), DIPEA(2.35 g, 3.16 mL, 1당량, 18.2 mmol), Ac_2O(2.78 g, 2.57 mL, 1.5당량, 27.2 mmol), $Pd(OAc)_2$(408 mg, 0.1당량, 1.82 mmol), 및 Xantphos(2.10 g, 0.2 당량, 3.63 mmol)를 실온에서 N2 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(50 mL)로 희석시키고, DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(MgSO4), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피(220 g 카트리지, 10-50% MTBE/이

소헥산)로 정제하여 부제 화합물 (**B-2**)(1.57 g, 95% 순도)을 무색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*261.0 $(M-H)^-$ (ES-). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.69 (bs, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.66 - 2.56 (m, 3H).

[0764] **단계 3: 4-(브로모메틸)-3-(메톡시카르보닐)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (B-3)의 합성**

[0765] CCl_4(55 mL) 중 상기 단계 2의 생성물(**B-2**)(1.51 g, 1당량, 5.76 mmol)의 용액에 NBS(1.54 g, 1.5당량, 8.64 mmol) 및 BPO(558 mg, 75% Wt, 0.3당량, 1.73 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류 하에 64시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피 (120 g 카트리지, 0-50% MTBE/이소헥산)로 정제(건조 로딩)하여 부제 화합물 (**B-3**)(1.65 g, 99% 순도)을 무색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 339.1 및 341.1 $(M-H)^-$ (ES-). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.9 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

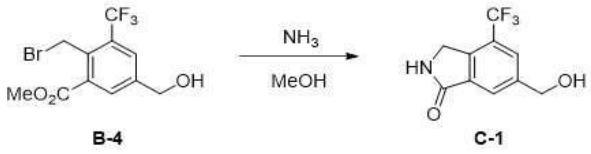
[0766] **단계 4: 메틸 2-(브로모메틸)-5-(하이드록시메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (B-4)의 합성**

[0767] 건조 THF(45 mL) 중 상기 단계 3의 생성물(**B-3**)(1.65 g, 1당량, 4.84 mmol)의 용액에 BH_3.THF(1.25 g, 14.5 mL, 1몰, 3당량, 14.5 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 N_2 분위기 하에 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH로 서서히 급냉시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피 (80 g 카트리지, 10-60 MTBE/헥산)로 정제하여 부제 화합물(**B-4**)(1.54 g, 97% 순도)을 투명한 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.92 (s, 3H). 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[0768] **단계 5: 메틸 2-(브로모메틸)-5-포르밀-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (B-5)의 합성**

[0769] DCM(25 mL) 중 상기 단계 4의 생성물 (**B-4**)(500 mg, 1당량, 1.53 mmol) 용액에 DMP(973 mg, 1.5당량, 2.29 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(10 mL)으로 희석하고 분리 깔때기로 옮겼다. 층을 $Na_2S_2O_3$의 포화 수용액(3 x 10 mL)으로 세척한 다음, $NaHCO_3$의 포화 수용액(3 x 10 mL) 및 염수로 세척하였다. 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피(24 g 카트리지, 5-20% MTBE/이소헥산)로 정제하여 표제 화합물 (**B-5**)(357 mg, 99% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다. *m/z* 325.00 및 327.00 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.12 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

[0770] **6-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (중간체 C-1)의 합성**

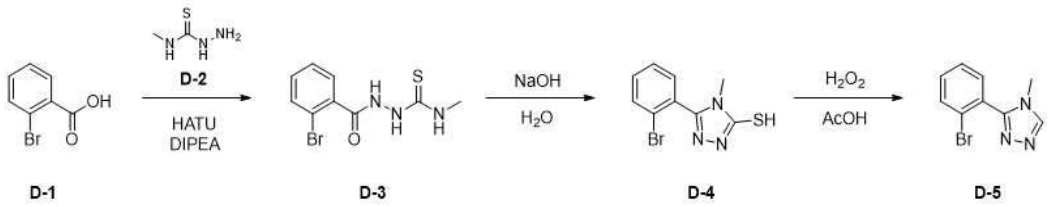


B-4 C-1

[0771]

[0772] MeOH(2 mL) 중 중간체 **B-4**(200 mg, 1 당량, 611 μmol)의 용액에 암모니아(125 mg, 1.05 mL, 7 몰, 12 당량, 7.34 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고 실리카 겔 상에 흡착시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-10% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물 (**C-1**)(100 mg, 0.43 mmol, 70%, 99% 순도)을 맑은 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 232.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 (s, 1H), 7.88 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 5.52 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H).

[0773] **3-(2-브로모페닐)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸 (중간체 D-5)의 합성**

[0774] 

[0775] **단계 1: 2-(2-브로모벤조일)-N-메틸하이드라진-1-카르보티오아미드(D-3)의 합성**

[0776] DMF(100 mL) 중 2-브로모벤조산**(D-1)** (10.2 g, 1 당량, 50.6 mmol) 및 1-아미노-3-메틸-티오우레아**(D-2)**(5.32 g, 1.0당량, 50.6 mmol)의 교반 용액에 HATU(23.1 g, 1.2당량, 60.7 mmol)를 0 °C에서 나누어 첨가하였다. 그런 다음, 질소 하에 동일한 온도에서 DIPEA(32.7 g, 44.1 mL, 5.0당량, 253 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물(200 mL)을 첨가하고, 수성층을 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(3 x 200 mL)로 세척하고 건조시킨 다음(Na_2SO_4), *진공에서* 농축시켜 미정제 부제 화합물**(D-3)**(15.3 g, 37 mmol, 73 %, 70% 순도)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 정제 없이 진행시켰다. *m/z* 286/288 $(M-H)^-$(ES-).

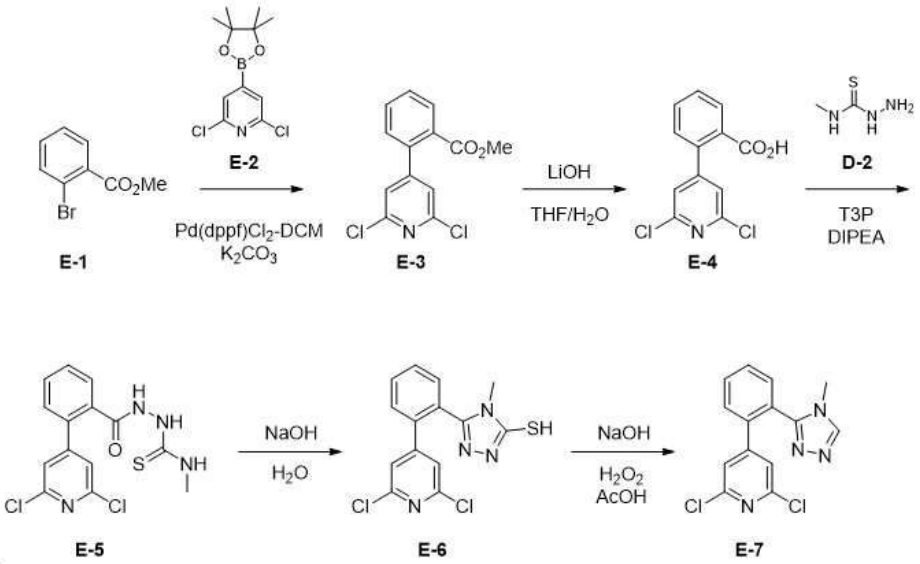
[0777] **단계 2: 5-(2-브로모페닐)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-티올 (D-4)의 합성**

[0778] NaOH 용액(4.31 g, 108 mL, 1.0 몰, 2.90 당량, 108 mmol) 중 상기 단계 1의 생성물**(D-3)**(15.3 g, 70% Wt, 1.0 당량, 37.2 mmol) 용액을 50℃에서 밤새 교반하였다. 물(300 mL)을 첨가하고, 혼합물을 HCl(수성 1 M)로 0℃에서 pH5로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc(3x200 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, 건조시키고(Na_2SO_4), *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(D-4)**(6.55 g, 21 mmol, 55%, 85% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 270/272 $(M+H)^+$ (ES+)

[0779] **단계 3: 3-(2-브로모페닐)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸 (D-5)의 합성**

[0780] DCM(80 mL) 중 상기 단계 2로부터의 생성물 **(D-4)** (6.55 g, 30% Wt, 1 당량, 7.27 mmol)의 교반 혼합물에 AcOH(874 mg, 833 µL, 2당량, 14.5 mmol)를 0 °C에서 적가하였다. 상기 혼합물에 H_2O_2(30wt%)(4.95 g, 4.46 mL, 30% Wt, 6 당량, 43.6 mmol)를 0 °C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물(200 mL)로 희석하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 pH 8로 염기화시켰다. 수성층을 DCM(3 x 200 mL)으로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 나서(Na_2SO_4), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피(80 g 카트리지, 0-10% MeOH/DCM)로 정제하여 불순한 물질을 수득하고, 이를 DCM(10 mL)으로 분쇄하고 침전물을 여과하였다. 여액을 *진공에서* 농축시키고 RP 플래시 C18을 이용한 크로마토그래피 (40 g 카트리지, 0-100% MeCN/10 mM 중탄산암모늄)로 정제하여 표제 화합물 **(D-5)**(400 mg, 1.5 mmol, 21%, 90% 순도)을 담 황갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*238.1/240.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (s, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 3H), 3.48 (s, 3H).

[0781] **2,6-디클로로-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘 (중간체 E-7)의 합성**



[0782]

[0783] **단계 1: 메틸 2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)벤조에이트 (E-3)의 합성**

[0784] 1,4-디옥산(24 mL) 및 물(6 mL) 중 메틸 2-브로모벤조에이트 **(E-1)** (765 mg, 0.500 mL, 1 당량, 3.56 mmol) 및 2,6-디클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 **(E-2)** (1.34 g, 80% Wt, 1.1 당량, 3.91 mmol)의 용액을 Pd(dppf)Cl2.DCM (145 mg, 0.05 당량, 178 μmol) 및 탄산칼륨(1.47 g, 3당량, 10.7 mmol)을 첨가하고 질소로 3회 탈기하고 80°C에서 밤새 가열했다. 반응 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 넣고, EtOAc(30 mL)로 용리시켰다. 여액을 *진공에서* 농축시키고, 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피(24 g 카트리지, 0-10% MeOH/DCM)로 정제하여 부제 화합물**(E-3)**(873.6 mg, 2.9 mmol, 83%, 95% 순도)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 3.68 (s, 3H).

[0785] **단계 2: 2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)벤조산 (E-4)의 합성**

[0786] THF(10 mL) 중 상기 단계 1의 생성물 **(E-3)**(8.38 g, 93% Wt, 1당량, 27.6 mmol) 용액에 물(10 mL) 중 LiOH(662 mg, 10 mL, 1당량, 27.6 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 물(30 mL)에 용해시키고, 1M HCl로 산성화시키고, EtOAc(3x50 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, 건조시키고($MgSO_4$), *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(E-4)**(7.34 g, 27 mmol, 97%, 98% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 268.1/270.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.14 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H).

[0787] **단계 3: 2-(2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)벤조일)-N-메틸하이드라진-1-카르보티오아미드 (E-5)의 합성**

[0788] 상기 단계 2의 생성물 **(E-4)**(6.67 g, 1당량, 24.9 mmol) 및 1-아미노-3-메틸-티오우레아 **(D-2)** (2.88 g, 1.1 당량, 27.4 mmol)를 EtOAc(10 mL)에 용해시켰다. 그런 다음, DIPEA (7.33 g, 9.88 mL, 2.28 당량, 56.7 mmol)에 이어서 T3P (23.7 g, 22.2 mL, 50% Wt, 1.5 당량, 37.3 mmol)를 적가하였다. 그런 다음, 생성된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 침전물을 여과하여 부제 화합물**(E-5)**(8.84 g, 24.9 mmol, 100%)을 갈색 고형분으로서 수득하고, 이를 추가 정제 또는 분석 없이 진행시켰다.

[0789] **단계 4: 5-(2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)페닐)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-티올 (E-6)의 합성**

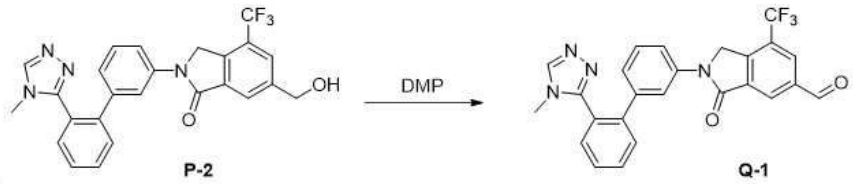
[0790] NaOH 용액(2.99 g, 37.3 mL, 2 몰, 3당량, 74.7 mmol) 중 상기 단계 3의 생성물 (**E-5**)(8.85 g, 1당량, 24.9 mmol) 용액을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 물(100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 pH5 HCl(수성 1M). 침전물을 여과하고 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물 **(E-6)**(3.53 g, 10 mmol, 41 %, 98% 순도)을 담갈색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.85 (s, 1H), 7.83 - 7.68 (m, 4H), 7.44 (s, 2H), 3.26 - 3.23

(m, 3H).

[0791] **단계 5: 5-(2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)페닐)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-티올 (E-7)의 합성**

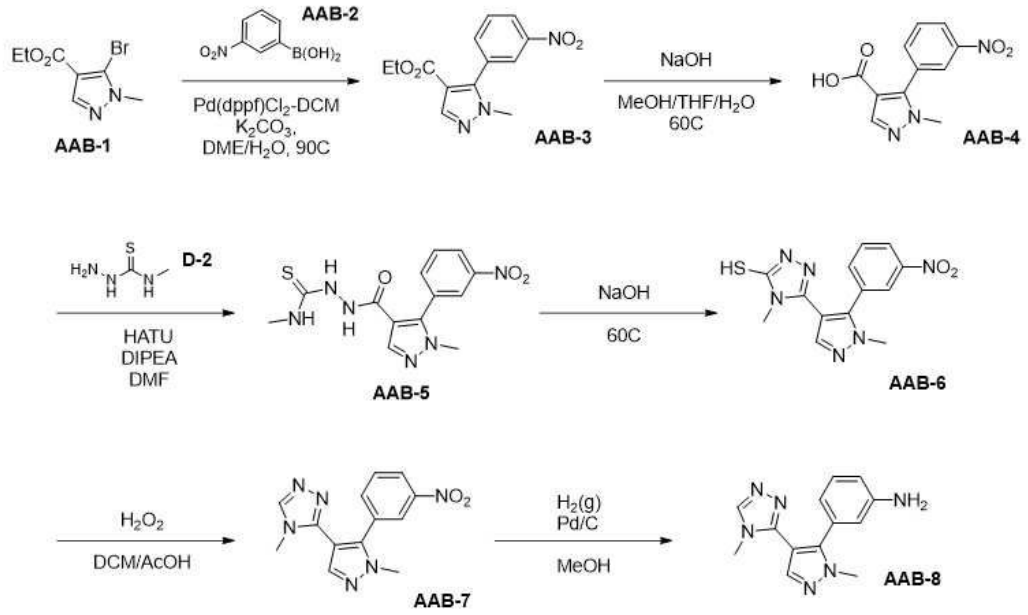
[0792] DCM (90 mL) 및 AcOH(18.5 g, 17.7 mL, 30 당량, 309 mmol) 중 상기 단계 4의 생성물 **(E-6)** (3.54 g, 98% Wt, 1 당량, 10.3 mmol) 용액에 H_2O_2(물 중 30%)(11.7 g, 10.5 mL, 30% Wt, 10 당량, 103 mmol)를 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 교반한 후, *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고 NaOH(2M)로 pH 10까지 염기화한 다음, 유기물을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하고, 유기물을 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기물을 합치고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, *진공에서* 농축시켜 표제 화합물 **(E-7)**(2.94 g, 9.2 mmol, 89 %, 95% 순도)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 305.2/307.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.54 (s, 1H), 7.85 - 7.67 (m, 4H), 7.26 (s, 2H), 3.42 (s, 3H).

[0793] **2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)이소인돌린-5-카르브알데히드 (중간체 Q-1)의 합성**

[0794] 

[0795] 화합물 **P-2**(167 mg, 1당량, 360 μmol) 및 데스-마틴 페리오디난(229 mg, 1.5당량, 539 μmol)을 실온에서 90분 동안 DCM(6 mL)에서 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(10 mL)으로 희석하고 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL)로 세척하였다. 유기물을 분리하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, *진공에서* 농축시켜 표제 화합물**(Q-1)**(0.21 g, 360 μmol, 100 %, 80% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. *m/z* 463.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[0796] **3-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)아닐린 (중간체 AAB-8)의 합성**

[0797] 

[0798] **단계 1: 에틸 1-메틸-5-(3-니트로페닐)피라졸-4-카르복실레이트 (AAB-3)의 합성**

[0799] 1,2-디메톡시-에탄(15 mL) 및 물 (1.5 mL) 중 에틸 5-브로모-1-메틸피라졸-4-카르복실레이트 **(AAB-1)** (1.00 g, 1 당량, 4.29 mmol), 3-니트로페닐보론산 **(AAB-2)** (1.07 g, 1.5 당량, 6.44 mmol) 및 탄산나트륨 (1.36 g, 3 당량, 12.9 mmol)의 교반 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2.DCM (700.7 mg, 0.2 당량, 858 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 90℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키

고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/*EtOAc*(1/1)로 용리시키는, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 부제 화합물**(AAB-3)**(900 mg, 3.27 mmol, 76%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 275.3 $(M+H)^+$ (ES+).

[0800] **단계 2: 1-메틸-5-(3-니트로페닐)피라졸-4-카르복실산(AAB-4)의 합성**

[0801] MeOH (8 mL) 및 THF(8 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AAB-3)**)(500 mg, 1당량, 1.82 mmol)의 교반 혼합물에 물(4 mL) 중 NaOH (363 mg, 5 당량, 9.08 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시키고, HCl(수성 1M)로 0℃에서 pH 5까지 산성화하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(AAB-4)**(440 mg, 1.78 mmol, 98%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 248.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[0802] **단계 3: 1-메틸 -N-[(메틸카르바모티오일) 아미노]-5-(3-니트로페닐) 피라졸-4-카르복사미드 (AAB-5)의 합성**

[0803] DMF (5 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AAB-4)** (360 mg, 1 당량, 1.46 mmol)의 교반 혼합물에 HATU(831 mg, 1.5 당량, 2.18 mmol) 및 DIPEA(565 mg, 3당량, 4.37 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 4-메틸-3-티오세미카바지드**(D-2)**(161 mg, 1.05당량, 1.53 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시켜 부제 화합물**(AAB-5)**을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 335.4 $(M+H)^+$ (ES+).

[0804] **단계 4: 4-메틸-5-[1-메틸-5-(3-니트로페닐)피라졸-4-일]-1,2,4-트리아졸-3-티올(AAB-6)의 합성**

[0805] NaOH (수성, 1M)(10 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AAB-5)** (486 mg, 1 당량, 1.45 mmol)의 용액을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시키고, HCl(수성, 1M)로 pH 5까지 산성화시키고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(10% ACN 최대 80%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물 **(AAB-6)** (160 mg, 5.6 μmol, 35%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 317.3 $(M+H)^+$ (ES+).

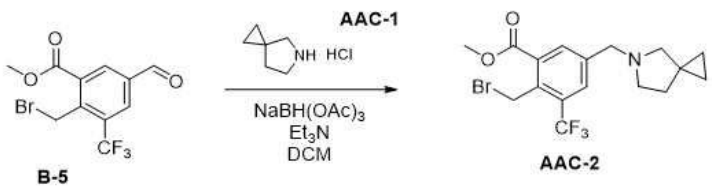
[0806] **단계 5: 4-메틸-3-[1-메틸-5-(3-니트로페닐)피라졸-4-일]-1,2,4-트리아졸(AAB-7)의 합성**

[0807] DCM (20 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(AAB-6)** (160 mg, 1 당량, 506 μmol)의 교반 용액에 아세트산(30 mg, 1 당량, 506 μmol) 및 과산화수소(344 mg, 30% Wt, 6당량, 3.04 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, *진공에서* 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, DCM/MeOH(10/1)로 용리시켜 부제 화합물 **(AAB-7)** (120 mg, 422 μmol, 83%)을 갈색 오일로서 수득하였다. *m/z* 285.3 $(M+H)^+$ (ES+).

[0808] **단계 6: 3-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]아닐린(AAB-8)의 합성**

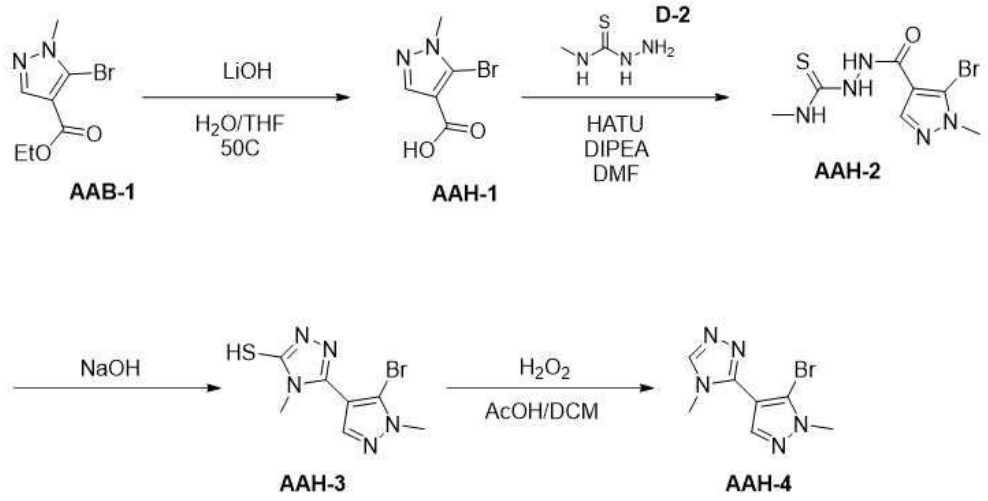
[0809] MeOH (13 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(AAB-7)** (120 mg, 1 당량, 422 μmol)의 교반 용액에 Pd/C 39(44.9 mg, 10% Wt, 0.1당량, 42.2 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 나누어 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 수소 풍선을 사용하여 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 여액을 농축시켜 부제 화합물**(AAB-8)**(60 mg, 236 μmol, 56%)을 백색 고형분으로서 수득하고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. *m/z* 255.3 $(M+H)^+$ (ES+).

[0810] **메틸 5-((5-아자스피로 [2.4] 헵탄-5-일)메틸)-2-(브로모메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (중간체 AAC-2)의 합성**

[0811] 

[0812] DCM (10 mL) 중 중간체 **(B-5)** (325 mg, 1 당량, 1.00 mmol) 및 5-아자스피로 [2.4] 헵탄, HCl **(AAC-1)** (134 mg, 1 당량, 1.00 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (101 mg, 1 당량, 1.00 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$ (424 mg, 2 당량, 2.00 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(10% ACN 최대 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 표제 화합물 **(AAC-2)**(65 mg, 160 μmol, 16%)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 406.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[0813] **3-(5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸(중간체 AAH-4)의 합성**



[0814]

[0815] **단계 1: 5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (AAH-1)의 합성**

[0816] THF(20 mL) 및 물(5 mL) 중 에틸 5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 **(AAB-1)** (1.2 g, 1 당량, 5.17 mmol)의 용액에 LiOH(373 mg, 3당량, 15.5 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 50 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 혼합물을 HCl(수성, 1 M)로 pH 3까지 산성화시켰다. 여과에 의해 고형분을 수집하여 부제 화합물**(AAH-1)**(780 mg, 3.82 mmol, 74%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 205.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[0817] **단계 2: 2-(5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-N-메틸하이드라진-1-카르보티오아미드 (AAH-2)의 합성**

[0818] DMF (8 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AAH-1)** (780 mg, 1 당량, 3.82 mmol) 및 4-메틸-3-티오세미카바지드**(D-2)**(481 mg, 1.2당량, 4.58 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(1.48 g, 3당량, 11.46 mmol) 및 HATU(1.6 g, 1.1당량, 4.2 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 80 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(AAH-2)**(930 mg, 3.19 mmol, 84%)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 292.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[0819] **단계 3: 5-(5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-티올 (AAH-3)의 합성**

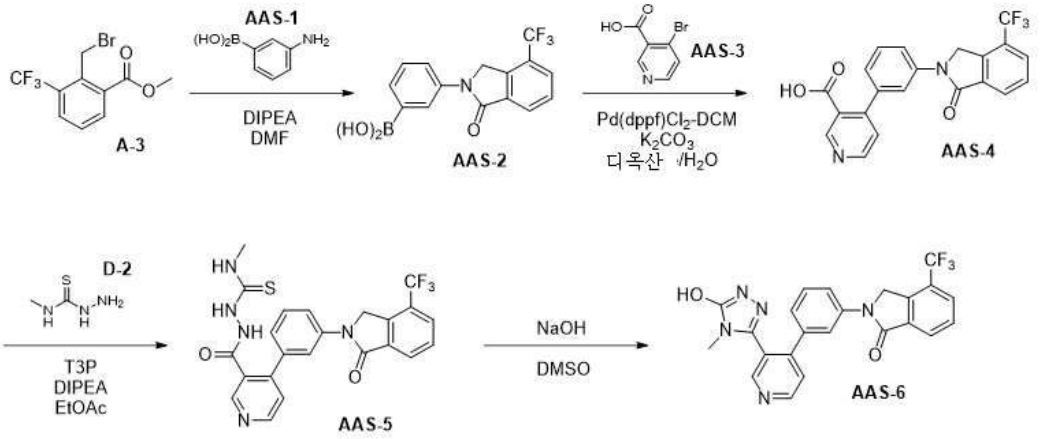
[0820] NaOH (수성, 1 M)(10 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AAH-2)** (930 mg, 1 당량, 3.19 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하였다. 혼합물을 HCl(수성)로 pH 3까지 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건의 역플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(24% ACN 최대 41%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AAH-3)**(630 mg, 2.30 mmol, 72%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 274.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[0821] **단계 4: 3-(5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸 (AAH-4)의 합성**

[0822] DCM (10 mL) 및 아세트산(5 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AAH-3)** (630 mg, 1 당량, 2.3 mmol)의 용액에 과산

화수소(2.63 mL,30% Wt, 10당량, 23 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 포화 $NaHCO_3$(수성)으로 pH 8로 염기화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(20/1)으로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 표제 화합물**(AAH-4)**(400 mg, 1.66 mmol, 72%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 242.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[0823] **2-(3-(3-(5-하이드록시-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-4-일)페닐)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (중간체 AAS-6)의 합성**



[0824]

[0825] **단계 1: (3-(1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)페닐)보론산 (AAS-2)의 합성**

[0826] DMF (3 mL) 중 중간체 **(A-3)** (100 mg, 1 당량, 330 μmol) 및 3-아미노페닐보론산**(AAS-1)**(55 mg, 1.2당량, 400 μmol)의 교반 혼합물에 질소 분위기 하에 실온에서 DIPEA(218 mg, 5당량, 1.68 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(45% ACN 최대 55%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AAS-2)**(91 mg, 283 μmol, 84%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 322.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[0827] **단계 2: 4-(3-(1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)페닐)니코틴산 (AAS-4)의 합성**

[0828] 1,4-디옥산 (4 mL) 및 물(1 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AAS-2)** (60 mg, 1 당량, 180 μmol) 및 4-브로모피리딘-3-카르복실산 **(AAS-3)** (42 mg, 1.1 당량, 200 μmol) 및 인산칼륨(77 mg, 3당량, 560 μmol)의 교반 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (27 mg, 0.2 당량, 30 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 잔류물을 물로 희석하였다. 혼합물을 HCl(수성)로 pH 4까지 산성화시키고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AAS-4)**(65 mg, 163 μmol, 87%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 399.1 $(M+H)^+$ (ES+).

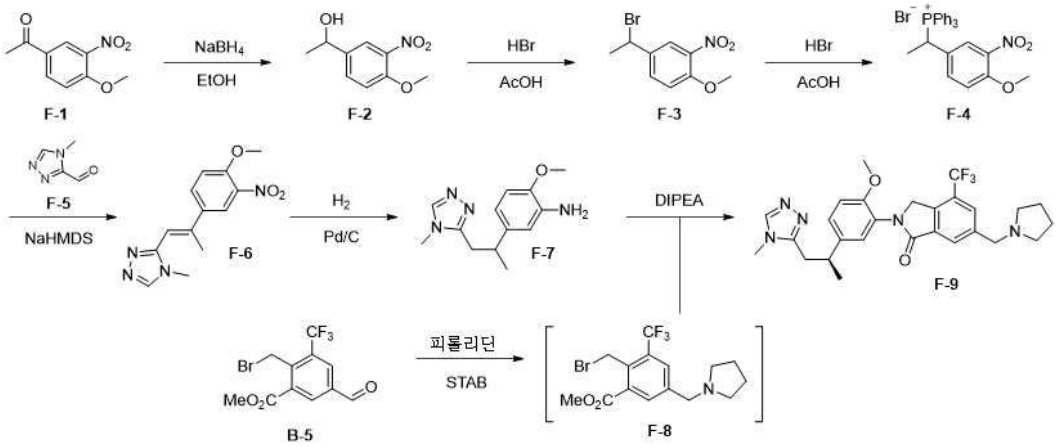
[0829] **단계 3: N-메틸-2-(4-(3-(1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)페닐)니코티노일)하이드라진-1-카르보티오아미드 (AAS-5)의 합성**

[0830] EtOAc (5 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AAS-4)** (60 mg, 1 당량, 150 μmol) 및 4-메틸-3-티오세미카바지드**(D-2)**(19 mg, 1.2당량, 180 μmol)의 교반 용액에 T_3P(191 mg, 4당량, 600 μmol) 및 DIPEA(116 mg, 6당량, 910 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시키고, 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 486.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[0831] **단계 4: 2-(3-(3-(5-하이드록시-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-4-일)페닐)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AAS-6)의 합성**

[0832] DMSO (8 mL) 중 상기 단계 3의 미정제 생성물(**AAS-5**)을 질소 분위기 하에 실온에서 NaOH(24.6 mg, 5당량, 610 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 50℃에서 48시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(40% ACN 최대 60%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 20 X 250 mm 5um; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: ACN; 유속:60 mL/분; 구배:10분 동안 25 B - 50 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 9.78. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물(**AAS-6**)(22.9 mg, 51 μmol, 27%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 452.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 9.03 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 3H), 7.80 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.83 (s, 3H).

[0833] **예 1: (S)-2-(2-메톡시-5-(1-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일)페닐)-6-(피롤리딘-1-일메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (F-9)의 합성**



[0834]

[0835] **단계 1: 1-(4-메톡시-3-니트로페닐)에탄-1-올 (F-2)의 합성**

[0836] 실온에서 EtOH(20 mL) 중 1-(4-메톡시-3-니트로페닐)에탄-1-온 **(F-1)** (1.0 g, 1 당량, 5.1 mmol)의 교반 용액에 $NaBH_4$(0.29 g, 1.5당량, 7.6 mmol)를 나누어 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(25 mL)로 희석하고 분리 깔때기로 옮겼다. 층을 NH_4Cl 포화 수용액(3 x 5 mL), $NaHCO_3$ 포화 수용액(3 x 5 mL), 및 염수로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 수집하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물(**F-2**)(930 mg, 4.6 mmol, 91%, 98% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.7, 2.3, 0.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.74 (qd, *J* = 6.4, 4.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0837] **단계 2: 4-(1-브로모에틸)-1-메톡시-2-니트로벤젠 (F-3)의 합성**

[0838] 빙초 AcOH (4 mL) 중 상기 단계 1의 생성물 **(F-2)** (0.930 g, 98% Wt, 1 당량, 4.62 mmol) 용액에 HBr(빙초 AcOH 중 33%)(2.27 g, 1.52 mL, 33% Wt, 2당량, 9.24 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 90℃로 가열하고 16시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석하고, 물(3 x 10 mL), $NaHCO_3$(3 x 10 mL) 포화 용액 및 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-50% EtOAc/이소헥산)로 정제하여 부제 화합물(**F-3**)(381 mg, 1.4 mmol, 30%, 94% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.18 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[0839] **단계 3: (1-(4-메톡시-3-니트로페닐)에틸)트리페닐포스포늄, 브롬화물(F-4)의 합성**

[0840] 트리페닐포스판(361 mg, 1당량, 1.38 mmol)을 톨루엔(5 mL) 중 단계 2의 생성물 **(F-3)**(381 mg, 94% Wt, 1당량, 1.38 mmol) 용액에 첨가하고 환류 하에 72시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 여과하고, 톨루엔(2 x 5 mL)으로 세척한 다음, 헥산(2 x 5 mL)으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 부제 화합물**(F-4)**(320 mg, 0.55 mmol, 40%, 90% 순도)을 담갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 442.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 - 7.89 (m, 3H), 7.81 - 7.70 (m, 12H), 7.35 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 5.77 (dq, *J* = 15.2, 7.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.72 (dd, *J* = 18.5, 7.3 Hz, 3H).

[0841] **단계 4: (E)-3-(2-(4-메톡시-3-니트로페닐)프로프-1-엔-1-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸 (F-6)의 합성**

[0842] 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중 2 M)(132 mg, 360 μL, 2 몰, 2당량, 720 μmol)를 THF(5 mL) 중 상기 단계 3의 생성물 **(F-4)**(320 mg, 1.7당량, 612 μmol) 용액에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 -40℃로 냉각시키고, THF (1 mL) 중 4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르브알데히드 **(F-5)** (40.0 mg, 1 당량, 360 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -40℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 밤새 가온시켰다. 포화 NH_4Cl(10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM(25 mL)과 물(20 mL)로 나누었다. 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(2 x 5 mL), 포화 $NaHCO_3$ 수용액(2 x 5 mL), 및 염수(5 mL)로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 수집하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피 (12 g 카트리지, 0-50% EtOAc/이소헥산)로 정제하여 부제 화합물**(F-6)**(40 mg, 0.14 mmol, 40%, 99% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. *m/z*275.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.06 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.38 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H).

[0843] **단계 5: 2-메톡시-5-(1-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일)아닐린 (F-7)의 합성**

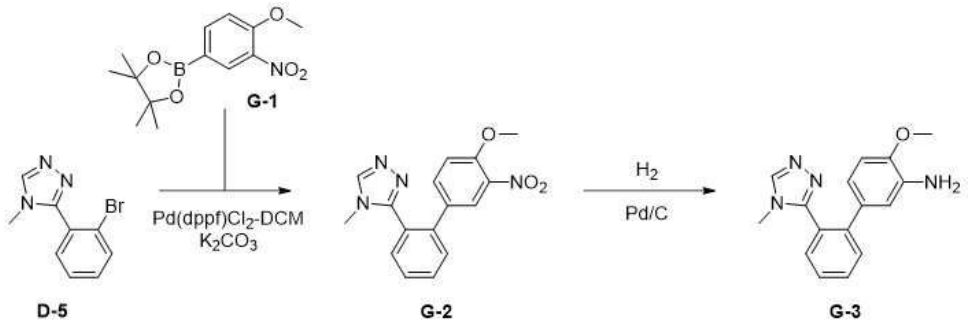
[0844] EtOH (2 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(F-6)** (39 mg, 1 당량, 0.14 mmol)의 용액에 Pd/C 39(4 mg, 10% Wt, 0.03 당량, 4 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 atm의 H_2와 함께 16시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 공정을 3회 반복하고 신선한 촉매를 여과하고 첨가하였다. 미정제 생성물을 MeOH 중 SCX(150 mg)의 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 MeOH(30 mL)로 세척하고, 생성물을 MeOH(30 mL) 중 0.7 M 암모니아로 용리시켰다. MeOH 추출물 중 암모니아를 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물 **(F-7)**(15 mg, 55 μmol, 39 %, 90% 순도)을 짙은 주황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 247.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.91 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.48 - 6.43 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.20 - 3.10 (m, 4H), 3.03 (dd, *J* = 14.4, 6.7 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 14.4, 7.6 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). 교환 가능한 양성자는 보이지 않음.

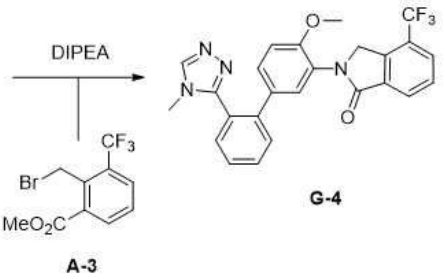
[0845] **단계 6: (S)-2-(2-메톡시-5-(1-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일)페닐)-6-(피롤리딘-1-일메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (F-9)의 합성**

[0846] 중간체 **B-5** (24 mg, 99% Wt, 1.2 당량, 73 μmol) 및 피롤리딘 (6.5 mg, 7.6 μL, 1.5 당량, 91 μmol)의 용액에 DCM(2 mL) 중 $NaBH(OAc)_3$ (32 mg, 2.5 당량, 0.15 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(10 mL)으로 희석하고 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(상 분리기), 진공에서 농축시켰다. 생성된 검을 EtOH(1 mL)에 용해시키고, EtOH(1 mL) 중 단계 5의 생성물(15 mg, 1당량, 61 μmol)에 이어서 DIPEA(12 mg, 16 μL, 1.5당량, 91 μmol)를 첨가하고, 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL)로 희석하고, NH_4Cl 포화 수용액(5 mL), 포화 $NaHCO_3$ 포화 수용액(5 mL), 및 염수(5 mL)로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피(4 g 카트리지, 0-10% MeOH/DCM)로 정제하여 부제 화합물의 라세미 혼합물을 담황색 오일로서 수득하였다(11 mg). 미정제물을 키랄 SFC(물, 염기성 (0.1% 암모니아), IH 10X250mm, 5 um, 25% MeOH(0.1% 암모니아), 75% CO_2로 정제하여 표제 화합물 (S) 거울상 이성질체**(F-9)**를 수득하였다(3.1 mg, 5.7 μmol, 9 %, 95% 순도). *m/z* 514.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 10.0 Hz,

2H), 3.89 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 14.8, 6.5 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 14.8, 8.3 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 5.3 Hz, 4H), 1.88 (p, *J* = 3.1 Hz, 4H), 1.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[0847] **예 2: 2-(4-메톡시-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (G-4)의 합성**





[0848]

[0849] **단계 1: 3-(4'-메톡시-3'-니트로-[1,1'-바이페닐]-2-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸 (G-2)의 합성**

[0850] 탈기된 1,4-디옥산 (2 mL) 및 물(0.5 mL) 중 2-(4-메톡시-3-니트로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 **(G-1)** (141 mg, 1.2 당량, 504 μmol) 및 3-(2-브로모페닐)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸 **(D-5)** (100 mg, 1.0 당량, 420 μmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2.DCM (34.3 mg, 0.1 당량, 42.0 μmol) 및 K_2CO_3 (174 mg, 3 당량, 1.26 mmol)을 연속적으로 첨가하고 90 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL)로 희석하고 포화 수성 NH_4Cl(1x5 mL), $NaHCO_3$의 포화 수용액(1x5 mL) 및 염수(5 mL)로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피 (12 g 카트리지, 0-30% MeOH/DCM)로 정제하여 부제 화합물**(G-2)**을 담황색 오일로서 수득하였다. *m/z*310.9 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 2H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.13 (s, 3H)

[0851] **단계 2: 4-메톡시-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-아민 (G-3)의 합성**

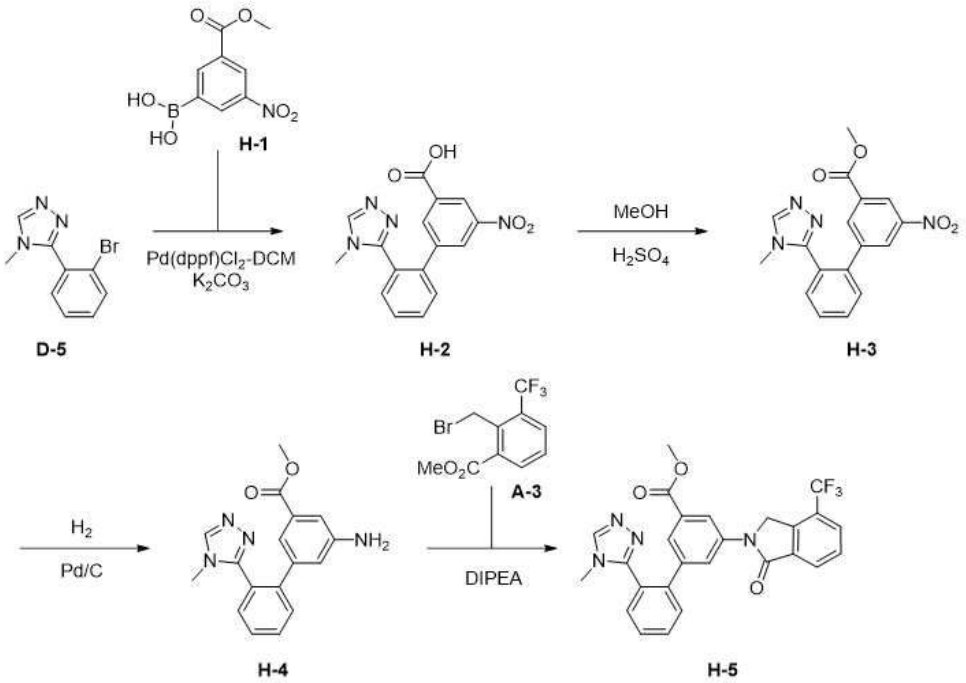
[0852] EtOH (2 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(G-2)** (65 mg, 1 당량, 0.21 mmol)의 용액에 Pd/C 39 (6.5 mg, 10% Wt, 0.029 당량, 6.1 μmol)를 첨가하고, 26℃에서 5 atm의 H_2와 함께 16시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 용매를 *진공에서* 제거하여 부제 화합물 **(G-3)**(59 mg, 0.20 mmol, 95%, 95% 순도)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 280.9 $(M+H)^+$ (ES+). 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.42 (s, 1H), 7.66 - 7.35 (m, 5H), 6.74 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.03 (s, 3H). 2개의 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[0853] **단계 3: 2-(4-메톡시-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (G-4)의 합성**

[0854] EtOH (1 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(G-3)** (31 mg, 1 당량, 0.11 mmol) 및 중간체 **A-3** (39 mg, 1.2 당량,

0.13 mmol)의 용액에 DIPEA(21 mg, 25 μL, 1.5당량, 0.17 mmol)를 첨가하고 60℃에서 3일 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(물, 산성(0.1% 포름산), 산성, Waters X-Select Prep-C18, 5 μm, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 **(G-4)**(13 mg, 28 μmol, 25%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 465.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.43 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.28 (dq, J = 4.5, 2.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.16 (s, 3H).

[0855] **예 3: 메틸 2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-(1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-카르복실레이트 (H-5)의 합성**



[0856]

[0857] **단계 1: 2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-3-카르복실산 (H-2)의 합성**

[0858] 탈기된 1,4-디옥산(3 mL) 및 물(0.75 mL) 중 (3-(메톡시카르보닐)-5-니트로페닐)보론산 **(H-1)** (138 mg, 1.2 당량, 615 μmol) 및 중간체 **D-5** (122 mg, 1.0 당량, 512 μmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2.DCM (41.8 mg, 0.1 당량, 51.2 μmol) 및 K_2CO_3 (212 mg, 3 당량, 1.54 mmol)을 연속적으로 첨가하고 90℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL)로 희석하고, 포화 수용액 NH_4Cl(5 mL), 포화 수용액 $NaHCO_3$(5 mL) 및 염수(5 mL)로 세척하였다. 수성상을 $CHCl_3$/IPA(7:3, 5 x 10 mL)를 사용하여 추출하고, 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(H-2)**(106 mg, 0.31 mmol, 61%, 95% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 325.3 $(M+H)^+$ (ES+); 323.1 $(M-H)^-$(ES-). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8.81 (s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 2.3, 1.4 Hz, 1H), 8.33 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J* = 7.8, 5.7, 3.0 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 2H), 3.42 (s, 3H). 교환 가능한 양성자는 보이지 않음.

[0859] **단계 2: 메틸 2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-3-카르복실레이트 (H-3)의 합성**

[0860] MeOH (25 mL) 중 단계 1의 생성물**(H-2)** (100 mg, 1 당량, 308 μmol)의 용액에 H_2SO_4 (1.51 mg, 0.826 μL, 0.05 당량, 15.4 μmol)를 첨가하고 80℃에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 *진공에서* 농축시키고, 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피 (12 g 카트리지, 0-10% MeOH/DCM)로 정제하여 부제 화합물**(H-3)**(90 mg, 0.24 mmol, 78%, 90% 순도)을 진갈색 오일로서 수득하였다. *m/z* 339.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8.74 (dd, *J* = 2.2, 1.5 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).

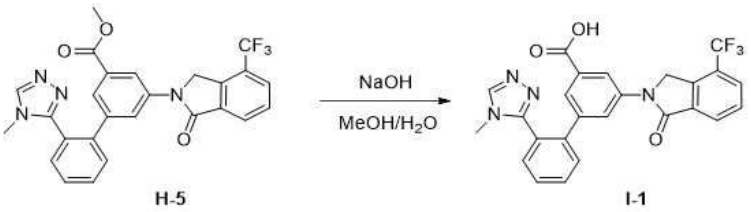
[0861] **단계 3: 메틸 5-아미노-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-카르복실레이트 (H-4)의 합성**

[0862] EtOH (3 mL) 중 단계 2의 생성물**(H-3)** (90 mg, 90% Wt, 1 당량, 0.24 mmol)의 용액에 Pd/C 39 (9 mg, 10% Wt, 0.04 당량, 8 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 atm의 H_2와 함께 26℃에서 16시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 용매를 *진공에서* 제거하여 부제 화합물 **(H-4)**(73 mg, 0.22 mmol, 94%, 95% 순도)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 309.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8.42 (s, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 3H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.12 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 2.3, 1.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.14 (s, 3H). 교환 가능한 양성자는 보이지 않음.

[0863] **단계 4: 메틸 2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-(1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-카르복실레이트 (H-5)의 합성**

[0864] MeOH(2.5 mL) 중 단계 3의 생성물**(H-4)** (35 mg, 1 당량, 0.11 mmol) 및 중간체 **A-3** (40 mg, 1.2 당량, 0.14 mmol)의 용액에 DIPEA(22 mg, 26 μL, 1.5당량, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 5일에 걸쳐 교반하였다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-20% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물**(H-5)**(14 mg, 27 μmol, 24%, 95% 순도)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 493.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8.54 (dd, *J* = 2.2, 1.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.85 - 7.79 (m, 3H), 7.77 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).

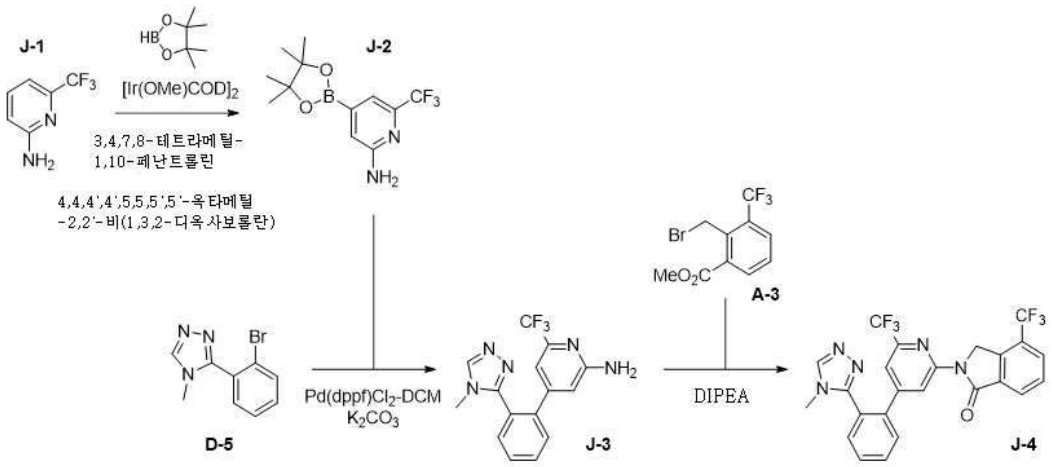
[0865] **예 4: 2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-(1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-카르복실산 (I-1)의 합성**

[0866] 

H-5 I-1

[0867] MeOH(2 mL) 중 메틸 화합물 **H-5**(10 mg, 1당량, 20 μmol)의 용액에 NaOH (0.97 mg, 24 μL, 1 몰, 1.2 당량, 24 μmol)를 첨가하고, 실온에서 5일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 EtOAc(5 mL)로 추출하였다. 수성층을 합치고, 1 M 수성 HCl로 산성화시키고, DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고(MgSO4), *진공에서* 농축시켜 표제 화합물 **(I-1)**(7 mg, 0.01 mmol, 70%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 479.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.15 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 16.7, 7.7 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.14 (s, 3H).

[0868] **예 5: 2-(4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (J-4)의 합성**



[0869]

[0870] **단계 1: 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (J-2)의 합성**

[0871] THF(1 mL) 중 6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 **(J-1)** (162 mg, 1 당량, 999 μmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (153 mg, 174 μL, 1.2 당량, 1.20 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. [Ir(OMe)COD]2 (9.94 mg, 0.015 당량, 15.0 μmol), 3,4,7,8-테트라메틸-1,10-페난트롤린 (7.08 mg, 0.03 당량, 30.0 μmol), 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(127 mg, 0.5당량, 500 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, MeOH(5 mL)로 희석하고, *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM에 용해시키고, 실리카 겔 플러그를 통과시키고, DCM(350 mL)로 세척하였다. 세척물을 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(J-2)**(80 mg, 0.27 mmol, 28%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 288.9 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.34 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 1.35 (s, 12H). 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

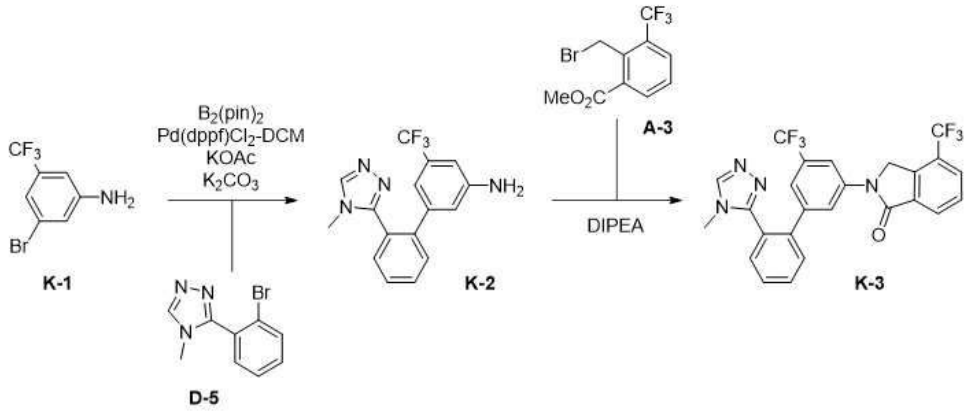
[0872] **단계 2: 4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (J-3)의 합성**

[0873] 탈기된 1,4-디옥산 (2 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 단계 1의 생성물**(J-2)** (70.0 mg, 1.0 당량, 243 μmol) 및 중간체 **D-5** (57.9 mg, 1.0 당량, 243 μmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (19.8 mg, 0.1 당량, 24.3 μmol) 및 K_2CO_3 (101 mg, 3 당량, 729 μmol)을 연속적으로 첨가하고 90℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 *진공에서* 농축시키고, 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피 (12 g 카트리지, 0-30% MeOH/DCM)로 정제하여 부제 화합물**(J-3)**(62 mg, 0.16 mmol, 64%, 80% 순도)을 담녹색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 320.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 3H), 6.69 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H). 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[0874] **단계 3: 2-(4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (J-4)의 합성**

[0875] MeOH (1 mL) 중 단계 2의 생성물**(J-3)** (30 mg, 1 당량, 94 μmol) 및 중간체 **A-3** (33 mg, 1.2 당량, 0.11 mmol) 용액에 DIPEA (18 mg, 21 μL, 1.5 당량, 0.14 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 3일 동안 교반하였다. 용매를 *진공에서* 제거하고 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피 (12 g 카트리지, 0-40% MeOH/DCM)로 정제하여 90% 순도 생성물을 수득하였다. 미정제물을 분취 HPLC(물, 염기성(0.3% 암모니아), 염기성 XBridge BEH C18 ODB 분취 컬럼, 5 μm, 30 mm X 100 mm, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 **(J-4)**(8 mg, 0.02 mmol, 20%, 99% 순도)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 504.5 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.77 (ddd, J = 9.1, 7.3, 1.5 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.86 (s, 3H).

[0876] **예 6: 2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (K-3)의 합성**



[0877]

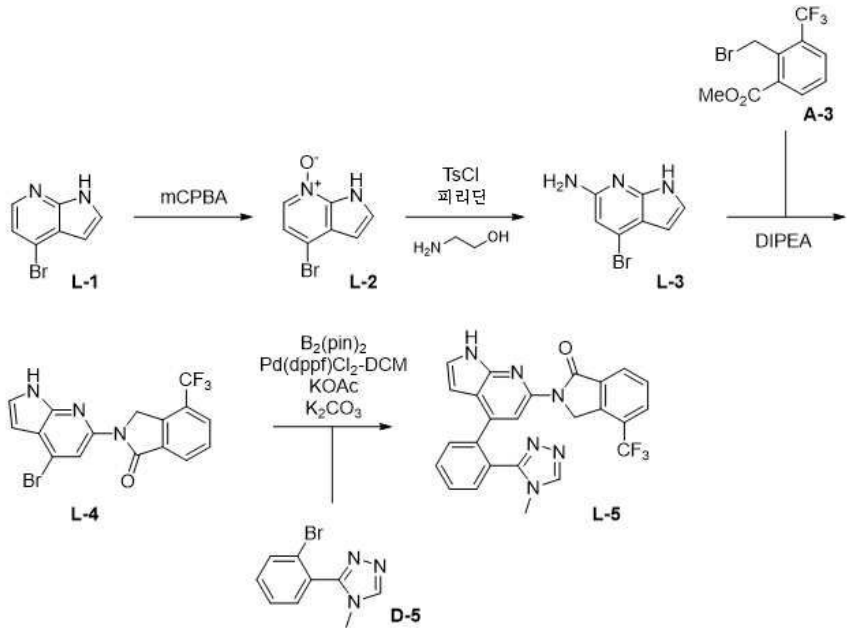
[0878] **단계 1: 2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-3-아민 (K-2)의 합성**

[0879] 탈기된 1,4-디옥산(1.5 mL) 중 3-브로모-5-(트리플루오로메틸)아닐린 **(K-1)** (100 mg, 58.9 μL, 1 당량, 417 μmol) 및 $B_2(pin)_2$ (116 mg, 1.1 당량, 458 μmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (34.0 mg, 0.1 당량, 41.7 μmol) 및 KOAc (123 mg, 3 당량, 1.25 mmol)를 연속적으로 첨가하고 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1,4-디옥산 (1.5 mL) 중 중간체 **D-5** (99.2 mg, 1 당량, 417 μmol) 및 물(0.75 mL) 중 K_2CO_3 (173 mg, 3 당량, 1.25 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 *진공에서* 농축시키고, 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피 (12 g 카트리지, 0-30% MeOH/DCM)로 정제하여 부제 화합물**(K-2)**(81 mg, 0.25 mmol, 60%, 98% 순도)을 담녹색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*319.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.41 (s, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.63 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.05 (s, 3H).

[0880] **단계 2: 2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (K-3)의 합성**

[0881] DMF (1 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(K-2)** (32 mg, 1.5 당량, 0.10 mmol) 및 중간체 **A-3** (20 mg, 1 당량, 67 μmol)의 용액에 DIPEA (13 mg, 15 μL, 1.5 당량, 0.10 mmol)를 첨가하고 60℃에서 2일에 걸쳐 교반하였다. 반응 혼합물을 *진공에서* 농축시키고, 미정제 생성물을 금 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-20% MeOH/DCM)에 이어서 분취 HPLC(물, 산성(0.1% 포름산), 산성, Waters X-Select CSH C18 ODB, 5 μm, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 **(K-3)**(3 mg, 4 μmol, 6%, 65% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다. *m/z* 503.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (p, J = 4.2 Hz, 3H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.31 (s, 3H).

[0882] **예 7: 2-(4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (L-5)의 합성**



[0883]

[0884] **단계 1: 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 7-옥사이드(L-2)의 합성**

[0885] DCM(25 mL) 중 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 **(L-1)** (1.00 g, 1 당량, 5.08 mmol)의 용액에 3-클로로벤조퍼옥소산(1.88 g, 70% Wt, 1.5 당량, 7.61 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(10 mL)으로 희석하고, 포화 수용액 $NaHCO_3$과 포화 수용액 $Na_2S_2O_3$ (3 x 10 mL) 및 염수(10 mL)의 50/50 혼합물로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(L-2)**(520 mg, 2.4 mmol, 48%, 99% 순도)을 담갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 213.1/215.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.13 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.5 Hz, 1H). 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[0886] **단계 2: 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-아민(L-3)의 합성**

[0887] 피리딘 (35 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(L-2)** (519 mg, 1 당량, 2.44 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠술포닐 클로라이드(604 mg, 1.3당량, 3.17 mmol)를 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 피리딘을 진공 하에 제거하고, 잔류물에 2-아미노에탄-1-올(10.4 g, 10.3 mL, 70 당량, 171 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(25 mL) 및 물(25 mL)로 희석하고, DCM(5x 10 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피(40 g 카트리지, 0-10% MeOH/DCM)로 정제하여 부제 화합물**(L-3)**(300 mg, 1.4 mmol, 57%, 99% 순도)을 담갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*212.1/214.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.13 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 3.5, 2.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.12 (dd, J = 3.4, 2.1 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H).

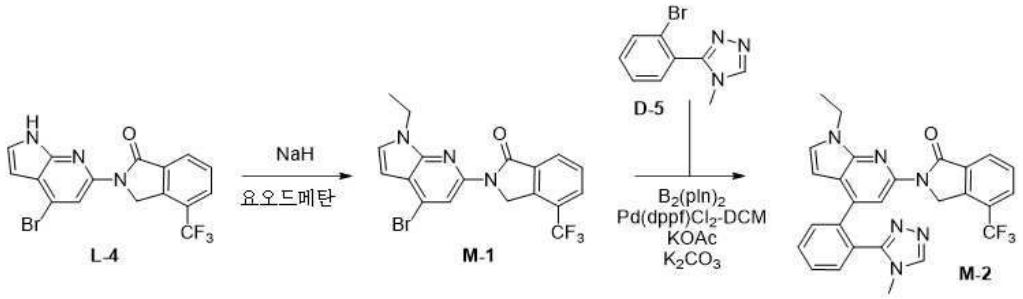
[0888] **단계 3: 2-(4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (L-4)의 합성**

[0889] DMF (2 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(L-3)** (50 mg, 1 당량, 0.24 mmol) 및 중간체 **A-3** (84 mg, 1.2 당량, 0.28 mmol)의 용액에 DIPEA(61 mg, 72 µL, 2.0당량, 0.47 mmol)를 첨가하고 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 고형분을 소량의 DCM으로 세척하고, 여과하고 건조시켜 부제 화합물 **(L-4)**(61 mg, 0.15 mmol, 65%, 99% 순도)을 담갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 396.1/398.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.14 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H).

[0890] **단계 4: 2-(4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (L-5)의 합성**

[0891] 탈기된 1,4-디옥산 (1 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(L-4)** (20 mg, 1.0 당량, 50 μmol) 및 B_2(핀)$_2$ (14 mg, 1.1 당량, 56 μmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2.DCM (4.1 mg, 0.1 당량, 5.0 μmol) 및 KOAc (15 mg, 3 당량, 0.15 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1,4-디옥산(1 mL) 중 중간체 **D-5**(14 mg, 1.2당량, 61 μmol)의 용액에 이어서 물(0.5 mL) 중 K_2CO_3(21 mg, 3당량, 0.15 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-20% MeOH/DCM)로 정제한 다음, EtOH에서 재결정화하여 표제 화합물 **(L-5)**(7 mg, 0.01 mmol, 20%, 99% 순도)을 맑은 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*475.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.84 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 3H), 7.84 - 7.65 (m, 5H), 7.37 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.30 (s, 3H).

[0892] **예 8: 2-(1-에틸-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (M-2)의 합성**



[0893]

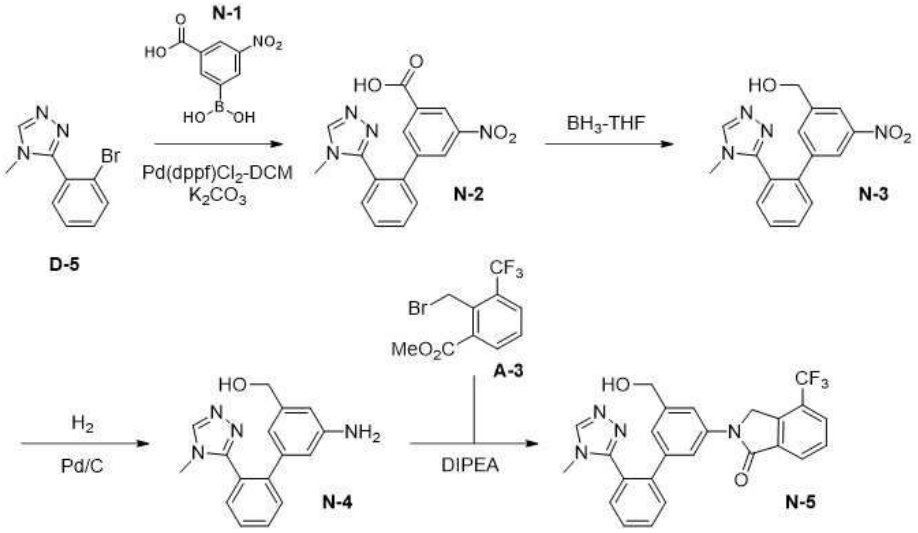
[0894] **단계 1: 2-(4-브로모-1-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (M-1)의 합성**

[0895] 0℃에서 DMF(1 mL) 중 중간체 **L-4** (30 mg, 1 당량, 76 μmol)의 용액에 NaH(3.2 mg, 60% Wt, 1.05당량, 80 μmol)를 첨가하고, 현탁액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 요오드에탄(12 mg, 6.4 μL, 1.05당량, 80 μmol)을 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc(10 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 포화 NH_4Cl 수용액(5 mL), 포화 $NaHCO_3$ 수용액(5 mL), 및 염수(5 mL)로 세척하였다. 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피(12 g 카트리지, 0-30% EtOAc/이소헥산)로 정제하여 부제 화합물**(M-1)**(21 mg, 47 μmol, 62%, 95% 순도)을 맑은 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 424.0 and 426.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.71 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.32 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.52 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0896] **단계 2: 2-(1-에틸-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (M-2)의 합성**

[0897] 탈기된 1,4-디옥산 (1 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(M-1)** (21 mg, 1.0 당량, 50 μmol) 및 B_2(핀)$_2$ (14 mg, 1.1 당량, 54 μmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2.DCM (4.0 mg, 0.1 당량, 5.0 μmol) 및 KOAc (15 mg, 3 당량, 0.15 mmol)를 연속적으로 첨가하고 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1,4-디옥산(1 mL) 중 중간체 **D-5**(14 mg, 1.2당량, 59 μmol)의 용액에 이어서 물(0.5 mL) 중 K_2CO_3(21 mg, 3당량, 0.15 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 RP 플래시 C18을 이용한 크로마토그래피 (12 g 카트리지, 15-100% (MeCN 중 0.1 % 포름산)/(물 중 0.1% 포름산))로 정제하여 표제 화합물 **(M-2)**(1.81 mg, 3.4 μmol, 5.1%, 95% 순도)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 503.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.38 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.41 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.52 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0898] **예 9: 2-(5-(하이드록시메틸)-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (N-5)의 합성**



[0899]

[0900] **단계 1: 2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-3-카르복실산 (N-2)의 합성**

[0901] 탈기된 1,4-디옥산(4 mL) 및 물(1 mL) 중 (3-(메톡시카르보닐)-5-니트로페닐)보론산 **(N-1)** (227 mg, 1.2 당량, 1.01 mmol) 및 중간체 **D-5** (200 mg, 1.0 당량, 840 μmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (68.6 mg, 0.1 당량, 84.0 μmol) 및 K_2CO_3 (348 mg, 3 당량, 2.52 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(5 mL) 및 1 M NaOH(10 mL)로 희석하고 DCM(3x5 mL)으로 추출하였다. 수성 추출물을 합치고 농축 HCl로 산성화시키고 DCM/IPA(70:30)(5x10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 RP 플래시 C18을 이용한 크로마토그래피 (12 g 카트리지, 15-65% (MeCN 중 0.1 % 포름산)/(물 중 0.1% 포름산))로 정제하여 부제 화합물**(N-2)**(255 mg, 0.72 mmol, 86%, 92% 순도)을 맑은 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*325.3 $(M+H)^+$ (ES+); 323.1 $(M-H)^-$ (ES-). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.74 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 2.2, 1.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 3.19 (s, 3H).

[0902] **단계 2: (2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-3-일)메탄올 (N-3)의 합성**

[0903] 무수 THF (25 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(N-2)** (235 mg, 1 당량, 725 μmol)의 용액에 BH_3.THF (311 mg, 3.62 mL, 1 몰, 5 당량, 3.62 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, N_2 분위기 하에 이 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH로 서서히 급냉시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 RP 플래시 C18을 이용한 크로마토그래피 (12 g 카트리지, 15-75% (MeCN 중 0.1 % 포름산) / (물 중 0.1% 포름산))로 정제하여 부제 화합물**(N-3)**(16 mg, 51 μmol, 7.0%, 98% 순도)을 맑은 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 311.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.48 - 8.39 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.77 (ddt, J = 17.5, 7.8, 2.9 Hz, 2H), 7.71 - 7.57 (m, 3H), 4.68 (s, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 3H). 하나의 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

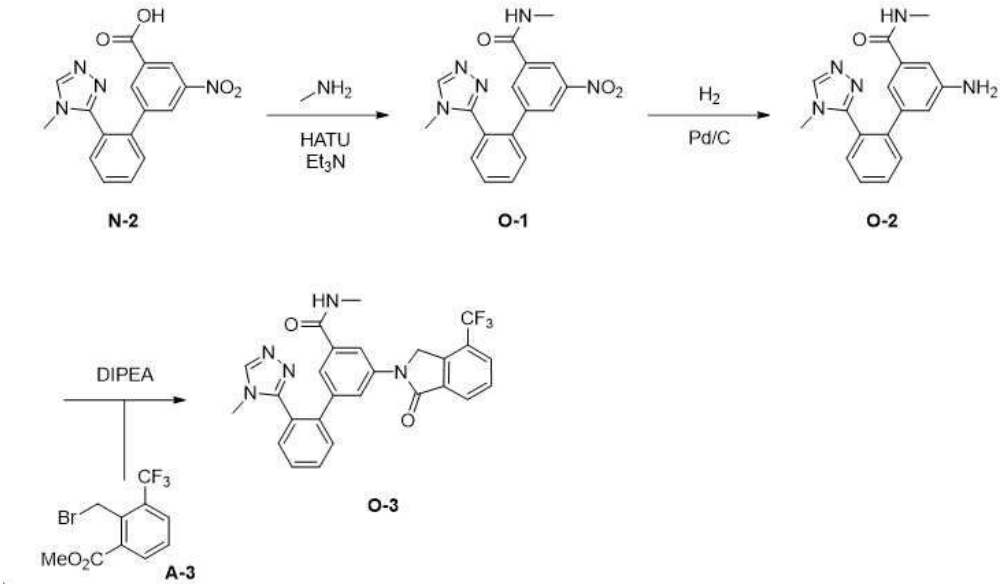
[0904] **단계 3: (5-아미노-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)메탄올 (N-4)의 합성**

[0905] EtOH (1 mL) 중 상기 단계 2의 생성물 **(N-3)** (15 mg, 1 당량, 48 μmol) 용액에 Pd/C 39 (2 mg, 10% Wt, 0.04 당량, 2 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 atm의 H_2와 함께 45℃에서 16시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 용매를 *진공에서* 제거하여 부제 화합물**(N-4)**(15 mg, 48 μmol, 100%, 90% 순도)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 281.6 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.37 (s, 1H), 7.70 (ddd, J = 8.5, 6.7, 2.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 6.71 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.08 (s, 3H). 3개의 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[0906] **단계 4: 2-(5-(하이드록시메틸)-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (N-5)의 합성**

[0907] DMF (1 mL) 중 상기 단계 3의 생성물(**N-4**) (16 mg, 1 당량, 57 μmol) 및 중간체 **A-3** (20 mg, 1.2 당량, 68 μmol)의 용액에 DIPEA(11 mg, 13 μL, 1.5당량, 86 μmol)를 첨가하고 60℃에서 3일 동안 교반하였다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 미정제 생성물을 RP 플래시 C18을 이용한 크로마토그래피 (4 g 카트리지, 15-65% (MeCN 중 0.1 % 포름산) / (물 중 0.1% 포름산))로 정제하여 표제 화합물 (**N-5**)(1.96 mg, 3.8 μmol, 6.7%, 90% 순도)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 465.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.40 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.66 - 7.63 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.24 (s, 3H). 하나의 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[0908] **예 10: N-메틸-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-(1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-카르복사미드 (O-3)의 합성**

[0909] 

[0910] **단계 1: N-메틸-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-니트로-[1,1'-바이페닐]-3-카르복사미드 (O-1)의 합성**

[0911] DMF(5 mL) 중 중간체 **N-2** (100 mg, 1 당량, 308 μmol)의 용액에 HATU(129 mg, 1.1당량, 339 μmol) 및 NEt_3(93.6 mg, 129 μL, 3당량, 925 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 다음, 메탄아민 (14.4 mg, 231 μL, 2 몰, 1.5당량, 463 μmol)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피 (12 g 카트리지, 0-20% MeOH/DCM)로 정제하여 부제 화합물 (**O-1**)(55.3 mg, 0.16 mmol, 51%, 95% 순도)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 337.9 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.64 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.13 (dt, J = 4.3, 1.7 Hz, 2H), 7.86 - 7.77 (m, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.96 (s, 3H). 하나의 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

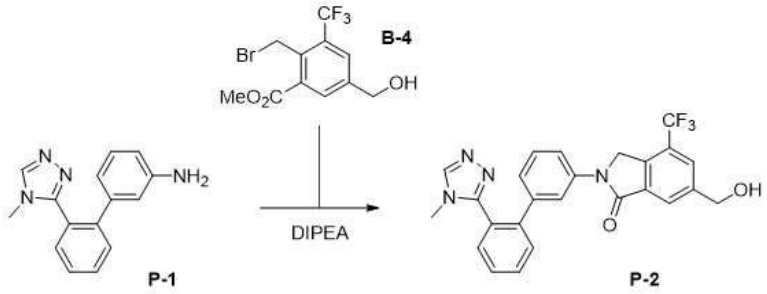
[0912] **단계 2: 5-아미노-N-메틸-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-카르복사미드 (O-2)의 합성**

[0913] EtOH (3 mL) 중 상기 단계 1의 생성물 (**O-1**) (76 mg, 90% Wt, 1 당량, 0.20 mmol) 용액에 Pd/C 39 (8 mg, 10% Wt, 0.04 당량, 8 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 atm의 H_2와 함께 45℃에서 16시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 용매를 *진공에서* 제거하여 부제 화합물 (**O-2**)(65 mg, 0.19 mmol, 94%, 90% 순도)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 308.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.39 (s, 1H), 7.73 (ddd, J = 7.8, 5.2, 3.4 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.05 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.89 (s, 3H).3개의 교환 가능한 양성자가 관찰되지 않음.

[0914] **단계 3: N-메틸-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-(1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-카르복사미드 (O-3)의 합성**

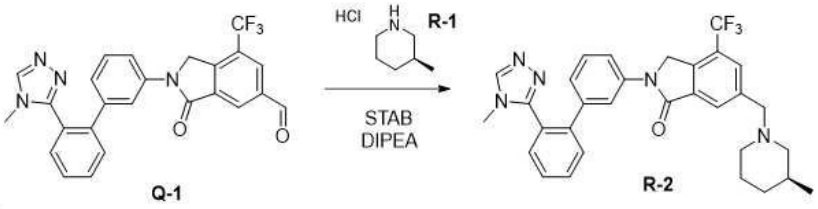
[0915] DMF (2.5 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(O-2)** (65 mg, 1 당량, 0.21 mmol) 및 중간체 **A-3** (75 mg, 1.2 당량, 0.25 mmol)의 용액에 DIPEA(41 mg, 48 μL, 1.5당량, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 3일 동안 교반하였다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 미정제 생성물을 RP 플래시 C18을 이용한 크로마토그래피 (12 g 카트리지, 15-65% MeCN/10 mM 중탄산암모늄)로 정제하여 표제 화합물 **(O-3)**(7 mg, 0.01 mmol, 7%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 492.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.43 (s, 1H), 8.22 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 3H), 7.67 (dd, J = 3.8, 2.8 Hz, 2H), 7.64 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.97 (s, 3H). 하나의 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[0916] **예 11: 6-(하이드록시메틸)-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (P-2)의 합성**

[0917] 

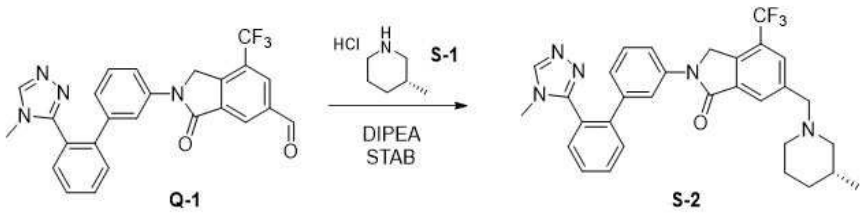
[0918] DIPEA(159 mg, 214 μL, 1.5당량, 1.38 mmol)를 EtOH(16 mL) 중 2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-아민 **(P-1)** (230 mg, 1 당량, 917 μmol) D-5 및 중간체 **B-4** (300 mg, 1 당량, 917 μmol)의 용액에 첨가하고, 60℃에서 18시간 동안 교반한 다음, 실온에서 16시간에 걸쳐 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 침전물을 여과하여 표제 화합물 **(P-2)**(167 mg, 360 μmol, 39.2%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 465.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 3H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.58 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.71 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H).

[0919] **예 12: (S)-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-6-((3-메틸피페리딘-1-일)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (R-2)의 합성**

[0920] 

[0921] DCM(1 mL) 중 (S)-3-메틸피페리딘, HCl **(R-1)** (7.1 mg, 1.1 당량, 52 μmol) 및 DIPEA (18 mg, 25 μL, 3.0 당량, 0.14 mmol)를 DCM(1 mL) 중 중간체 **Q-1** (22 mg, 1 당량, 48 μmol)에 첨가한 다음 $NaBH(OAc)_3$(20 mg, 2.0 당량, 95 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(10 mL)으로 희석하고 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 건조시키고(상 분리기), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(물, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μm, 30x100 mm 컬럼 0-100% MeCN/물로 정제하여 표제 화합물 **(R-2)**(3.5 mg, 6.4 μmol, 13%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 546.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.40 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (ddd, J = 8.2, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 3H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.82 - 1.57 (m, 5H), 1.00 - 0.87 (m, 4H).

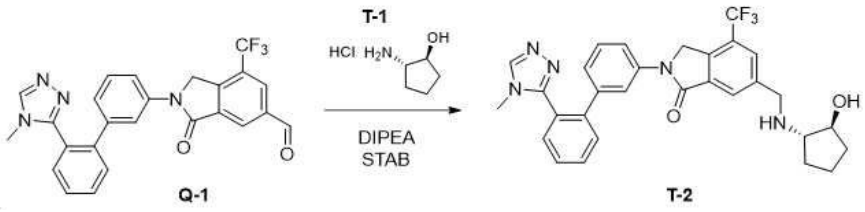
[0922] **예 13: (R)-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-6-((3-메틸피페리딘-1-일)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (S-2)의 합성**



[0923]

[0924] DCM(1 mL) 중 (R)-3-메틸피페리딘, HCl **(S-1)** (7.1 mg, 1.1 당량, 52 μmol) 및 DIPEA (18 mg, 25 μL, 3.0 당량, 0.14 mmol)를 DCM(1 mL) 중 중간체 **Q-1** (22 mg, 1 당량, 48 μmol)에 첨가한 다음, $NaBH(OAc)_3$(20 mg, 2.0 당량, 95 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(10 mL)으로 희석하고 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 건조시키고(상 분리기), *진공에서* 농축시켰다. 미정제물을 역상 분취 HPLC(Waters, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μm, 30x100 mm 컬럼 0-100% MeCN/물로 정제하여 표제 화합물 **(S-2)** (4 mg, 48 μmol, 20%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 546.2 $(M+H)^+$ (ES+) at 2.58 min. ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.40 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (ddd, J = 8.3, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 3H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.57 (m, 5H), 1.01 - 0.87 (m, 4H).

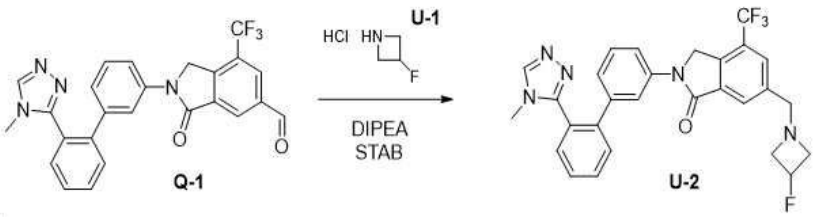
[0925] **예 14: 6-((((1S,2S)-2-하이드록시시클로펜틸)아미노)메틸)-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (T-2)의 합성**



[0926]

[0927] DCM(1 mL) 중 (1S,2S)-2-아미노시클로펜탄-1-올, HCl**(T-1)**(10 mg, 1.1당량, 76 μmol) 및 DIPEA(27 mg, 36 μL, 3.0당량, 0.21 mmol)를 DCM(1 mL) 중 중간체 **Q-1** (40 mg, 80% Wt, 1 당량, 69 μmol)에 첨가한 다음 $NaBH(OAc)_3$(29 mg, 2.0당량, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(10 mL)으로 희석하고 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL)로 세척하였다. 유기상을 건조시키고(상 분리기), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(물, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB 5 μm, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 **(T-2)**(8 mg, 0.01 mmol, 20%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 548.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.75 - 7.65 (m, 3H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.52 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.80 (dt, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.35 - 1.24 (m, 1H) . 하나의 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

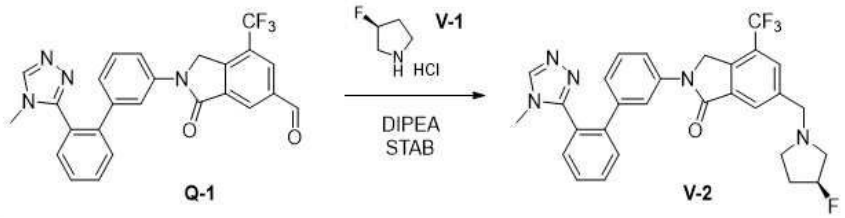
[0928] **예 15: ((3-플루오로아제티딘-1-일)메틸)-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (U-2)의 합성**



[0929]

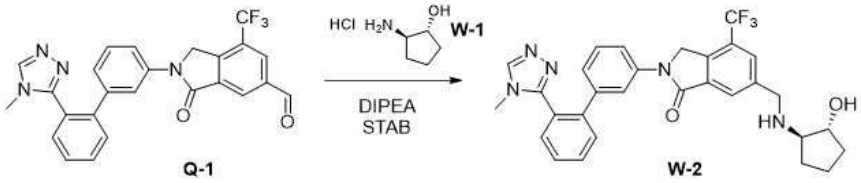
[0930] DCM(2 mL) 중 3-플루오로아제티딘, HCl **(U-1)** (8.5 mg, 1.1 당량, 76 μmol) 및 DIPEA (27 mg, 36 μL, 3.0 당량, 0.21 mmol)의 용액에 중간체 **Q-1** (40 mg, 80% Wt, 1 당량, 69 μmol)에 이어서 $NaBH(OAc)_3$(29 mg, 2.0당량, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(10 mL)으로 희석하고 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL)로 세척하였다. 유기상을 건조시키고(상 분리기), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(물, 염기성(0.3% 암모니아), 염기성 Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μm, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 **(U-2)**(4.6 mg, 8.7 μmol, 13%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*522.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 3H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.21 (dq, J = 57.8, 5.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 3.20 - 3.14 (m, 1H), 3.08 (s, 3H).

[0931] **예 16: (S)-6-((3-플루오로피롤리딘-1-일)메틸)-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (V-2)의 합성**

[0932] 

[0933] DCM(1 mL) 중 (S)-3-플루오로피롤리딘, HCl **(V-1)** (9.6 mg, 1.1 당량, 76 μmol) 및 DIPEA (27 mg, 36 μL, 3.0 당량, 0.21 mmol)를 DCM(1 mL) 중 중간체 **Q-1** (40 mg, 80% Wt, 1 당량, 69 μmol)에 첨가한 다음 $NaBH(OAc)_3$(29 mg, 2.0당량, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(10 mL)으로 희석하고 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL)로 세척하였다. 유기상을 건조시키고(상 분리기), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 역상 분취 HPLC(Waters, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μm, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 **(V-2)**(7.2 mg, 13 μmol, 19%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 536.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 3H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 5.32 - 5.12 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.87 - 2.76 (m, 2H), 2.74 - 2.59 (m, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.25 - 2.07 (m, 1H), 1.99 - 1.81 (m, 1H).

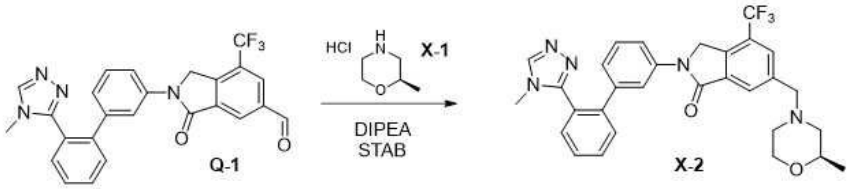
[0934] **예 17: 6-((((1R,2R)-2-하이드록시시클로펜틸)아미노)메틸)-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (W-2)의 합성**

[0935] 

[0936] DCM(1 mL) 중 (1R,2R)-2-아미노시클로펜탄-1-올, HCl **(W-1)** (10 mg, 1.1 당량, 76 μmol) 및 DIPEA (27 mg, 36 μL, 3.0 당량, 0.21 mmol)를 DCM(1 mL) 중 중간체 **Q-1** (40 mg, 80% Wt, 1 당량, 69 μmol)에 첨가한 다음 $NaBH(OAc)_3$(29 mg, 2.0당량, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가의 $NaBH(OAc)_3$(29 mg, 2.0당량, 0.14 mmol)을 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(10 mL)으로 희석하고, $NaHCO_3$(10 mL) 포화 수용액으로 세척하였다. 유기상을 건조시키고(상 분리기), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(Waters, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μm, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 **(W-2)**(6.36 mg, 11 μmol, 17%,

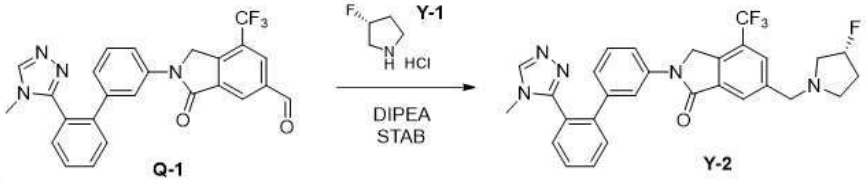
99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*548.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.76 - 7.65 (m, 3H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.51 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.79 (q, J = 5.2, 4.5 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.73 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.57 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.36 - 1.25 (m, 1H). 하나의 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[0937] **예 18: (R)-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-6-((2-메틸모르폴리노)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (X-2)의 합성**

[0938] 

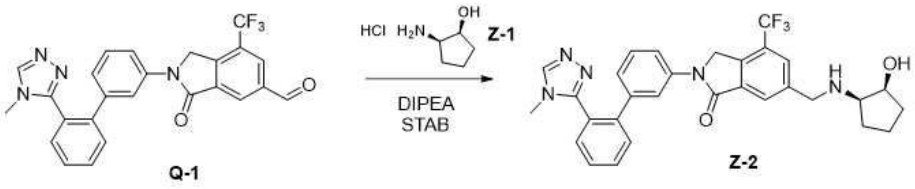
[0939] DCM(2 mL) 중 (R)-2-메틸모르폴린, HCl **(X-1)** (14 mg, 1.5 당량, 0.10 mmol) 및 DIPEA (27 mg, 36 μL, 3.0 당량, 0.21 mmol)의 용액에 중간체 **Q-1** (40 mg, 80% Wt, 1 당량, 69 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. $NaBH(OAc)_3$(29 mg, 2.0당량, 0.14 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(10 mL)으로 희석하고, $NaHCO_3$(10 mL) 포화 수용액으로 세척하였다. 유기상을 건조시키고(상 분리기), *진공에서* 농축시켰다. 미정제물을 분취 HPLC(물, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters X-Bridge BEH C18 ODB, 5 μm, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물**(X-2)**(4.8 mg, 8.3 μmol, 12%, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다.*m/z*548.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 3H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.66 (dd, J = 27.2, 11.3 Hz, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[0940] **예 19: (R)-6-((3-플루오로피롤리딘-1-일)메틸)-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (Y-2)의 합성**

[0941] 

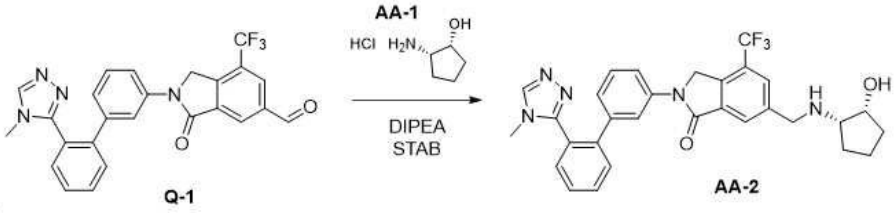
[0942] $CHCl_3$ (4 mL) 중 (R)-3-플루오로피롤리딘-HCl **(Y-1)** (8.1 mg, 1.2 당량, 65 μmol) 및 DIPEA (21 mg, 28 μL, 3.0 당량, 0.16 mmol)의 용액에 중간체 **Q-1** (25 mg, 1 당량, 0.054 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. $NaBH(OAc)_3$(23 mg, 2당량, 0.11 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하였다. 미정제물을 $NaHCO_3$(5 mL)으로 급냉시키고 DCM(10 mL)을 첨가하였다. 유기상을 추출하고, 건조시키고(상 분리기), *진공에서* 농축시켰다. 미정제물을 분취 HPLC(물, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μm, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물**(Y-2)**(5 mg, 9 μmol, 20%, 99% 순도)을 황갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*536.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 8.11 - 7.88 (m, 3H), 7.77 - 7.64 (m, 3H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 9.4, 6.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.32 - 5.13 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.89 - 2.74 (m, 2H), 2.74 - 2.60 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 1H).

[0943] **예 20: 6-((((1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸)아미노)메틸)-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (Z-2)의 합성**

[0944] 

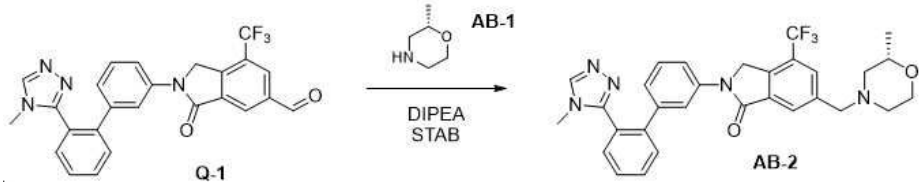
[0945] $CHCl_3$ (4 mL) 중 (1S,2R)-2-아미노시클로펜탄-1-올, HCl **(Z-1)** (8.9 mg, 1.2 당량, 65 μmol) 및 DIPEA (21 mg, 28 μL, 3.0 당량, 0.16 mmol)의 용액에 중간체 **Q-1** (25 mg, 1 당량, 0.054 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. $NaBH(OAc)_3$(23 mg, 2당량, 0.11 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하였다. 미정제물을 포화 수용액의 $NaHCO_3$(5 mL)으로 급냉시키고 DCM(10 mL)을 첨가하였다. 유기물을 추출하고, 건조시키고(상 분리기), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 역상 분취 HPLC(Waters, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성 Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μm, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 **(Z-2)**(8 mg, 0.01 mmol, 30%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*548.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.75 - 7.64 (m, 3H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.00 - 3.84 (m, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 1.75 - 1.53 (m, 4H), 1.48 - 1.33 (m, 2H). 하나의 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[0946] **예 21: 6-((((1S,2R)-2-하이드록시시클로펜틸)아미노)메틸)-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AA-2)의 합성**

[0947] 

[0948] $CHCl_3$ (4 mL) 중 (1R,2S)-2-아미노시클로펜탄-1-올, HCl **(AA-1)** (8.9 mg, 1.2 당량, 65 μmol) 및 DIPEA (21 mg, 28 μL, 3.0 당량, 0.16 mmol)의 용액에 중간체 **Q-1** (25 mg, 1 당량, 0.054 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. $NaBH(OAc)_3$(23 mg, 2당량, 0.11 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하였다. 미정제물을 포화 수용액의 $NaHCO_3$(5 mL)으로 급냉시키고 DCM(10 mL)을 첨가하였다. 유기물을 추출하고, 건조시키고(상 분리기), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(Waters, 염기성 (0.3% 암모니아), Waters XBridge BEH C18 ODB 1, 5 μm, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 **(AA-2)**(3 mg, 5 μmol, 10%, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*548.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.75 - 7.65 (m, 3H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.45 - 4.28 (m, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 1.75 - 1.54 (m, 4H), 1.48 - 1.36 (m, 2H). 하나의 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

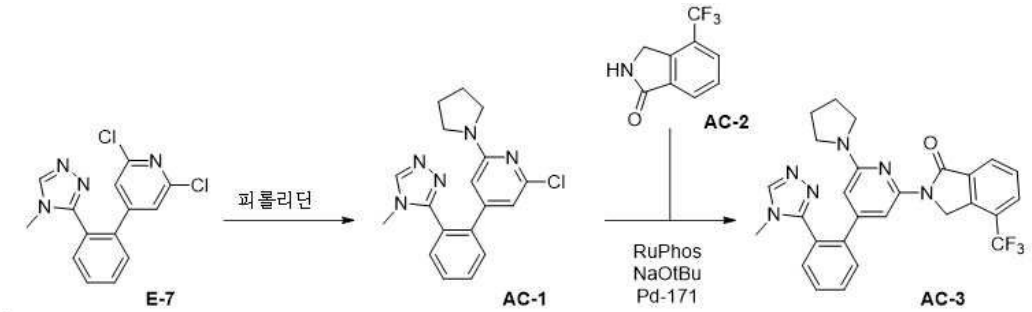
[0949] **예 22: (S)-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-6-((2-메틸모르폴리노)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AB-2)의 합성**

[0950] 

[0951] $CHCl_3$ (4 mL) 중 (S)-2-메틸모르폴린 **(AB-1)** (6.6 mg, 1.2 당량, 65 μmol) 및 DIPEA (21 mg, 28 μL, 3.0 당량, 0.16 mmol)의 용액에 중간체 **Q-1** (25 mg, 1 당량, 0.054 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반

하였다. $NaBH(OAc)_3$(23 mg, 2당량, 0.11 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하였다. 미정제물을 포화 수용액의 $NaHCO_3$(5 mL)으로 급냉시키고 DCM(10 mL)을 첨가하였다. 유기물을 추출하고, 건조시키고(상분리기), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(Waters, 염기성 (0.3% 암모니아), Waters XBridge BEH C18 ODB 1, 5 μm, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물(9 mg, 0.02 mmol, 30%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*548.2$(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 3H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 2.73 - 2.59 (m, 2H), 2.10 (td, J = 11.3, 3.2 Hz, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 3H). 3개의 양성자가 물 피크로 마스킹됨.

[0952] **예 23: 2-클로로-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-(피롤리딘-1-일)피리딘 (AC-3)의 합성**

[0953] 

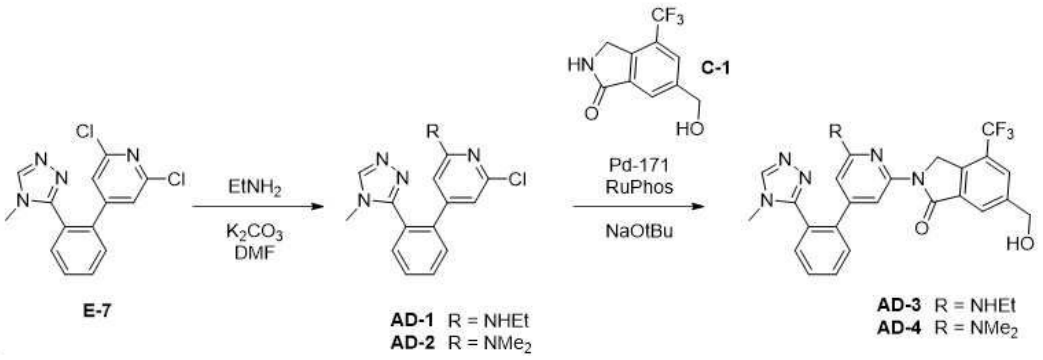
[0954] **단계 1: 2-클로로-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-(피롤리딘-1-일)피리딘 (AC-1)의 합성**

[0955] 중간체 **E-7**(60.0 mg, 1당량, 197 μmol)을 피롤리딘(0.43 g, 0.50 mL, 30당량, 6.0 mmol)에 용해시키고 80℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피 (12 g 카트리지, 0-10% MeOH/DCM) 로 정제하여 부제 화합물**(AC-1)**(54.5 mg, 160 μmol, 81.6%)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 340.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.48 (s, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 3H), 6.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 4H), 3.27 - 3.23 (m, 3H), 2.02 - 1.97 (m, 4H).

[0956] **단계 2: 2-클로로-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-(피롤리딘-1-일)피리딘 (AC-3)의 합성**

[0957] RuPhos(2.42 mg, 0.05당량, 5.18 μmol), NaOtBu(4.98 mg, 0.5당량, 51.8 μmol), 상기 단계 1의 생성물**(AC-1)**(39.1 mg, 90% Wt, 1당량, 104 μmol), 중간체 **AC-2**(31.2 mg, 1.5당량, 155 μmol), 및 Pd-171(RuPhos Pd(크로틸)Cl)(3.44 mg, 0.05당량, 5.18 μmol)의 혼합물을 1,4-디옥산(1.5 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 N_2(x 3)로 퍼징하고 100℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 *진공에서* 농축시키고 미정제 생성물을 역상 분취 HPLC (염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μm, 30x100 mm 컬럼 0-100% MeCN/물로 정제하여 표제 화합물 **(AC-3)**(3.57 mg, 10 μmol, 9.6 %, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 505.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.45 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 3H), 7.71 - 7.62 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 7H), 2.08 - 1.99 (m, 4H).

[0958] **예 24: 2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AD-3) 및 2-(6-(디메틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AD-4)의 합성**



[0959]

[0960] **단계 1: 6-클로로-N-에틸-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-아민 (AD-1) 및 6-클로로-N,N-디메틸-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-아민 (AD-2)의 합성**

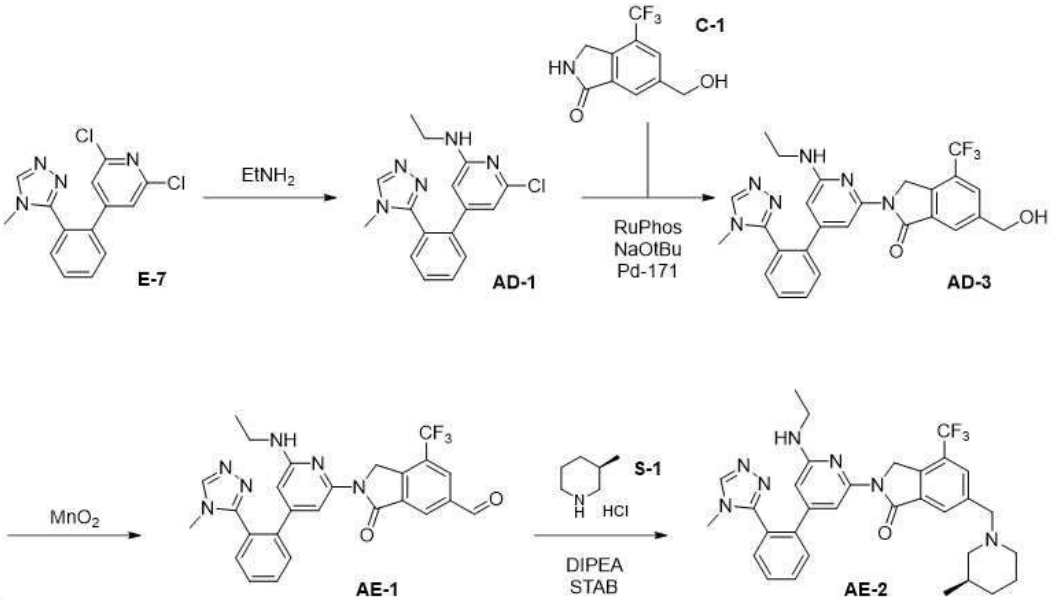
[0961] DMF(2 mL) 중 중간체 **E-7** (33 mg, 1 당량, 0.11 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (23 mg, 1.5 당량, 0.17 mmol) 및 에탄아민(75 mg, 0.84 mL, 2 몰, 15당량, 1.7 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 100℃에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 RP 플래시 C18을 이용한 크로마토그래피 (12 g 카트리지, 15-75% MeCN/10 mM 중탄산암모늄)로 정제하여 부제 화합물 **AD-1**(32 mg, 31 μmol, 27%, 30% 순도) 및 **AD-2** (32 mg, 71 μmol, 64 %, 70% 순도)의 분리 불가능한 혼합물을 담갈색 검으로서 수득하였다. *m/z* 314.3 $(M+H)^+$ (ES+), 1.51 및 1.59분, 30% 및 70% 순도(다이오드 어레이). 6-클로로-N-에틸-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-아민 **(AD-1)** (30%): ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.46 (s, 1H), 7.76 - 7.56 (m, 4H), 6.33 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 하나의 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않았다. 6-클로로-N,N-디메틸-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-아민 **(AD-2)** (70%): ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.44 (s, 1H), 7.77 - 7.54 (m, 4H), 6.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.93 (s, 6H).

[0962] **단계 2: 2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AD-3) 및 2-(6-(디메틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AD-4)의 합성**

[0963] 1,4-디옥산 (1 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AD-1)** 및 **(AD-2)** (32 mg, 70% Wt, 2.3 당량, 71 μmol) 및 중간체 **C-1** (33 mg, 4.6 당량, 0.14 mmol)의 용액에 K_3PO_4 (42 mg, 6.5 당량, 0.20 mmol), XantPhos (12 mg, 0.65 당량, 0.020 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0.3 당량, 0.01 mmol)를 N_2 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 추가의 $Pd(OAc)_2$(2 mg, 0.3당량, 0.01 mmol) 및 dppf(11 mg, 0.6당량, 0.02 mmol)를 첨가하고, 반응물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 실리카 플러그를 이용해 여과하였다. 실리카 플러그를 10% MeOH/DCM(50 mL)으로 세척하고, 용매를 *진공에서* 제거하였다. 잔류물에 Pd-171(662.62 g/mol,3.3 mg, 0.15당량, 0.05 mmol), RuPhos(2.3 mg, 0.15당량, 0.05 mmol), NaOtBu(6 mg, 13당량, 0.6 mmol), 및 1,4-디옥산(1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 10% MeOH/DCM(50 mL)으로 용리하는 실리카 플러그를 이용해 여과하였다. 여과물을 *진공에서* 농축시키고, 미정제물을 역상 분취 HPLC(물, 산성 (0.1% 포름산), 산성 Waters X-Select CSH C18 ODB, 5 μm, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN로 정제하여 표제 화합물 **(AD-3)** 및 **(AD-4)**: 2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 **(AD-3)** (6 mg, 0.01 mmol, 10 %, 99% 순도)를 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 509.5 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.46 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 두 개의 교환 가능한 양성자가 관찰되지 않음. 2-(6-(디메틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 **(AD-4)** (15 mg, 29 μmol, 29 %, 99% 순도)를 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 509.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.42 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 -

7.70 (m, 2H), 7.70 - 7.57 (m, 3H), 6.05 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.33 - 3.27 (m, 3H), 2.98 (s, 6H). 한 개의 교환 가능한 양성자가 관찰되지 않음.

[0964] **예 25: (R)-2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((3-메틸피페리딘-1-일)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AE-2)의 합성**

[0965] 

[0966] **단계 1: 6-클로로-N-에틸-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-아민 (AD-1)의 합성**

[0967] 중간체 **E-7** (330 mg, 1 당량, 1.08 mmol) 및 에틸아민 (2.10 g, 23.3 mL, 2 몰, 43 당량, 46.5 mmol)을 마이크로파 바이알에 첨가하고 100℃에서 20시간 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피 (24 g 카트리지, 0-20% MeOH/DCM)로 정제하여 부제 화합물**(AD-1)**(326 mg, 1.0 mmol, 92%, 96% 순도)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 313.9 $(M+H)^+$ (ES+).

[0968] **단계 2: 2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AD-3)의 합성**

[0969] 1,4-디옥산(6 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AD-1)** (226 mg, 85% Wt, 1 당량, 612 μmol) 및 중간체 **C-1** (212 mg, 1.5 당량, 918 μmol)의 용액에 RuPhos (14.3 mg, 0.05 당량, 30.6 μmol), NaO^tBu (64.7 mg, 1.1 당량, 673 μmol) 및 Pd-171 (RuPhos Pd(크로틸)Cl)(20.3 mg, 0.05당량, 30.6 μmol)을 연속적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피 (12 g 카트리지, 0-20% MeOH/DCM)로 정제하여 부제 화합물**(AD-3)**(152 mg, 0.30 mmol, 48%, 99% 순도)을 맑은 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 509.2 $(M+H)^+$ (ES+).

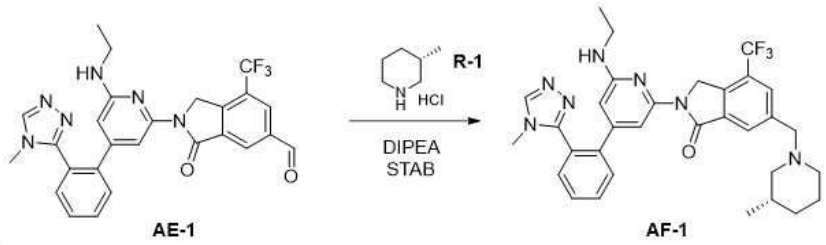
[0970] **단계 3: 2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)이소인돌린-5-카르브알데히드 (AE-1)의 합성**

[0971] 클로로포름(25 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AD-3)** (116 mg, 99% Wt, 1 당량, 226 μmol)에 이산화망간(1.18 g, 60당량, 13.6 mmol)을 첨가하고, 40℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과하고, 1,4-디옥산(25 mL) 및 DCM(25 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(AE-1)**(79 mg, 0.15 mmol, 65%, 94% 순도)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 507.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.21 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.47 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.72 (td, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 3H), 7.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.17 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0972] **단계 4: (R)-2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((3-메틸피페리딘-1-일)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AE-2)의 합성**

[0973] $NaBH(OAc)_3$(65 mg, 6.0당량, 0.30 mmol)을 클로로포름(2 mL) 중 단계 3의 생성물 **(AE-1)** (26 mg, 99% Wt, 1 당량, 51 μmol), (R)-3-메틸피페리딘-HCl **(S-1)** (14 mg, 2.0 당량, 0.10 mmol) 및 DIPEA (20 mg, 26 μL, 3.0 당량, 0.15 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(5 mL)으로 희석하고, 포화 수용액의 $NaHCO_3$(6 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고($MgSO_4$), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(물, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성 Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μ m, 물 중 30x100 mm 컬럼 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물**(AE-2)**(8 mg, 0.01 mmol, 30%, 100% 순도)을 응집성 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*590.6 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (td, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 3H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.23 - 3.11 (m, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 2H), 1.93 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 1.68 - 1.56 (m, 4H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.89 - 0.85 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.0 Hz, 3H). CH_3 물 피크로 마스킹됨.

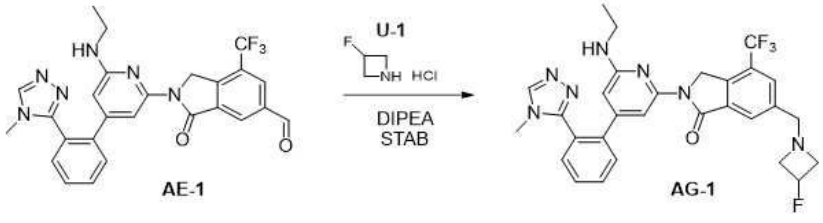
[0974] **예 26: (S)-2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)6-((3-메틸피페리딘-1-일)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AF-1)의 합성**



[0975]

[0976] DCM(2 mL) 중 중간체 **AE-1** (30 mg, 99% Wt, 1 당량, 59 μmol) 및 DIPEA (23 mg, 31 μL, 3.0 당량, 0.18 mmol)의 용액에 (S)-3-메틸피페리딘-HCl**(R-1)**(8.7 mg, 1.1당량, 65 μmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, $NaBH(OAc)_3$(25 mg, 2.0당량, 0.12 mmol)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(5 mL)으로 희석하고, 포화 수용액의 $NaHCO_3$(5 mL) 및 염수(5 mL)로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제물을 역상 분취 HPLC(Waters, 염기성 (0.3% Ammonia), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μm, 30 x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물**(AF-1)**(3 mg, 5 μ mol, 9%, 98% 순도)를 수득하였다. *m/z* 590.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.47 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (dd, J = 15.1, 8.9 Hz, 2H), 2.02 (td, J = 11.3, 3.1 Hz, 1H), 1.83 - 1.57 (m, 5H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (m, 4H). 하나의 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[0977] **예 27: 2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((3-플루오로아제티딘-1-일)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AG-1)의 합성**

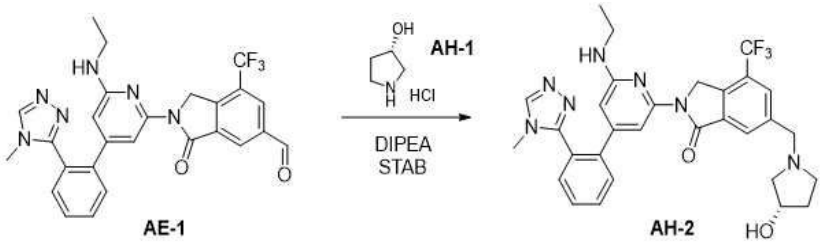


[0978]

[0979] $NaBH(OAc)_3$(52 mg, 6.0당량, 0.25 mmol)을 클로로포름(2 mL) 중 중간체 **AE-1** (21 mg, 99% Wt, 1 당량, 41 μmol), 3-플루오로아제티딘-HCl **(U-1)** (9.2 mg, 2.0 당량, 82 μmol) 및 DIPEA(16 mg, 21 μL, 3.0당량, 0.12 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 방치하였다. 반응 혼합물을 DCM(5 mL)으로 희석하고, 포화 수용액의 $NaHCO_3$(6 mL)로 세척하였다. 유기층을 추출하고, 건조시키고($MgSO_4$), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(Waters, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μm, 30x100 mm

컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 **(AG-1)**(9 mg, 0.02 mmol, 40%, 100% 순도)을 응집성 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*566.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 3H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.33 - 5.10 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 3.28 - 3.13 (m, 4H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H). CH_3 물 피크로 마스킹됨.

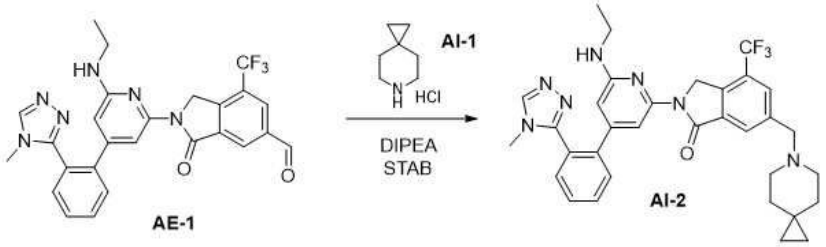
[0980] **예 28: 2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)이소인돌린-5-카르브알데히드 (AH-2)의 합성**



[0981]

[0982] $NaBH(OAc)_3$(52 mg, 6.0당량, 0.25 mmol)을 클로로포름(2 mL) 중 중간체 **AE-1** (21 mg, 99% Wt, 1 당량, 41 μmol), (S)-(+)-3-피롤리딘올-HCl **(AH-1)** (10 mg, 2.0 당량, 82 μmol) 및 DIPEA (16 mg, 21 μL, 3.0 당량, 0.12 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(5 mL)으로 희석하고, 포화 수용액의 $NaHCO_3$(6 mL)로 세척하였다. 유기층을 추출하고, 건조시키고($MgSO_4$), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(물, 염기성(0.3% 암모니아), 염기성 Waters XBridge DEH C18 ODB, 5 μm, 30x100 mm, 중량기 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 **(AH-2)**(21 mg, 99% Wt, 1당량, 41 μmol)을 응집성 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 578.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.72 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 3.23 - 3.12 (m, 2H), 2.73 - 2.58 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.36 (dd, J = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H). CH_3 물 피크에 의해 마스킹됨.

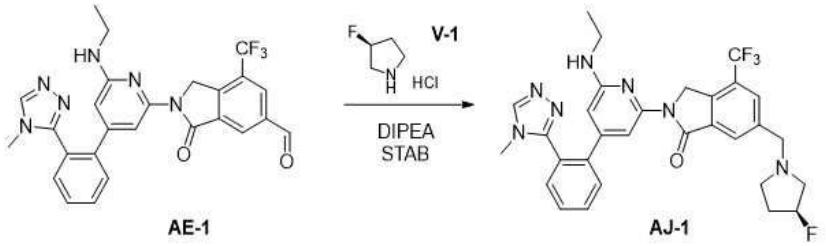
[0983] **예 29: 6-((6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메틸)-2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AI-2)의 합성**



[0984]

[0985] $NaBH(OAc)_3$(65 mg, 6.0당량, 0.30 mmol)을 클로로포름(2 mL) 중 중간체 **AE-1** (26 mg, 99% Wt, 1 당량, 51 μmol), 6-아자스피로[2.5]옥탄-HCl **(AI-1)** (15 mg, 2.0 당량, 0.10 mmol), 및 DIPEA(20 mg, 26 μL, 3.0당량, 0.15 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(5 mL)으로 희석하고, 포화 수용액의 $NaHCO_3$(6 mL)로 세척하였다. 유기층을 추출하고, 건조시키고($MgSO_4$), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(Waters, 염기성 (0.3% Ammonia) 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μm, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 **(AI-2)**(10 mg, 17 μmol, 33%, 100% 순도)을 응집성 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 602.5 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 3H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 2.45 - 2.41 (m, 4H), 1.37 - 1.32 (m, 4H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.25 (s, 4H). CH_3 물 피크에 의해 마스킹됨.

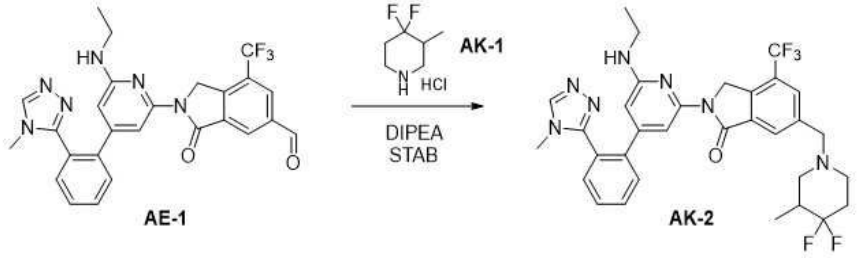
[0986] **예 30: (S)-2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((3-플루오로피롤리딘-1-일)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AJ-1)의 합성**



[0987]

[0988] $NaBH(OAc)_3$(52 mg, 6.0당량, 0.25 mmol)을 클로로포름(2 mL) 중 중간체 **AE-1** (21 mg, 99% Wt, 1 당량, 41 μmol), (S)-(+)-3-플루오로피롤리딘-HCl **(V-1)** (10 mg, 2 당량, 82 μmol) 및 DIPEA(16 mg, 21 μL, 3.0당량, 0.12 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(5 mL)으로 희석하고, 포화 수용액의 $NaHCO_3$(6 mL)로 세척하였다. 유기층을 추출하고, 건조시키고($MgSO_4$), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(물, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μm, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 **(AJ-1)**(9 mg, 0.02 mmol, 40%, 100% 순도)을 응집성 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*580.5 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 50.2 Hz, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.23 - 3.12 (m, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.74 - 2.57 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.27 - 2.07 (m, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H). CH_3 물 피크로 마스킹됨.

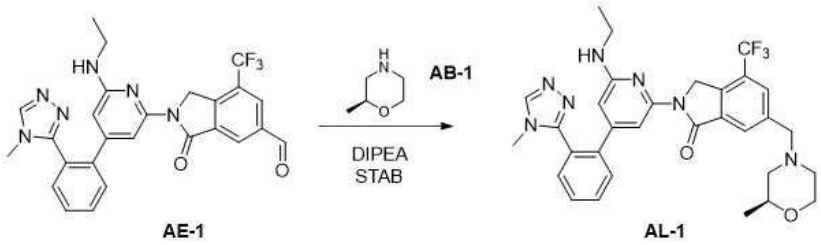
[0989] **예 31: 6-((4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)메틸)-2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AK-2)의 합성**



[0990]

[0991] $NaBH(OAc)_3$(65 mg, 6.0당량, 0.30 mmol)을 클로로포름(2 mL) 중 중간체 **AE-1** (26 mg, 99% Wt, 1 당량, 51 μmol), *rac*-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-HCl **(AK-1)** (17 mg, 2.0 당량, 0.10 mmol), 및 DIPEA(20 mg, 26 μL, 3.0당량, 0.15 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(5 mL)으로 희석하고, 포화 수용액의 $NaHCO_3$(6 mL)로 세척하였다. 유기층을 추출하고, 건조시키고($MgSO_4$), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(물, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB. 5μm, 30-100mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물**(AK-2)**(13 mg, 21 μmol, 41%, 100% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*626.6 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 3H), 7.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 2.77 - 2.72 (m, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.13 (s, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H). CH_3 물 피크로 마스킹됨.

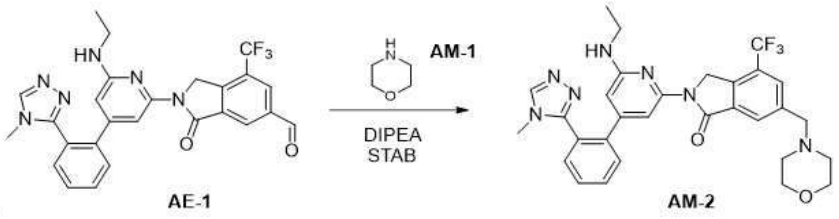
[0992] **예 32: (S)-2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((2-메틸모르폴리노)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AL-1)의 합성**



[0993]

[0994] $NaBH(OAc)_3$(68 mg, 6.0당량, 0.32 mmol)을 클로로포름(2 mL) 중 중간체 **AE-1** (33 mg, 82% Wt, 1 당량, 53 μmol), (2S)-2-메틸모르폴린 **(AB-1)** (11 mg, 2.0 당량, 0.11 mmol) 및 DIPEA(6.9 mg, 9.2 μL, 1.0당량, 53 μmol)의 교반 용액에 첨가하고, 실온에서 밤새 방치하였다. 반응 혼합물을 DCM(5 mL)으로 희석하고, 포화 수용액의 $NaHCO_3$(6 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(상 분리기), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(물, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μ m, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 **(AL-1)**(11 mg, 18 μmol, 34%, 99% 순도)을 응집성 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*592.5 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 7.48 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.74 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 2.69 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.09 (td, J = 11.4, 3.2 Hz, 1H), 1.79 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.2 Hz, 3H). CH_3 신호 물 피크로 마스킹됨.

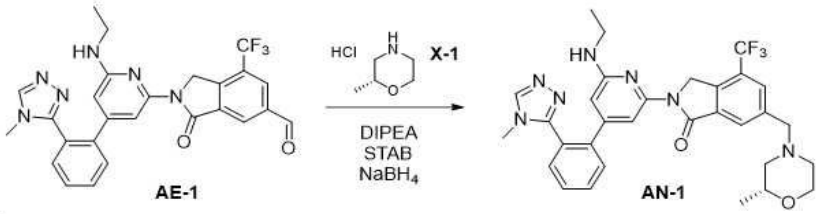
[0995] **예 33: 2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-(모르폴리노메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AM-2)의 합성**



[0996]

[0997] $NaBH(OAc)_3$(68 mg, 6.0당량, 0.32 mmol)을 클로로포름(2 mL) 중 중간체 **AE-1** (33 mg, 82% Wt, 1 당량, 53 μmol), 모르폴린 **(AM-1)** (9.3 mg, 2.0 당량, 0.11 mmol) 및 DIPEA (6.9 mg, 9.2 μL, 1.0 당량, 53 μmol)의 교반 용액에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(5 mL)으로 희석하고, 포화 수용액의 $NaHCO_3$(6 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(상 분리기), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(물, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μ m, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물**(AM-2)**(12 mg, 21 μmol, 39%, 100% 순도)을 응집성 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*578.5 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 6.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.18 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.40 (s, 4H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H). CH_3 신호 물 피크로 마스킹됨.

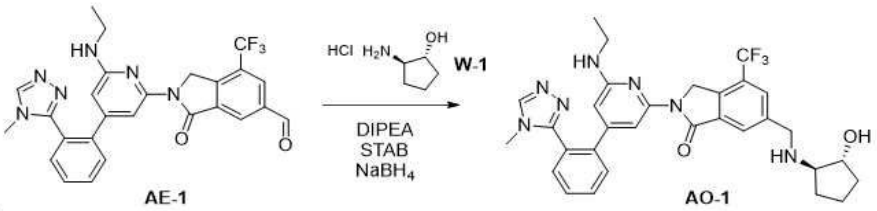
[0998] **예 34: (R)-2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((2-메틸모르폴리노)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AN-1)의 합성**



[0999]

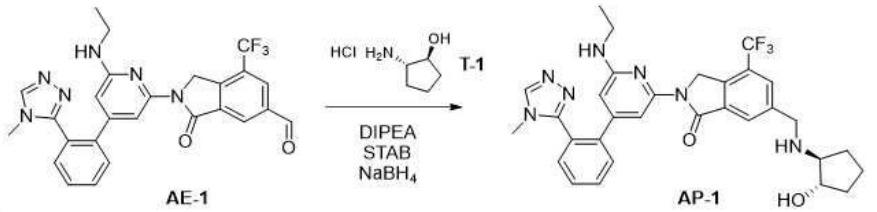
[1000] $NaBH(OAc)_3$(63 mg, 6.0당량, 0.29 mmol)을 클로로포름(2 mL) 중 중간체 **AE-1** (30 mg, 83% Wt, 1 당량, 49 μmol), (R)-2-메틸-모르폴린-HCl **(X-1)** (14 mg, 2.0 당량, 98 μmol) 및 DIPEA (19 mg, 25 μL, 3.0 당량, 0.15 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 실온에서 3일 동안 교반하였다. 추가의 DIPEA(38 mg, 50 μL, 5.9당량, 0.29 mmol), 클로로포름(1.0 mL), 및 $NaBH(OAc)_3$(30 mg, 2.9당량, 0.14 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. $NaBH_4$(10 mg, 5.4당량, 0.26 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(4 mL)으로 희석하고, $NaHCO_3$(10 mL) 포화 수용액으로 세척하였다. 유기상을 분리하고, 건조시키고(상 분리기), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(물, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μ m, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 **(AN-1)**(7 mg, 0.01 mmol, 20%, 99% 순도)을 응집성 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 592.5 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 3H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.73 - 6.65 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.18 - 5.12 (m, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 3.20 - 3.15 (m, 2H), 2.69 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.79 (dd, J = 11.2, 9.9 Hz, 1H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.3 Hz, 3H). CH_3 신호 물 피크에 의해 마스킹됨.

[1001] **예 35: 2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((((1R,2R)-2-하이드록시시클로펜틸)아미노)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AO-1)의 합성**

[1002] 

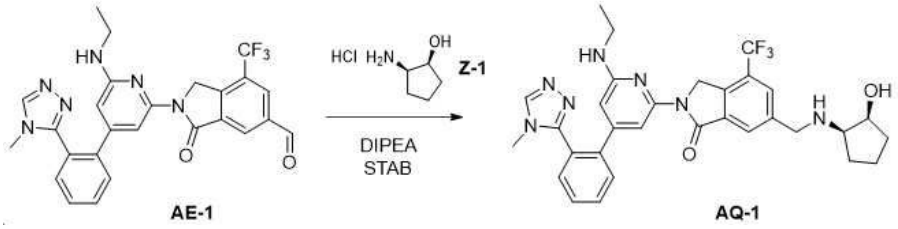
[1003] $NaBH(OAc)_3$(63 mg, 6.0당량, 0.29 mmol)을 클로로포름(2 mL) 중 중간체 **AE-1** (30 mg, 83% Wt, 1 당량, 49 μmol), (1R,2R)-2-아미노시클로펜탄-1-올-HCl **(W-1)** (14 mg, 2.0 당량, 98 μmol) 및 DIPEA(19 mg, 25 μL, 3.0 당량, 0.15 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 추가 DIPEA(38 mg, 50 μL, 5.9당량, 0.29 mmol), 클로로포름(1.0 mL) 및 $NaBH(OAc)_3$(30 mg, 2.9당량, 0.14 mmol))을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. $NaBH_4$(10 mg, 5.4당량, 0.26 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(4 mL)으로 희석하고 $NaHCO_3$(10 mL) 포화 수용액으로 세척하였다. 유기상을 분리하고, 건조시키고(상 분리기), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(물, 염기성(0.3% 암모니아), 염기성, 물 XBridge BEH C18 ODB, 5 μ m, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 **(AO-1)**(8 mg, 0.01 mmol, 30%, 100% 순도)을 응집성 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*592.6 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.51 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 2.75 - 2.71 (m, 1H), 2.38 - 2.34 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 1.36 - 1.23 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H). CH_3 물 피크로 마스킹됨.

[1004] **예 36: 2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((((1S,2S)-2-하이드록시시클로펜틸)아미노)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AP-1)의 합성**

[1005] 

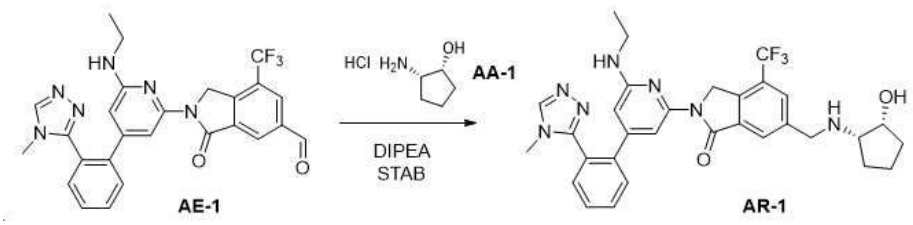
[1006] $NaBH(OAc)_3$(63 mg, 6.0당량, 0.29 mmol)을 클로로포름(2 mL) 중 중간체 **AE-1** (30 mg, 83% Wt, 1 당량, 49 μmol), 트랜스-(1S,2S)-2-아미노시클로펜탄올-HCl**(T-1)**(14 mg, 2.0당량, 98 μmol) 및 DIPEA(19 mg, 25 μL, 3.0당량, 0.15 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 실온에서 3일 동안 교반하였다. 추가의 DIPEA (38 mg, 50 μL, 5.9 당량, 0.29 mmol), 클로로포름 (1.0 mL) 및 $NaBH(OAc)_3$ (30 mg, 2.9 당량, 0.14 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. $NaBH_4$(10 mg, 5.4당량, 0.26 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(4 mL)으로 희석하고, $NaHCO_3$(10 mL) 포화 수용액으로 세척하였다. 유기상을 분리하고, 건조시키고(상 분리기), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(물, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μ m, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 **(AP-1)**(8 mg, 0.01 mmol, 30%, 100% 순도)을 응집성 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*592.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.51 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 2H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.39 - 2.34 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 1H), 1.37 - 1.23 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H). CH_3 물 피크로 마스킹됨.

[1007] **예 37: 2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((((1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸)아미노)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AQ-1)의 합성**

[1008] 

[1009] $CHCl_3$ (2 mL) 중 중간체 **AE-1** (30 mg, 99% Wt, 1 당량, 59 μmol), (1S,2R)-2-아미노시클로펜탄-1-올-HCl **(Z-1)** (16 mg, 2.0 당량, 0.12 mmol) 및 DIPEA (23 mg, 30 μL, 3.0 당량, 0.18 mmol)의 혼합물을 40℃에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, $NaBH(OAc)_3$(75 mg, 6.0당량, 0.35 mmol)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(4 mL)으로 희석하고 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL)로 세척하였다. 유기상을 분리하고 *진공에서* 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 분취 HPLC(물, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μ m, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물**(AQ-1)**(14 mg, 23 μmol, 39%, 97% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*592.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 8.01 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 7.71 (td, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.40 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.20 - 3.14 (m, 2H), 2.78 - 2.74 (m, 1H), 2.31 - 2.27 (m, 1H), 1.75 - 1.54 (m, 4H), 1.48 - 1.38 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1010] **예 38: 2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((((1S,2R)-2-하이드록시시클로펜틸)아미노)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AR-1)의 합성**

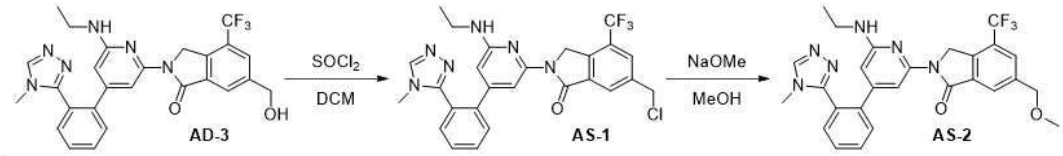
[1011] 

[1012] $CHCl_3$ (2 mL) 중 중간체 **AE-1** (30 mg, 99% Wt, 1 당량, 59 μmol), (1R,2S)-2-아미노시클로펜탄-1-올-HCl **(AA-1)** (16 mg, 2.0 당량, 0.12 mmol) 및 DIPEA (23 mg, 30 μL, 3.0 당량, 0.18 mmol)의 혼합물을 40℃에서 30분

동안 교반하였다. 그런 다음, $NaBH(OAc)_3$(75 mg, 6.0당량, 0.35 mmol)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(4 mL)으로 희석하고 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL)로 세척하였다. 유기상을 분리하고 *진공에서* 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 분취 HPLC(물, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μ m, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물**(AR-1)**(15 mg, 25 μmol, 42%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*591.9 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 8.01 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 7.71 (td, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.40 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.20 - 3.14 (m, 2H), 2.78 - 2.74 (m, 1H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 1.73 - 1.54 (m, 4H), 1.48 - 1.34 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1013] **예 39: 2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-(메톡시메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AS-2)의 합성**

[1014] **단계 1: 6-(클로로메틸)-2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AS-1)의 합성**

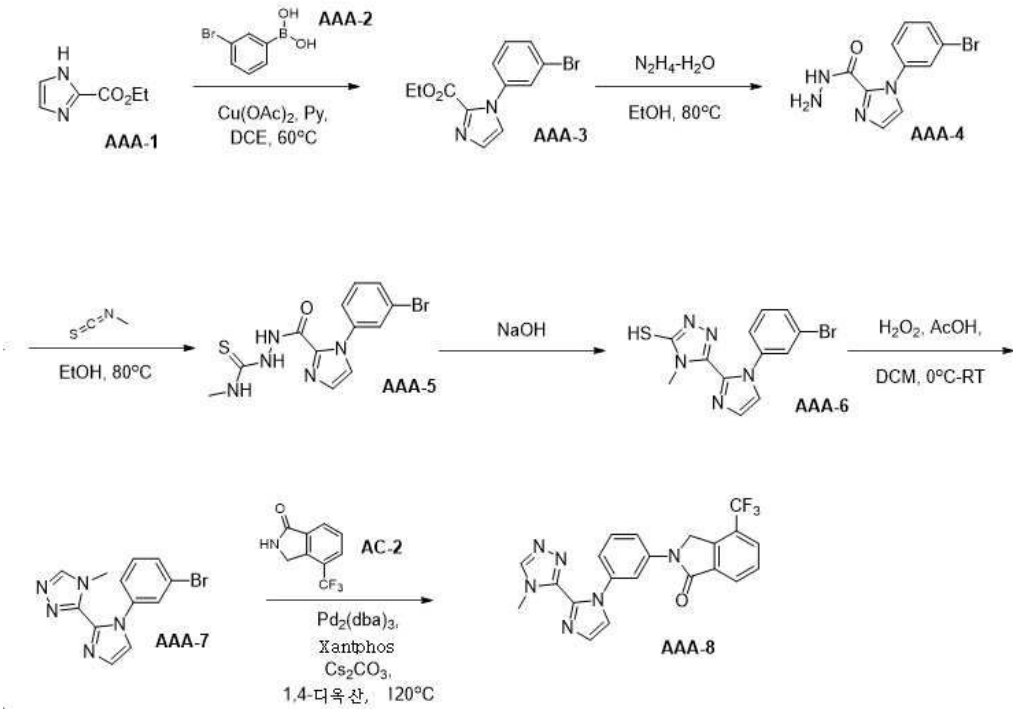
[1015] 

[1016] 염화티오닐(7.1 mg, 4.4 μL, 1.1당량, 60 μmol)을 DCM(2 mL) 중 중간체 **AD-3** (30 mg, 92% Wt, 1 당량, 54 μmol)의 현탁액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 염화티오닐(65 mg, 40 μL, 10 당량, 0.54 mmol)을 더 첨가하고, 실온에서 밤새 계속 교반하여 부제 화합물**(AS-1)**을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 527.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[1017] **단계 2: 2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-(메톡시메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AS-2)의 합성**

[1018] 메톡시드 나트륨(0.11 g, 0.55 mL, 5.4 몰, 60당량, 3.3 mmol)을 DCM(0.8 mL) 및 MeOH(2 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AS-1)** (30 mg, 1 당량, 57 μmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디옥산 중 4M HCl을 첨가한 다음 포화 수성 $NaHCO_3$을 첨가하여 중성 pH로 만들었다. 벌크 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 1:1 DCM-EtOAc(10 mL)와 물(10 mL)로 나누었다. 유기층을 *진공에서* 농축시켜 주황색 검을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(물, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μ m, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물**(AS-2)**(10 mg, 19 μmol, 37%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 523.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 3H), 7.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1019] **예 40: 2-[3-[2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일) 이미다졸-1-일]페닐]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온 (AAA-8)의 합성**



[1020]

[1021] **단계 1: 에틸 1-(3-브로모페닐) 이미다졸-2-카르복실레이트 (AAA-3)의 합성**

[1022] 1,2-디클로로에탄 중 (20 mL) 에틸 1H-이미다졸-2-카르복실레이트 **(AAA-1)** (1.00 g, 1 당량, 7.1 mmol) 및 3-브로모페닐보론산 **(AAA-2)** (2.87 g, 2 당량, 14.3 mmol)의 교반 혼합물에 아세트산구리 (1.94 g, 1.5 당량, 10.7 mmol) 및 피리딘 (1.13 g, 2 당량, 14.3 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(1/1)로 용리시킨,실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 부제 화합물**(AAA-3)**(500 mg, 1.7 mmol, 24%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 295.1/297.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[1023] **단계 2: 1-(3-브로모페닐)이미다졸-2-카르보하이드라지드 (AAA-4)의 합성**

[1024] EtOH (8 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AAA-3)** (400 mg, 1 당량, 1.36 mmo)의 교반 혼합물에 하이드라진 수화물 (678 mg, 80% Wt, 10당량, 13.6 mmol)을 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(AAA-4)**(330 mg, 1.17 mmol, 미정제)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 281.1/283.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1025] **단계 3: 1-(3-브로모페닐)-N-[(메틸카르바모티오일)아미노]이미다졸-2-카르복사미드 (AAA-5)**

[1026] EtOH (10 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AAA-4)** (320 mg, 1 당량, 1.14 mmol)의 교반 용액에 메틸 이소티오시아네이트(99.8 mg, 1.2당량, 1.37 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시켜 부제 화합물**(AAA-5)**(350 mg, 991 μmol, 87%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 354.2/356.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1027] **단계 4: 5-[1-(3-브로모페닐)이미다졸-2-일]-4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-티올 (AAA-6)의 합성**

[1028] NaOH (수성) (10 mL, 1 몰, 10 당량, 10 mmol) 중 상기 단계 3의 생성물**(AAA-5)** (330 mg, 1 당량, 0.93 mmol)의 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고, HCl(수성 1M)로 pH 6로 산성화시키고, EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(AAA-6)**(300 mg, 895 μmol, 96%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 336.2/338.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1029] **단계 5: 3-[1-(3-브로모페닐)이미다졸-2-일]-4-메틸-1,2,4-트리아졸 (AAA-7)의 합성**

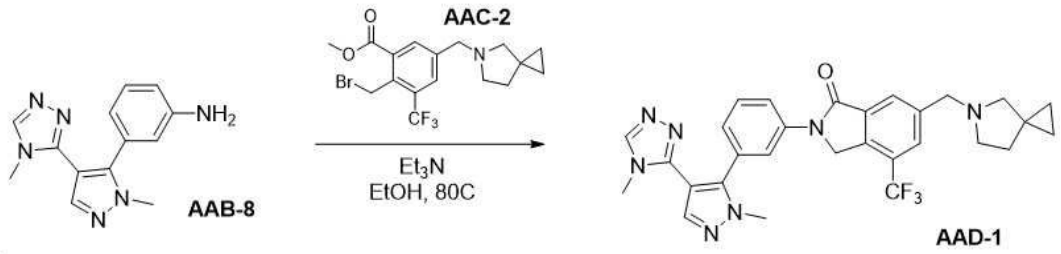
[1030] DCM (20 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(AAA-6)** (300 mg, 1 당량, 892 μmol)의 교반 용액에 아세트산(54 mg, 1

당량, 892 μmol) 및 과산화수소(607 mg, 30% Wt, 6당량,5.35 mmol,)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, DCM/MeOH(10/1)로 용리시켜 부제 화합물**(AAA-7)**(240 mg, 792 μmol, 88%)을 갈색 오일로서 수득하였다. *m/z* 304.2/306.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1031] **단계 6: 2-[3-[2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)이미다졸-1-일]페닐]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온 (AAA-8)의 합성**

[1032] 1,4-디옥산 (3 mL) 중 상기 단계 5의 생성물 **(AAA-7)** (50 mg, 1 당량, 0.16 mmol), 중간체**(AC-2)**(36 mg, 1.1당량, 0.18 mmol), 및 Cs_2CO_3(161 mg, 3당량, 493 μmol) 용액에 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(30 mg, 0.2당량, 33 μmol) 및 Xantphos(19 mg, 0.2당량, 33 μmol)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 120℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건을 갖는 역플래쉬 크로마토그래피: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 ACN(0.1% NH_4HCO_3), 20분 동안 10% 내지 80% 구배; 검출기, UV 254/220 nm 및 다음 조건을 갖는 분취-HPLC(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%NH_3-H_2O), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 26% B 내지 48% B; 254/210 nm에서의 UV 검출; RT: 5.93)로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(AAA-8)**(20.9 mg, 49 μmol, 28%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 425.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (300 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.61 (s, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 2H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 1H), 7.84 - 7.68 (m, 2H), 7.55 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

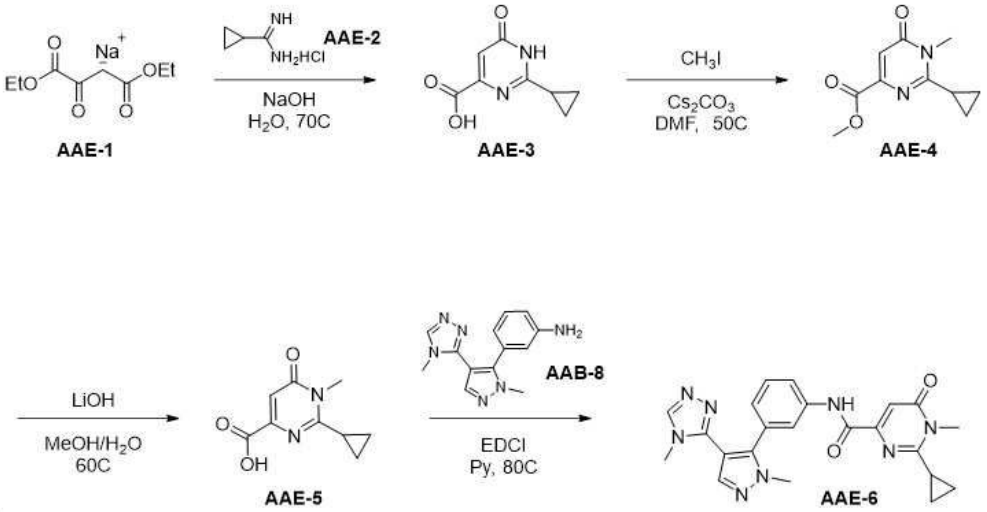
[1033] **예 41: 6-((5-아자스피로 [2.4] 헵탄-5-일)메틸)-2-(3-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일) 페닐)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AAD-1)의 합성**



[1034]

[1035] EtOH(6 mL) 중 중간체 **(AAB-8)** (50 mg, 1 당량, 197 μmol) 및 중간체 **(AAC-2)** (160 mg, 2 당량, 393 μmol)의 교반 혼합물에 Et_3N(100 mg, 5당량, 983 μmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19X250 mm, 10 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: *MeOH*, 유속: 25 mL/분; 구배: 7분 동안 10% B 내지 65% B; 검출기, UV 210/254 nm; RT: 6.15. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(AAD-1)**(4.9 mg, 9.0 μmol, 4.5%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 548.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (300 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.45 (s, 1H), 8.12 - 7.93 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.83 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.58 (s, 2H), 1.89 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 0.59 (s, 4H).

[1036] **예 42: 2-시클로프로필-1-메틸-N-[3-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일) 피라졸-3-일]페닐]-6-옥소피리미딘-4-카르복사미드 (AAE-6)의 합성**



[1037]

[1038] **단계 1: 2-시클로프로필-6-옥소-1H-피리미딘-4-카르복실산 (AAE-3)의 합성**

[1039] 물(50 mL) 중 나트륨 1,4-디에톡시-1,3,4-트리옥소부탄-2-이드**(AAE-1)** (8.70 g, 1 당량, 41.4 mmol)의 교반 혼합물에 NaOH(2.85 g, 1.72당량, 71.3 mmol) 및 시클로프로판카르복시미드아미드, HCl**(AAE2)**(5.00 g, 1당량, 41.5 mmol)을 실온에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 농축 HCl(수성)로 pH 1로 산성화시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(10% ACN 최대 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물 **(AAE-3)**(4 g, 22.2 mmol, 54%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 181.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1040] **단계 2: 메틸 2-시클로프로필-1-메틸-6-옥소피리미딘-4-카르복실레이트 (AAE-4)의 합성**

[1041] DMF(25 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AAE-3)**(1.00 g, 1당량, 5.55 mmol)의 교반 혼합물에 메틸 요오드(1.9 g, 2.5당량, 13.9 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 150 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(0% ACN 최대 100%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AAE-4)**(358 mg, 1.71 mmol, 31%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 209.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1042] **단계 3: 2-시클로프로필-1-메틸-6-옥소피리미딘-4-카르복실산 (AAE-5)의 합성**

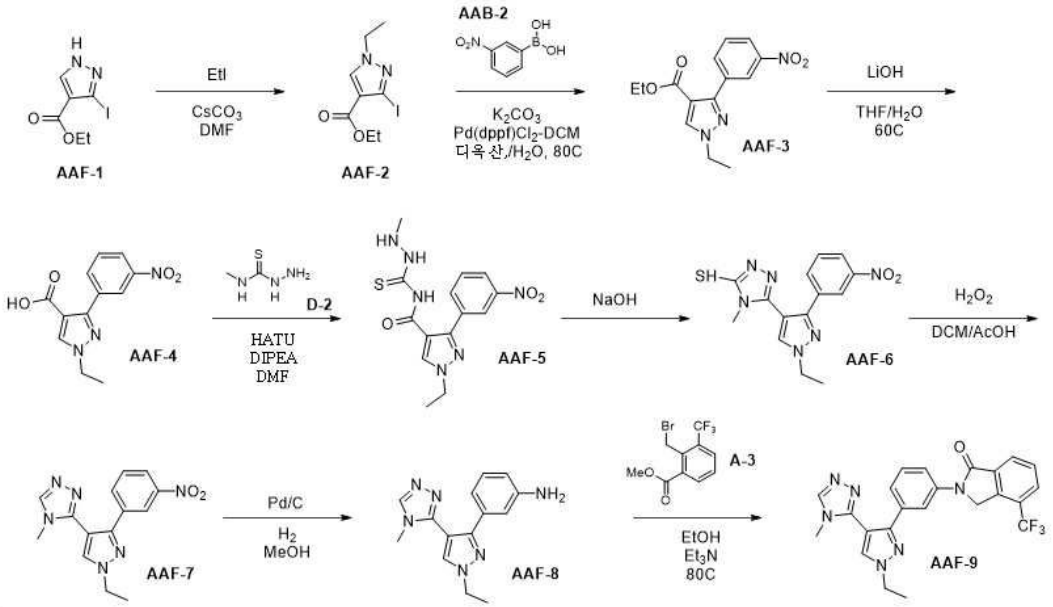
[1043] MeOH (8 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AAE-4)** (358 mg, 1 당량, 1.72 mmol)의 교반 혼합물에 물(2 mL) 및 LiOH(206 mg, 5당량, 8.59 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 잔류물을 농축 HCl(수성)로 pH 5 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(0% ACN 최대 100%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AAE-5)**(300 mg, 759 μmol, 90%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 195.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1044] **단계 4: 2-시클로프로필-1-메틸-N-[3-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]페닐]-6-옥소피리미딘-4-카르복사미드 (AAE-6)의 합성**

[1045] 피라진(1 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AAE-5)** (38.4 mg, 1 당량, 120 μmol) 및 중간체 **(AAB-8)** (50.3 mg, 1 당량, 120 μmol)의 교반 혼합물에 EDCI(75.8 mg, 2당량, 0.4 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80oC에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(0% ACN 최대 100%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19X

250 mm, 10 μ m; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: *MeOH*, 유속: 25 mL/분; 구배: 7분 동안 10% B 내지 50% B; 검출기, UV 210/254 nm; RT: 6.15)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AAE-6)**(24.6mg, 57.1 μmol, 29%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*431.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.45 (s, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 1.44 - 1.36 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).

[1046] **예 43: 2-[3-[1-에틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일] 페닐]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온 (AAF-9)의 합성**



[1047]

[1048] **단계 1: 에틸 1-에틸-3-요오드-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (AAF-2)의 합성**

[1049] DMF(10 mL) 중 에틸 3-요오드-1H-피라졸-4-카르복실레이트 **(AAF-1)** (500 mg, 1 당량, 1.88 mmol)의 교반 용액에 에틸 요오드(440 mg, 1.5당량, 2.82 mmol) 및 Cs_2CO_3 (1.53 g, 2.5 당량, 4.70 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 물(50 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 30mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(3 x 30 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc 10/1로 용리시킨,실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 부제 화합물 **(AAF-2)**(340 mg, 1.15 mmol, 62%)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 295.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1050] **단계 2: 에틸 1-에틸-3-(3-니트로페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (AAF-3)의 합성**

[1051] 1,4-디옥산 (6 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AAF-2)** (340 mg, 1 당량, 1.16 mmol) 및 3-니트로페닐보론산 **(AAB-2)** (232 mg, 1.2 당량, 1.39 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (479 mg, 3 당량, 3.47 mmol) 및 물 (1.5 mL)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2.DCM (85 mg, 0.1 당량, 116 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80oC에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르: EtOAc 5/1로 Prep-TLC로 정제하여 부제 화합물 **(AAF-3)**(335 mg, 1.16 mmol, 100%)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z*290.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1052] **단계 3: 1-에틸-3-(3-니트로페닐)-1H-피라졸-4-카르복실산 (AAF-4)의 합성**

[1053] THF (5 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AAF-3)** (335 mg, 1 당량, 1.16 mmol)의 교반 용액에 LiOH(83 mg, 3당량, 3.47 mmol) 및 물(1 mL)을 실온에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60oC에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, HCl(수성)로 pH 3까지 산성화시켰다. 침전된 고형분을 여과에 의해 수집하고 EtOAc(3 x 5 mL)로 세척하였다. 생성된 고형분을 *진공에서* 오븐에서 건조시켜 부제 화합물**(AAF-4)**(300 mg, 1.15

mmol, 99%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*262.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1054] **단계 4: 1-에틸 -N-(2-메틸하이드라진-1-카보노티오일)-3-(3-니트로페닐)-1H-피라졸-4-카르복사미드 (AAF-5)의 합성**

[1055] DMF (6 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AAF-4)** (300 mg, 1 당량, 1.15 mmol) 및 4-메틸-3-티오세미카바지드**(D-2)**(146 mg, 1.2당량, 1.39 mmol)의 교반 용액에 HATU(480 mg, 1.1당량, 1.26 mmol) 및 DIPEA(1.48 g, 10당량, 11.5 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 349.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1056] **단계 5: 5-(1-에틸-3-(3-니트로페닐)-1H-피라졸-4-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-티올 (AAF-6)의 합성**

[1057] 상기 단계 4의 반응에 NaOH(수성, 10M)(6 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(3 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DMF(10 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AAF-6)**(350 mg, 1.06 mmol)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 331.1 (M+H)+ (ES+).

[1058] **단계 6: 3-(1-에틸-3-(3-니트로페닐)-1H-피라졸-4-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸 (AAF-7)의 합성**

[1059] DCM (5 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(AAF-6)** (350 mg, 1 당량, 1.06 mmol)의 교반 용액에 아세트산(7 mL) 및 물(7 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ (수성)으로 pH 10로 염기화시켰다. 생성된 혼합물을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(3 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(AAF-7)**(290 mg, 973 μmol, 77%)을 녹색 오일로서 수득하였다. *m/z* 299.1 $(M+H)^+$ (ES+).

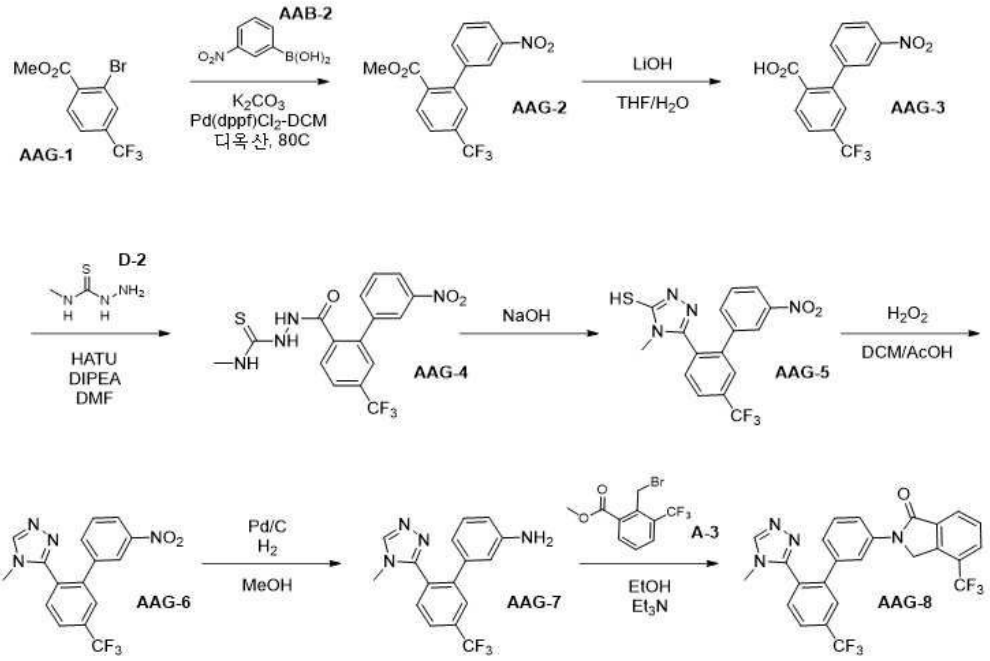
[1060] **단계 7: 3-(1-에틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-3-일)아닐린 (AAF-8)의 합성**

[1061] MeOH 중 상기 단계 6의 생성물**(AAF-7)**(290 mg, 1당량, 972 μmol)의 교반 용액에 Pd/C 39 (10.35 mg, 10% Wt, 0.1 당량, 97 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 MeOH(3 x 5 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 오일을 *진공에서* 오븐에서 건조시켜 부제 화합물**(AAF-8)**(262 mg, 977 μmol, 57%)을 주황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 269.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1062] **단계 8: 2-(3-(1-에틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-3-일)페닐)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AAF-9)**

[1063] 상기 단계 7의 생성물**(AAF-8)**(262 mg, 1당량, 976 μmol) 및 EtOH(5 mL)의 교반 용액에 Et_3N(296 mg, 3당량, 2.93 mmol) 및 중간체**(A-3)**(290 mg, 1당량, 976 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(15/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: YMC-Triart Diol Hilic, 20*150 mm 5um; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: ACN; 유속:60 mL/분; 구배:30 B 내지 50 B, 10분; 254/210 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AAF-9)**(40.6 mg, 90 μmol, 9 %)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*453.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.57 (s, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 2H), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.77 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.36 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.60 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1064] **예 44: 2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AAG-8)의 합성**



[1065]

[1066] **단계 1: 메틸 4'-니트로-5-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-2-카르복실레이트 (AAG-2)의 합성**

[1067] 1,4-디옥산 (50 mL) 중 메틸 2-브로모-4-(트리플루오로메틸) 벤조에이트 **(AAG-1)** (2.5 g, 1 당량, 9.00 mmol), 중간체 **(AAB-2)** (2.3g, 1.5 당량, 13.6 mmol) 및 K_2CO_3 (3.7 g, 3 당량, 27.0 mmol)의 교반 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2.DCM(663 mg, 0.1당량, 910 μmol)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 반응물을 농축시키고, 석유 에테르/EtOAc(5/1)로 용리시킨, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 부제 화합물**(AAG-2)**(2.3 g, 7.08 mmol, 78%)을 갈색 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 326.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1068] **단계 2: 3'-니트로-5-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-2-카르복실산 (AAG-3)의 합성**

[1069] THF (10 mL) 및 물 (2 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AAG-2)** (500 mg, 1 당량, 1.54 mmol)의 용액에 LiOH(184 mg, 5당량, 7.70 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 60 ℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석하였다. HCl(수성, 1 M)로 용액의 pH 값을 3으로 조정하였다. 여과에 의해 고형분을 수집하여 부제 화합물**(AAG-3)**(380 mg, 1.22 mmol, 79%)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 312.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1070] **단계 3: N-메틸-2-(3'-니트로-5-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-2-카르보닐)하이드라진-1-카르보티오아미드 (AAG-4)의 합성**

[1071] DMF (12 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AAG-3)** (380 mg, 1 당량, 1.22 mmol) 및 4-메틸-3-티오세미카바지드**(D-2)**(193 mg, 1.5당량, 1.83 mmol) 및 DIPEA(473 mg, 3당량, 3.66 mmol)의 교반 혼합물에 실온에서 HATU(557 mg, 1.2당량, 1.47 mmol)를 수득하였다. 잔류물을 다음 조건을 갖는 역플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 ACN(0.1% FA), 20분 동안 10% 내지 100% 구배; 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 증발시켜 부제 화합물**(AAG-4)**(306 mg, 769 μmol, 63%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 399.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1072] **단계 4: 4-메틸-5-(3'-니트로-5-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-티올 (AAG-5)의 합성**

[1073] DMF (10 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AAG-4)** (559 mg, 1 당량, 1.40 mmol)의 교반 용액에 NaOH(수성, 1 M)(8 mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로

희석하고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(10% ACN 최대 70%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AAG-5)**(220 mg, 579 μmol, 41%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 381.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1074] **단계 5: 4-메틸-3-(3'-니트로-5-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸 (AAG-6)의 합성**

[1075] DCM (3ml) 중 상기 단계 4의 생성물**(AAG-5)** (220 mg, 1 당량, 580 μmol)의 교반 혼합물에 아세트산(0.93 mL) 및 과산화수소(0.72 mL, 30%Wt)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 NaOH(수성, 1M)로 pH 8로 염기화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 반응물을 다음 조건을 갖는 역플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 ACN(0.1% NH_4HCO_3), 20분 동안 10% 내지 70% 구배; 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 증발시켜 부제 화합물**(AAG-6)**(108 mg, 310 μmol,54%)을 연황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 349.1 $(M+H)^+$ (ES+).

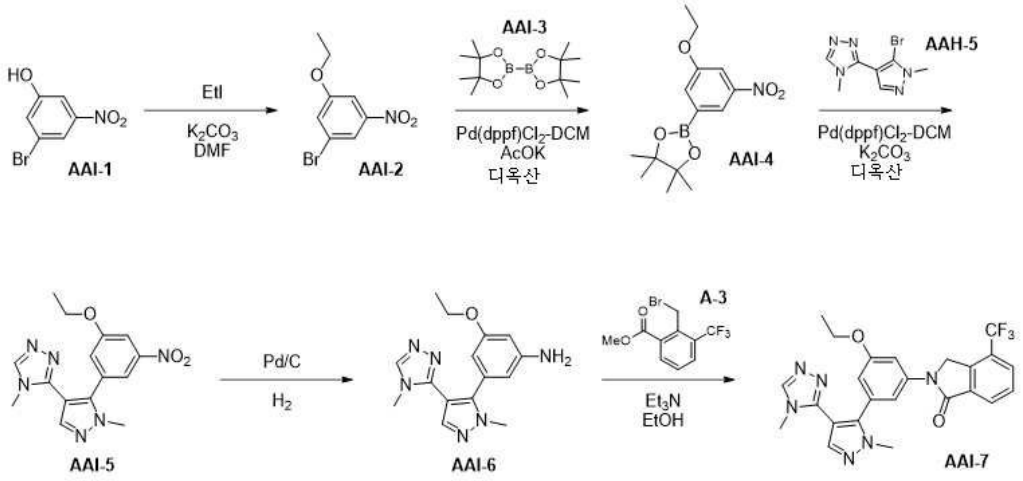
[1076] **단계 6: 2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-3-아민 (AAG-7)의 합성**

[1077] 아세트산(2 ml) 중 상기 단계 5의 생성물**(AAG-6)** (108 mg, 1 당량, 310 μmol)의 교반 용액에 Pd/C 39(1 mg, 10%Wt, 0.03당량, 9.4 μmol)를 수소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 아세트산(2 x 2 mL)로 세척하였다. 잔류물을 다음 조건을 갖는 역플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 ACN(0.1% NH_4HCO_3), 20분 동안 10% 내지 60% 구배; 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AAG-7)**(65 mg, 200 μmol, 14.4%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 319.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1078] **단계 7: 2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸) 이소인돌린-1-온 (AAG-8)의 합성**

[1079] EtOH (10 ml) 중 상기 단계 6의 생성물**(AAG-7)** (65 mg, 1 당량, 200 μmol)의 교반 용액에 Et_3N(62 mg, 3당량, 620 μmol) 및 중간체**(A-3)**(61 mg, 1당량, 200 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서 농축시켰다.* 잔류물을 다음 조건의 역플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: Sun Fire Prep C18 OBD 컬럼, 19*150 mm, 5 μm 10 nm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 40% B 내지 68% B; 파장: 254/210 nm; RT: 6.32로 표제 화합물**(AAG-8)**(20.9 mg, 42 μmol, 13%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 503.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.44 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.75 (m, 7H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.25 (s, 3H).

[1080] **예 45: 2-(3-에톡시-5-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일) 페닐)-4-(트리플루오로메틸) 이소인돌린-1-온 (AAI-7)의 합성**



[1081]

[1082] **단계 1: 1-브로모-3-에톡시-5-니트로벤젠(AAI-2)의 합성**

[1083] DMF (10 mL) 중 3-브로모-5-니트로페놀 **(AAI-1)** (1.09 g, 1 당량, 5.00 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(1.73 g, 2.50당량, 12.5 mmol) 및 요오드화에틸(1.60 g, 2당량, 10.0 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물 **(AAI-2)**(1.08 g, 4.41 mmol, 88%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 246.1/248.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1084] **단계 2: 2-(3-에톡시-5-니트로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (AAI-4)의 합성**

[1085] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 디옥산(50 mL) 중 상기 계 1의 생성물 **(AAI-2)** (2.46 g, 1 당량, 10.0 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론**(AAI-3)**(3.05 g, 1.2당량, 12.0 mmol)을 넣은 다음, 아세트산칼륨(2.45 g, 2.5당량, 25.0 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2.DCM(409 mg, 0.05당량, 501 μmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(50/1)로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 상에 적용하였다. 이를 통해 부제 화합물**(AAI-4)**(2 g, 6.82 mmol, 68%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 294.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1086] **단계 3: 3-(5-(3-에톡시-5-니트로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸 (AAI-5)**

[1087] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 디옥산 (5 mL) 및 물 (1 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AAI-4)** (145 mg, 1.2 당량, 496 μmol), 중간체 **(AAH-5)** (100 mg, 1 당량, 413 μmol) 및 K_2CO_3 (171 mg, 3 당량, 1.24 mmol)을 넣은 다음, Pd(dppf)Cl_2.DCM(30 mg, 0.1당량, 41 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 이를 통해 부제 화합물**(AAI-5)**(96.3 mg, 294 μmol, 71%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 329.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1088] **단계 4: 3-에톡시-5-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)아닐린 (AAI-6)의 합성**

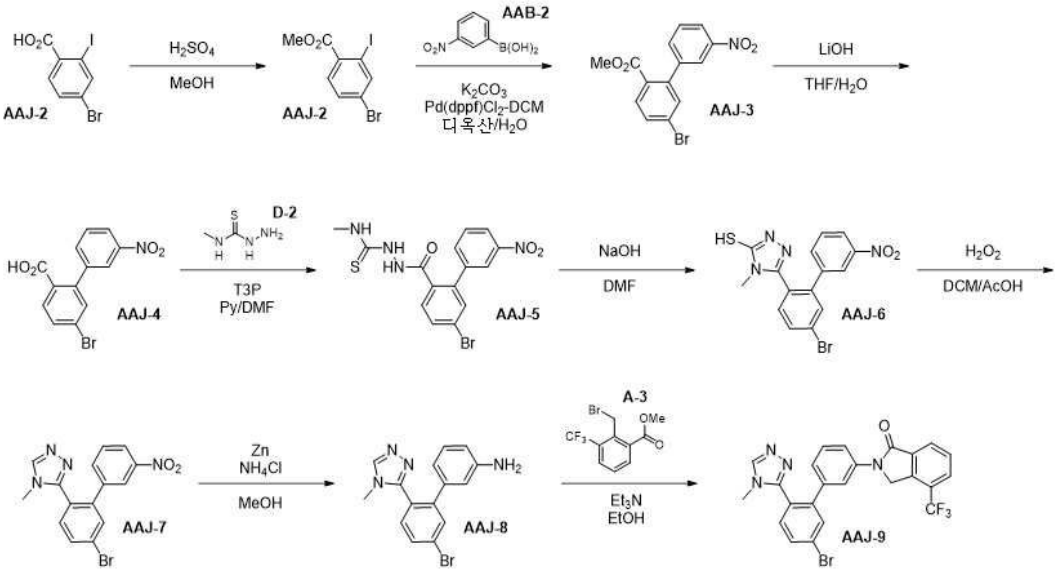
[1089] 수소의 불활성 분위기로 유지된 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, MeOH (5 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AAI-5)** (96 mg, 1 당량, 293 μmol)을 질소 분위기 하에 넣고, 상기 혼합물에 Pd/C 39(31 mg, 10% Wt, 0.1당량, 29.3 μmol)를 수소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc(3 x 5 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(AAI-6)**(71.7 mg, 240 μmol, 82%)을 갈색/황색으로 더럽혀서 수득하였다. *m/z* 299.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1090] **단계 5: 2-(3-에톡시-5-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일) 페닐)-4-(트리플루오로메**

틸) 이소인돌린-1-온 (AAI-7)의 합성

[1091] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, EtOH (3 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(AAI-6)** (71.7 mg, 1 당량, 240 μmol) 및 중간체 **(A-3)** (107 mg, 1.5 당량, 360 μmol)를 넣은 다음, Et_3N(73 mg, 3당량, 720 μmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 20 X 150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 30 B 내지 60 B; 검출기, UV 210/254 nm; RT: 6.32. 이를 통해 표제 화합물**(AAI-7)**(6.0 mg, 12 μmol, 5.1%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 483.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.45 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.14 - 3.95 (m, 5H), 3.41 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1092] **예 46: 2-(5'-브로모-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AAJ-9)의 합성**



[1093]

[1094] **단계 1: 메틸 4-브로모-2-요오드벤조에이트 (AAJ-2)의 합성**

[1095] MeOH (30 mL) 중 4-브로모-2-요오드벤조산 **(AAJ-1)** (5.00 g, 1 당량, 15.3 mmol)의 교반 용액에 황산(5 mL)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 용액을 포화 탄산나트륨 용액(수성)으로 pH 8로 염기화시켰다. 생성된 혼합물을 DCM(3 x 300mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 300mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AAJ-2)**(4.7 g, 13.8 mmol, 90%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 340.9/342.9 $(M+H)^+$ (ES+).

[1096] **단계 2: 메틸 5-브로모-3'-니트로-[1,1'-바이페닐]-2-카르복실레이트 (AAJ-3)의 합성**

[1097] 1,4-디옥산 (25 mL) 및 물 (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물 **(AAJ-2)** (1.7 g, 1 당량, 5.00 mmol) 및 3-니트로페닐보론산 **(AAB-2)** (832 mg, 1 당량, 4.98 mmol) 용액에 K_2CO_3(2.1 g, 3당량, 15.0 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2.DCM(365 mg, 0.1당량, 499 μmol)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 80℃에서 3시간 동안 교반한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 석유 에테르/EtOAc(3/1)로 정제하여 부제 화합물**(AAJ-3)**(1.5 g, 4.48 mmol, 90%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 336.0/338.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1098] **단계 3: 5-브로모-3'-니트로-[1,1'-바이페닐]-2-카르복실산(AAJ-4)의 합성**

[1099] THF (8 mL) 및 물 (2 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AAJ-3)** (830 mg, 1 당량, 2.47 mmol)의 교반 용액에 LiOH(177 mg, 3당량, 7.41 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석하였다. HCl(수성, 1M)로 용액의 pH 값을 3으로 조정하였다. 여과에 의해 고형분을 수집하여 부제 화합물**(AAJ-4)**(750 mg, 2.34 mmol, 94%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 322.0/324.0 (M+H)+ (ES+).

[1100] **단계 4: 2-(5-브로모-3'-니트로-[1,1'-바이페닐]-2-카르보닐)-N-메틸하이드라진-1-카르보티오아미드 (AAJ-5)의 합성**

[1101] DMF (5 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AAJ-4)** (1.1 g, 1 당량, 3.42 mmol) 및 피리딘 (1.6 g, 6 당량, 20.5 mmol)의 교반 용액에 T3P(4.4 g, 4당량, 13.7 mmol) 및 4-메틸-3-티오세미카르바지드**(D-2)**(1.1 g, 3당량, 10.2 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(30% ACN 최대 70%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AAJ-5)**(1 g, 2.44 mmol, 72%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 409.0/411.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1102] **단계 5: 5-(5-브로모-3'-니트로-[1,1'-바이페닐]-2-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-티올 (AAJ-6)의 합성**

[1103] DMF (8 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(AAJ-5)** (1.0 g, 1 당량, 2.44 mmol)의 교반 용액에 NaOH(수성 실온에서 1M)(15 mL). 생성된 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(30% ACN 최대 50%, 7분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AAJ-6)**(600 mg, 1.54 mmol, 63%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 390.0392.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1104] **단계 6: 3-(5-브로모-3'-니트로-[1,1'-바이페닐]-2-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸 (AAJ-7)**

[1105] DCM (5 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(AAJ-6)** (140 mg, 1 당량, 358 μmol)의 교반 용액에 아세트산(43 mg, 2당량, 716 μmol) 및 과산화수소 용액(61 mg, 30% Wt, 5당량, 1.79 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 용액을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 pH 8로 염기화시켰다. 생성된 혼합물을 DCM(3 x 80 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AAJ-7)**(120 mg, 335 μmol, 93%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 359.0/361.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1106] **단계 7: 5'-브로모-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-아민 (AAJ-8)의 합성**

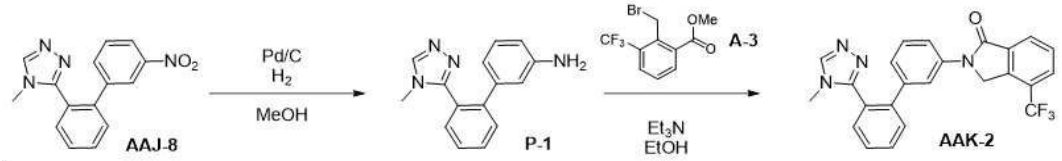
[1107] MeOH (5 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(AAJ-7)** (130 mg, 1 당량, 362 μmol) 및 NH_4Cl (97 mg, 5 당량, 1.81 mmol)의 교반 용액에 아연 분말(95 mg, 4당량, 1.45 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(AAJ-8)**(100 mg, 305 μmol, 84%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 329.2/ 331.2(M+H)+ (ES+).

[1108] **단계 8: 2-(5'-브로모-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸) 이소인돌린-1-온 (AAJ-9)**

[1109] EtOH (5 mL) 중 상기 단계 7의 생성물**(AAJ-8)** (50 mg, 1 당량, 152 μmol) 및 중간체 **(A-3)** (50 mg, 1.1 당량, 167 μmol)의 교반 용액에 Et_3N(46 mg, 3당량, 450 μmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(30% ACN 최대 70%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 19X150mm 5um; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유속:60 mL/분; 구배:10분 동안 40 B 내지 60 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 10.38. 생성물 함유 분획을 합치고 진공에서 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(AAJ-9)**(20.8 mg, 41 μmol, 27%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 513.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.39 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.82 (m, 3H), 7.86 - 7.75 (m, 3H), 7.55 (d, J = 8.21 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.95 Hz, 1H), 7.10 - 7.07

(m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.21 (s, 3H).

[1110] **예 47: 2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AAK-2)의 합성**

[1111] 

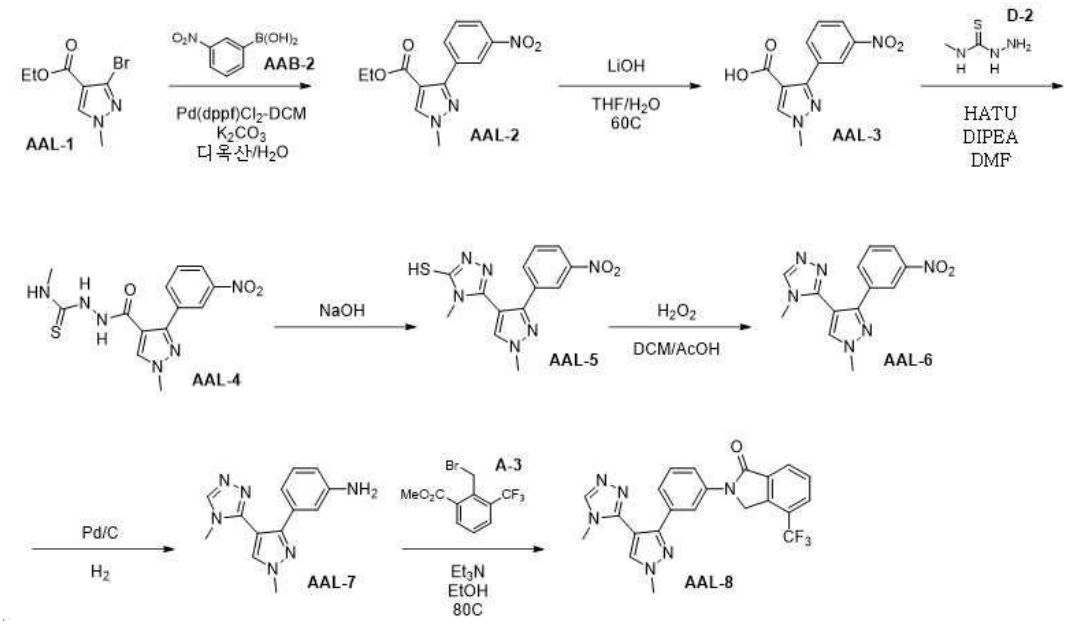
[1112] **단계 1: 2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-아민 (P-1)의 합성**

[1113] MeOH(10 mL) 중 중간체 **(AAJ-8)** (200 mg, 1 당량, 559 μmol)의 용액에 Pd/C 39(30 mg, 10% Wt, 0. 5 당량, 283 μmol)의 수소 분위기 하에 수득하였다. 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 *진공에서* 증발시켜 부제 화합물**(P-1)**(135 mg, 540 μmol, 96%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 251.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1114] **단계 2: 2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸) 이소인돌린-1-온 (AAK-2)**

[1115] EtOH (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(P-1)** (80 mg, 319 μmol, 1당량) 및 중간체**(A-3)**(104 mg, 1.1당량, 351 μmol)의 교반 용액에 Et_3N(97.0 mg, 3당량, 962 μmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(30% ACN 최대 70%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: YMC-Triart Diol Hilic, 20X150 mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3·H_2O$), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 34 B 내지 64 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 6.32. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 부제 화합물**(AAK-2)**(16.9 mg, 39 μmol, 12%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 435.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.40 (s, 1H), 8.16-7.97 (m, 3H), 7.87-7.77 (m, 1H), 7.73-7.62 (m, 3H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97-6.81 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.08 (s, 3H).

[1116] **예 48: 2-[3-[1-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일) 피라졸-3-일] 페닐]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온 (AAL-8)의 합성**

[1117] 

[1118] **단계 1: 에틸 1-메틸-3-(3-니트로페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (AAL-2)의 합성**

[1119] 1,4-디옥산 (20 mL) 및 물 (5 mL) 중 에틸 3-브로모-1-메틸피라졸-4-카르복실레이트 **(AAL-1)** (1.00 g, 1 당량, 4.29 mmol) 및 중간체 **(AAB-2)** (860 mg, 1.2 당량, 4.07 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(1.78 g, 3당량, 12.9 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2.DCM(350 mg, 0.1당량, 429 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 생성된 혼합물을 물(40 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 헥산/EtOAc(5/1)로 용리시켜 부제 화합물**(AAL-2)**(1 g, 3.63 mmol, 85%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 276.1 (M+H)+ (ES+).

[1120] **단계 2: 1-메틸-3-(3-니트로페닐)-1H-피라졸-4-카르복실산 (AAL-3)의 합성**

[1121] THF (25 mL) 및 물 (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AAL-2)** (1.00 g, 1 당량, 3.63 mmol)의 교반 용액에 LiOH(261 mg, 3당량, 10.9 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 생성된 혼합물을 물(50 mL)로 희석하였다. 혼합물을 HCl(수성, 1 M)로 pH 3까지 산성화시켰다. 침전된 고형분을 여과에 의해 수집하고 물(3 x 5 mL)로 세척하였다. 이를 통해 부제 화합물 **(AAL-3)**(800 mg, 3.24 mmol, 89%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 248.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1122] **단계 3: N-메틸-2-(1-메틸-3-(3-니트로페닐)-1H-피라졸-4-카르보닐)하이드라진-1-카르보티오아미드 (AAL-4)의 합성**

[1123] DMF (25 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AAL-3)** (500 mg, 1 당량, 2.02 mmol) 및 4-메틸-3-티오세미카바지드**(D-2)**(277 mg, 1.3당량, 2.63 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(784 mg, 3당량, 6.07 mmol) 및 HATU(923 mg, 1.2당량, 2.43 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 335.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1124] **단계 4: 4-메틸-5-(1-메틸-3-(3-니트로페닐)-1H-피라졸-4-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-티올(AAL-5)의 합성**

[1125] 상기 단계 3의 상기 생성물**(AAL-4)**에 실온에서 NaOH(수성, 1M)(30 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 2일 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(10% ACN 최대 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AAL-5)**(500 mg, 1.58 mmol, 88%)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 317.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1126] **단계 5: 4-메틸-3-(1-메틸-3-(3-니트로페닐)-1H-피라졸-4-일)-4H-1,2,4-트리아졸(AAL-6)의 합성**

[1127] DCM (20 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(AAL-5)** (560 mg, 1 당량, 1.77 mmol)의 교반 용액에 아세트산(2.78 mL, 27.4당량, 48.5 mmol) 및 과산화수소(1.85 mL, 44.9당량, 79.4 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ (수성) 용액으로 pH 8로 염기화시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물 **(AAL-6)**(500 mg, 1.76 mmol, 99%)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 285.1 $(M+H)^+$ (ES+).

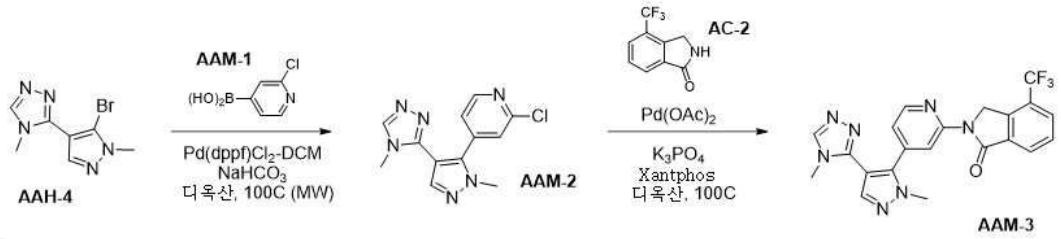
[1128] **단계 6: 3-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-3-일)아닐린(AAL-7)의 합성**

[1129] MeOH (20 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(AAL-6)** (400 mg, 1 당량, 1.41 mmol)의 용액에 Pd/C 39(30 mg, 10% Wt, 0.2당량, 281 μmol)를 질소 분위기 하에 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에 수소 풍선을 사용하여 실온에서 밤새 수소화시킨 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AAL-7)**(300 mg, 1.18 mmol, 84%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 255.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1130] **단계 7: 2-(3-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-3-일)페닐)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AAL-8)의 합성**

[1131] EtOH (4 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(AAL-7)** (100 mg, 1 당량, 393 μmol) 및 중간체 **(A-3)** (117 mg, 1 당량, 338 μmol)의 교반 용액에 Et_3N(119 mg, 3당량, 1.18 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(10% ACN 최대 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 22% B 내지 38% B; 검출기, UV 254 nm; RT: 9.72)의 분취-HPLC로 정제하여 부제 화합물**(AAL-8)**(31.4 mg, 72 μmol, 18%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*439.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 2H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.77 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.46 (s, 3H).

[1132] **예 49: 2-(4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AAM-3)의 합성**



[1133]

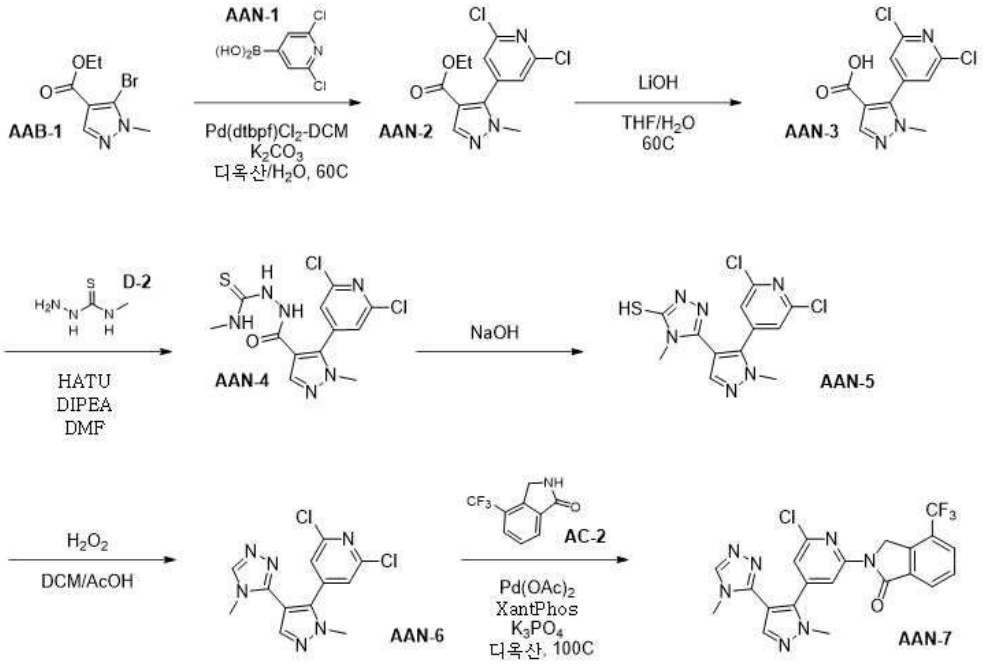
[1134] **단계 1: 2-클로로-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘(AAM-2)의 합성**

[1135] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 중간체 **(AAH-4)** (200 mg, 1 당량, 826 μmol), 2-클로로피리딘-4-일보론산 **(AAM-1)** (65 mg, 0.5 당량, 413 μmol) 및 $NaHCO_3$ (수성, 1M)(2 mL)의 교반 용액에 Pd(dppf)Cl_2.DCM(68 mg, 0.1당량, 83 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 최종 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 30분 동안 마이크로파 방사선으로 조사하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 생성된 혼합물을 물(30 mL)로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(30/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AAM-2)**(34 mg, 124 μmol, 12%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 275.1/277.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1136] **단계 2: 2-(4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AAM-3)**

[1137] 1,4-디옥산 (4 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AAM-2)** (34 mg, 1 당량, 124 μmol), 중간체 **(AC-2)** (50 mg, 2 당량, 248 μmol) 및 인산칼륨(53 mg, 2당량, 248 μmol)의 교반 용액에 $Pd(OAc)_2$(3 mg, 0.1당량, 12 μmol) 및 Xantphos(14 mg, 0.2당량, 25 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 생성된 혼합물을 물(30 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하고, 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: YMC-Triart Diol Hilic, 20*150 mm 5um; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: ACN; 유속:60 mL/분; 구배:23 B 내지 43 B 7분; 검출기, UV 210/254 nm; RT: 8.97)의 분취-HPLC로 정제하여 부제 화합물**(AAM-3)**(6.8 mg, 15 μmol, 12%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*440.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.57 - 8.51 (m, 3H), 8.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.60 (s, 3H).

[1138] **예 50: 2-(6-클로로-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AAN-7)의 합성**



[1139]

[1140] **단계 1: 에틸 5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트(AAN-2)의 합성**

[1141] 1,4-디옥산 (37.5 mL) 및 물 (7.5 mL) 중 중간체 **(AAB-1)** (1.00 g, 1 당량, 4.29 mmol) 및 2,6-디클로로피리딘-4-일보론산 **(AAN-1)** (823 mg, 1 당량, 4.29 mmol) 및 K_2CO_3 (1.77 g, 3 당량, 12.9 mmol)의 교반 용액에 Pd(dtbpf)Cl_2.DCM(280 mg, 0.1당량, 420 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유에테르/EtOAc(5/1)로 용리시킨, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 부제 화합물**(AAN-2)**(550 mg, 18.3 mmol, 55%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 300.0/302.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1142] **단계 2: 5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산(AAN-3)의 합성**

[1143] THF (20 mL) 및 물 (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AAN-2)** (550 mg, 1 당량, 1.83 mmol)의 용액에 LiOH(439 mg, 10당량, 18.3 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 HCl(수성, 1 M)로 pH 3까지 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AAN-3)**(850 mg, 3.12 mmol, 미정제)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 272.1/274.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1144] **단계 3: 2-(5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-N-메틸하이드라진-1-카르보티오아미드(AAN-4)의 합성**

[1145] DMF (10 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AAN-3)** (850 mg, 1 당량, 3.12 mmol) 및 DIPEA (1.21 g, 3 당량, 9.37 mmol)의 교반 용액에 4-메틸-3-티오세미카바지드**(D-2)**(329 mg, 1당량, 3.12 mmol) 및 HATU(1.19 g, 1당량, 3.12 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 359.2/361.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1146] **단계 4: 5-(5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-티올(AAN-5)의 합성**

[1147] 상기 단계 3의 반응 혼합물**(AAN-4)**에 NaOH(수성, 1M)(12.5 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(36% ACN 최대 48%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AAN-5)**(620 mg, 18.1 mmol, 92%)을 백색 고형분 으로서 수득하였

다. *m/z* 341.2/343.2 $(M+H)^+$ (ES+).

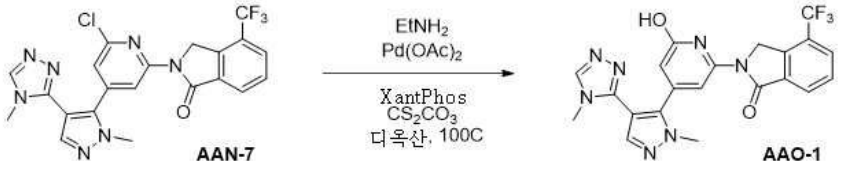
[1148] **단계 5: 2,6-디클로로-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘(AAN-6)의 합성**

[1149] DCM (10 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(AAN-5)** (620 mg, 1 당량, 1.81 mmol)의 용액에 아세트산(218.24 mg, 2당량, 3.63 mmol) 및 과산화수소(309 mg, 30% Wt, 5당량, 9.08 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ (수성, 1M) 용액으로 pH 8로 염기화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 80 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AAN-6)**(360 mg, 1.17 mmol, 58%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 309.1/311.1 $(M+H)_+$ (ES+).

[1150] **단계 6: 2-(6-클로로-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AAN-7)의 합성**

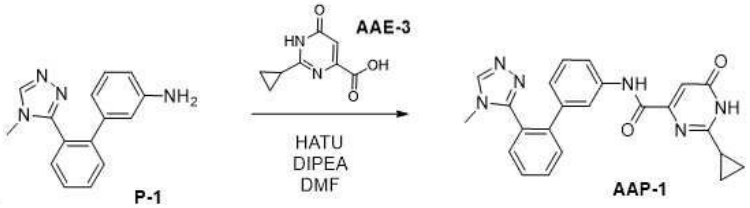
[1151] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(AAN-6)** (31 mg, 1 당량, 100 μmol) 및 중간체 **(AC-2)** (20 mg, 1 당량, 100 μmol) 및 인산칼륨(42 mg, 2당량, 200 μmol)의 교반 용액에 $Pd(OAc)_2$(2.24 mg, 0.1당량, 10 μmol) 및 XantPhos(12 mg, 0.2당량, 20 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 19*150 mm, 5 μm 10 nm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 30% B 내지 60% B, 60% B; 파장: 254/210 nm; RT: 6.32. 이를 통해 표제 화합물 **(AAN-7)**(8.3 mg, 18 mmol, 27%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 474.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.53 (s, 1H), 8.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

[1152] **예 51: 2-(6-하이드록시-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일) 피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AAO-1)의 합성**

[1153] 

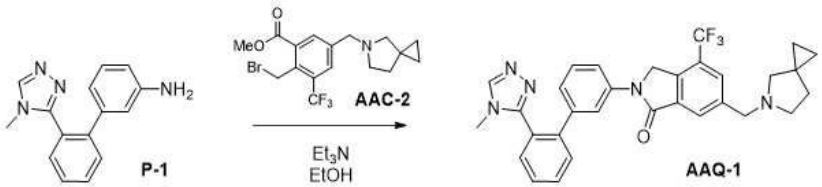
[1154] 1,4-디옥산 중 중간체 **(AAN-7)** (75 mg, 1 당량, 150 μmol) 및 에틸아민 (36 mg, 5 당량, 10 μmol) 및 Cs_2CO_3 (206 mg, 4 당량, 630 μmol)의 교반 혼합물에 $Pd(OAc)_2$(3.6 mg, 0.1당량, 20 μmol) 및 XantPhos(18 mg, 0.2 당량, 30 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 19X150 mm, 5um; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 30 B 내지 60 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 6.08. 이를 통해 표제 화합물 **(AAO-1)**(9.1 mg, 20 μmol, 12.49%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 456.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.51 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.75 (s, 2H), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.58 (s, 3H).

[1155] **예 52: 2-시클로프로필-N-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-4-카르복사미드 (AAP-1)의 합성**

[1156] 

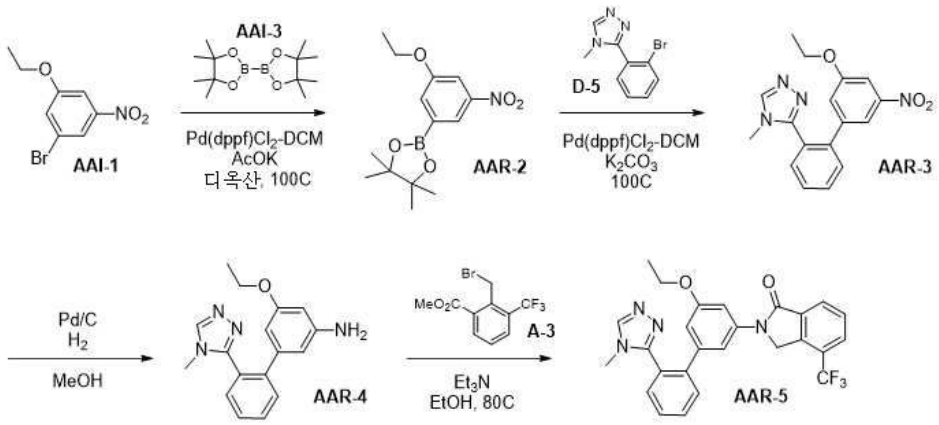
[1157] DMF(3 mL) 중 중간체 **(P-1)** (50 mg, 1 당량, 200 μmol), 중간체 **(AAE-3)** (43 mg, 1.2 당량, 240 μmol) 및 DIPEA (77 mg, 3 당량, 599 μmol)를 HATU (114 mg, 1.5당량, 300 μmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 19*150 mm, 5 μm 10 nm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 15% B 내지 35% B, 35% B; 파장: 254/210 nm; RT: 9.77)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AAP-1)**(22 mg, 70 μmol, 25%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 413.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.39 (s, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 4H), 7.63 - 7.60 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.43 - 1.36 (m, 2H), 1.25 - 1.17 (m, 2H).

[1158] **예 53: 6-((5-아자스피로 [2.4] 헵탄-5-일)메틸)-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AAQ-1)의 합성**

[1159] 

[1160] 20 mL 밀봉 튜브에 EtOH (3 mL) 중 중간체 **(AAC-2)** (100 mg, 1 당량, 246 μmol), 중간체 **(P-1)** (74 mg, 1.2 당량, 295 μmol) 및 Et_3N (75 mg, 3 당량, 738 μmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 43% B 내지 63% B, 63% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.33)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AAQ-1)**(23 mg, 42 μmol, 18%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 544.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (300 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.39 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 3H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.84 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.58 (s, 2H), 1.89 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 0.66 - 0.53 (m, 4H).

[1161] **예 54: 2-(5-에톡시-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸) 이소인돌린-1-온 (AAR-5)의 합성**

[1162] 

[1163] **단계 1: 2-(3-에톡시-5-니트로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(AAR-2)의 합성.**

[1164] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 1-브로모-3-에톡시-5-니트로벤젠 **(AAI-1)** (500 mg, 1 당량, 2.03 mmol), 중간체 **(AAI-3)** (1.55 mg, 3 당량, 6.10 mmol) 및 아세트산칼륨(598 mg, 3당량, 6.10 mmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$.DCM(297 mg, 0.2당량, 410 μmol)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반한 후, 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(10% ACN 최대 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 증발시켜 부제 화합물**(AAR-2)**(445 mg, 1.52 mmol, 75%)을 연한 적갈색 고형분으로서 수득하였다.

m/z 294.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1165] **단계 2: 3-(3'-에톡시-5'-니트로-[1,1'-바이페닐]-2-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸 (AAR-3)의 합성**

[1166] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AAR-2)** (231 mg, 1 당량, 790 μmol), 중간체 **(D-5)** (225 mg, 1.2 당량, 950 μmol) 및 K_2CO_3 (327 mg, 3 당량, 2.36 mmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$.DCM(115 mg, 0.2당량, 160 μmol)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(10% ACN 최대 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 증발시켜 부제 화합물**(AAR-3)**(137 mg, 423 μmol, 62%)을 연한 적색 갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 325.1 $(M+H)^+$ (ES+).

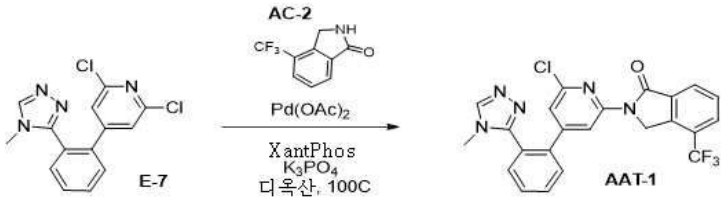
[1167] **단계 3: 5-에톡시-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-아민 (AAR-4)의 합성**

[1168] MeOH (10 ml) 중 상기 단계 2의 생성물**(AAR-3)** (281 mg, 1 당량, 870 μmol)의 용액에 Pd/C 39(9 mg 10%Wt, 0.1당량, 85 μmol)를 질소 분위기 하에 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 4시간 동안 수소화시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 MeOH(3x5 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AAR-4)**(230 mg, 782 μmol, 90%)을 연녹색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 295.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1169] **단계 4: 2-(5-에톡시-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AAR-5)의 합성.**

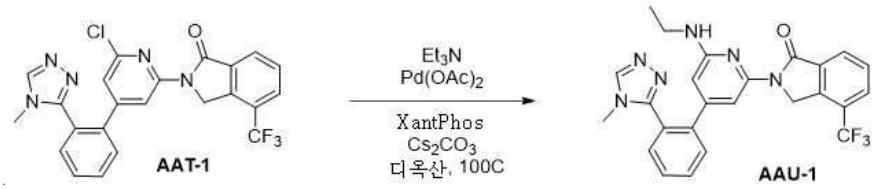
[1170] EtOH (2 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AAR-4)** (50 mg, 1 당량, 170 μmol) 및 중간체 **(A-3)** (61 mg, 1.2 당량, 200 μmol)의 교반 용액에 Et_3N(26 mg, 1.5당량, 260 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*250, 5um; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: ACN; 유속:60 mL/분; 구배:7분 동안 35 B 내지 65 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT:6.32)을 갖는 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AAR-5)**(20.6 mg, 43 μmol, 25%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 479.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.29 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.86 (m, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 3H), 7.51 - 7.50 (m, 2H), 7.58 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 2.3, 1.4 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.97 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1171] **예 55: 2-(6-클로로-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AAT-1)의 합성**

[1172] 

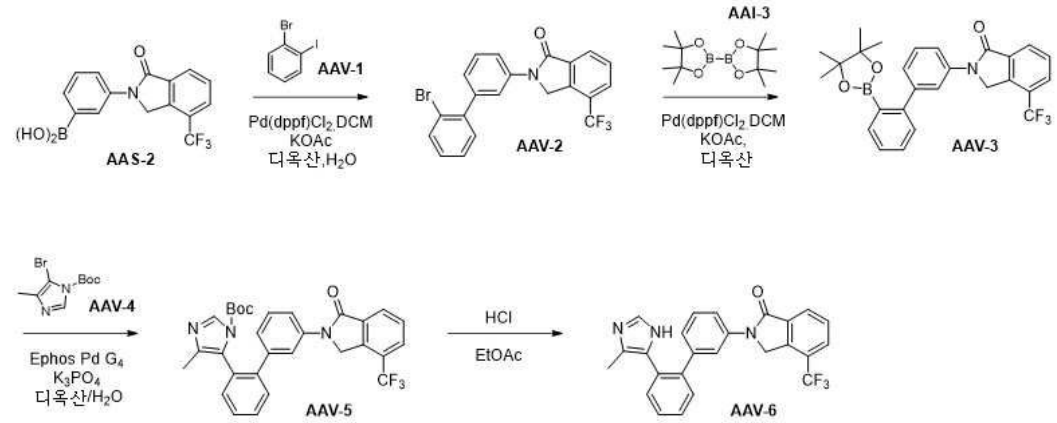
[1173] 1,4-디옥산 중 중간체 **(E-7)** (140 mg, 1 당량, 450 μmol) 및 중간체 **(AC-2)** (92 mg, 1 당량, 450 mmol) 및 인산칼륨 (195 mg, 2 당량, 910 μmol)의 교반 용액에 $Pd(OAc)_2$(10 mg, 0.1당량, 40 μmol) 및 XantPhos(53 mg, 0.2당량, 90 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 19*150 mm, 5 μm 10 nm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 30% B 내지 60% B, 파장: 254/210 nm; RT: 6.32. 이를 통해 표제 화합물 **(AAT-1)**(11 mg, 23 μmol, 5%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 470.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.52 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.67 (m, 5H), 7.18 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).

[1174] **예 56: 2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AAU-1)의 합성**

[1175] 

[1176] 1,4-디옥산(2mL) 중 중간체 **(AAT-1)** (60 mg, 1 당량, 120 μmol) 및 에틸아민 (52 mg, 5 당량, 640 μmol) 및 Cs_2CO_3 (333 mg, 8 당량, 1.02 mmol)의 교반 혼합물에 $Pd(OAc)_2$(3 mg, 0.1당량, 10 μmol) 및 XantPhos(15 mg, 0.2당량, 20 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19*250 mm, 10 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 25 mL/분; 구배: 10분 동안 45% B 내지 59% B; 파장: 254/210 nm; RT: 8.25. 이를 통해 표제 화합물 **(AAU-1)**(2.1 mg, 4.4 μmol, 3.4%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 479.1 $(M+H)^+$ (ES+) ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 3H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.56 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1177] **예 57: 2-(2'-(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AAV-6)의 합성**

[1178] 

[1179] **단계 1: 2-(2'-브로모-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸) 이소인돌린-1-온 (AAV-2)의 합성**

[1180] 1,4-디옥산 (10 mL) 및 물 (1 mL) 중 중간체 **(AAS-2)** (1.00 g, 1 당량, 3.11 mmol), 1-브로모-2-요오드-벤젠 **(AAV-1)** (1.7 g, 2 당량, 6.23 mmol) 및 아세트산칼륨 (610 mg, 2 당량, 6.23 mmol)의 교반 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$.DCM(254 mg, 311 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, *진공에서* 농축시키고, 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(10분 내 10% ACN 최대 50%); 검출기, UV 254/220 nm로 부제 화합물**(AAV-2)**(800 mg, 1.86 mmol, 59%)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 432.2/434.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1181] **단계 2: 2-(2'-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸) 이소인돌린-1-온 (AAV-3)의 합성**

[1182] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AAV-2)** (700 mg, 1 당량, 1.62 mmol), 중간체 **(AAI-3)** (777 mg, 2 당량, 3.24 mmol) 및 아세트산칼륨 (317 mg, 2 당량, 3.24 mmol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 실온에서 $Pd(dppf)Cl_2$.DCM(132 mg, 0.1당량, 162 μmol)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 90℃에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/

석유 에테르(1/1)로 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AAV-3)**(300 mg, 626 μmol, 39%)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 380.2 $(M+H)^+$ (ES+).

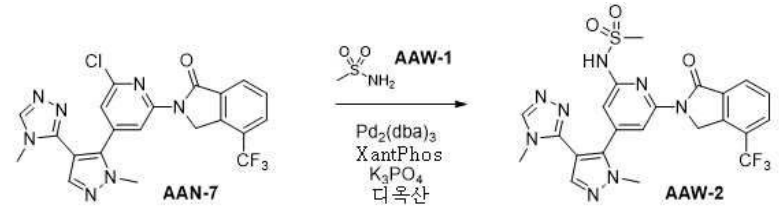
[1183] **단계 3: 삼차-부틸 4-메틸-5-(3'-(1-옥소-4-(트리플루오로메틸) 이소인돌린-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-일)-1H-이미다졸-1-카르복실레이트 (AAV-5)**

[1184] 1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (0.3 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AAV-3)** (300 mg, 1 당량, 626 μmol), 삼차-부틸 5-브로모-4-메틸-이미다졸-1-카르복실레이트 **(AAV-4)** (490 mg, 3 당량, 1.88 mmol) 및 인산칼륨 (265 mg, 2 당량, 1.25 mmol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 실온에서 Ephos Pd G4(60 mg, 0.1당량, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN (10% ACN 최대 50% 10분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물**(AAV-5)**(40 mg, 75 μmol, 12%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 534.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1185] **단계 4: 2-[3-[2-(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐]페닐]-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AAV-6)**

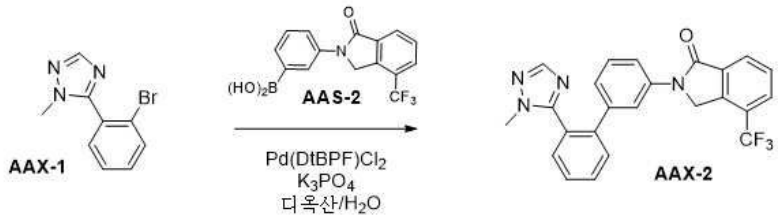
[1186] EtOAc (2 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AAV-5)** (40 mg, 1 당량, 75 μmol)의 교반 용액에 HCl(수성, 2 M)(2 mL)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 19*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.05%TFA), 이동상 B: ACN; 유속: 20 mL/분; 구배: 4.5분 동안 50% B 내지 65% B, 65% B; 파장: 254/210 nm; RT: 4.35. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(AAV-6)**(1.1 mg, 2.5 μmol, 3.4%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 434.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.10 (d, J = 7.64 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.76 Hz, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.78 (t, J = 7.71 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 5H), 7.40 (t, J = 7.95 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.74 (s, 3H).

[1187] **예 58: N-(4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)-6-(1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)피리딘-2-일)메탄설폰아미드(AAW-2)의 합성**

[1188] 

[1189] 1,4-디옥산 (8 mL) 중 중간체 **(AAN-7)** (112 mg, 1 당량, 237 μmol), 메탄설폰아미드 **(AAW-1)** (45 mg, 2 당량, 470 μmol) 및 인산칼륨 (125.4 mg, 2.5 당량, 590 μmol)으로부터의 생성물의 교반 혼합물에 $Pd_2(dba)_3$(22 mg, 0.1당량, 20 μmol) 및 XantPhos(27 mg, 0.2당량, 40 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(25% ACN 최대 35%, 8분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 30X250mm 5um; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: ACN; 유속:60 mL/분; 구배:10분 동안 10 B 내지 30 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 7.53. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(AAW-2)**(32.8 mg, 62 μmol, 25%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 533.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.52 (s, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 2H), 8.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.30 (s, 3H).

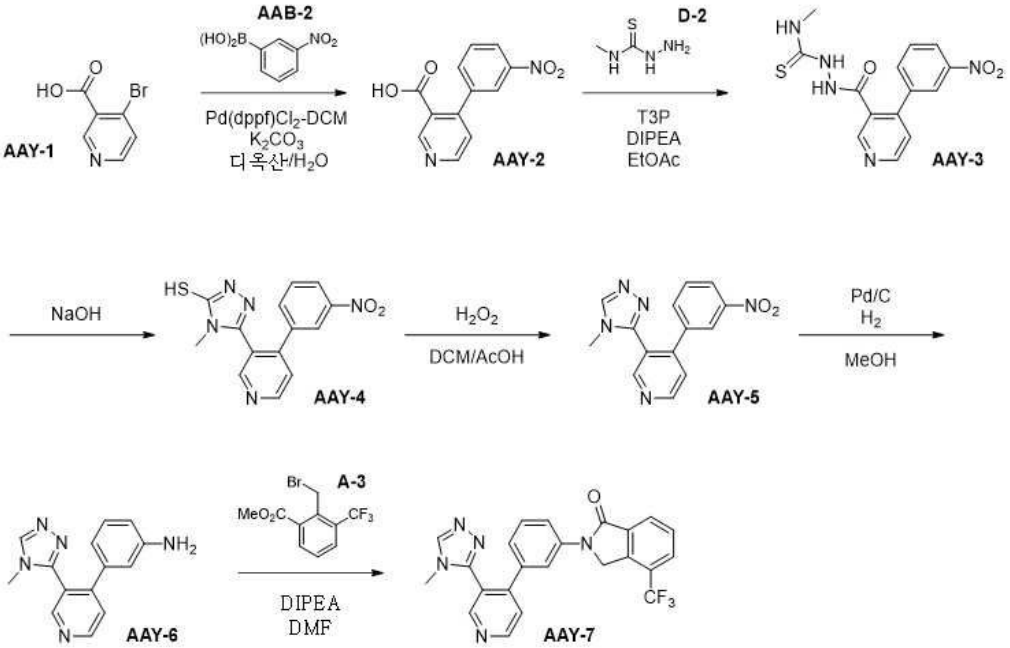
[1190] **예 59: 2-(2'-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AAX-2)의 합성**



[1191]

[1192] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 40-mL 바이알에, 물(3.5 mL) 및 1,4-디옥산(16.5 mL) 중 중간체 **(AAX-1)** (300 mg, 1 당량, 1.26 mmol), 중간체 **(AAS-2)** (445 mg, 1.1 당량, 1.39 mmol) 및 인산칼륨 (801 mg, 3 당량, 3.78 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 넣었다. Pd(DtBPF)Cl_2(164 mg, 0.2당량, 252 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하고, 생성된 용액을 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: (컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 30 X 100 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 39% B 내지 59% B, 59% B; 파장: 254/220 nm; RT: 9.67). 이를 통해 표제 화합물 **(AAX-2)**(45.5 mg, 104 μmol, 8%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 435.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.11 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 4H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.21 (s, 3H).

[1193] **예 60: 2-[3-[3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-피리딘-4-일]-페닐]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온 (AAY-6)의 합성**



[1194]

[1195] **단계 1: 4-(3-니트로페닐)니코틴산(AAY-2)의 합성**

[1196] 1,4-디옥산 (8 mL) 중 4-브로모니코틴산 **(AAY-1)** (200 mg, 1 당량, 990 μmol), 중간체 **(AAB-2)** (198 mg, 1.2 당량, 1.18 mmol) 및 K_2CO_3 (411 mg, 3 당량, 2.97 mmol)의 교반 용액에 Pd(dppf)Cl_2.DCM(145 mg, 0.2당량, 190 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 85℃에서 4시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(20% ACN 최대 40%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AAY-2)**(178 mg, 729 μmol, 73%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*

245.1 (M+H)+ (ES+).

[1197] **단계 2: N-메틸-2-(4-(3-니트로페닐)니코티노일)하이드라진-1-카르보티오아미드(AAY-3)의 합성**

[1198] EtOAc (2 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AAY-2)** (60 mg, 1 당량, 240 μmol) 및 1-아미노-3-메틸티오우레아 **(D-2)** (31 mg, 1.2 당량, 29 μmol)의 교반 용액에 T_3P(313 mg, 4당량, 980 μmol) 및 DIPEA(191 mg, 6당량, 1.47 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 332.1 (M+H)+ (ES+).

[1199] **단계 3: 4-메틸-5-(4-(3-니트로페닐)피리딘-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-티올(AAY-4)의 합성**

[1200] 상기 단계 2의 반응 혼합물**(AAY-3)**에 NaOH(수성, 1M)(10 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 잔류물을 물로 희석하고 HCl(수성, 1 M)로 pH 4까지 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AAY-4)**(55 mg, 176 μmol, 71%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 314.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1201] **단계 4: 3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-(3-니트로페닐)피리딘(AAY-5)의 합성**

[1202] DCM (3 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AAY-4)** (50 mg, 1 당량, 160 μmol) 및 아세트산(19 mg, 2당량, 320 μmol)의 교반 혼합물에 과산화수소(27 mg, 30% Wt, 5당량, 800 μmol)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 물로 희석하고 포화 $NaHCO_3$(수성, 1M)으로 pH 8로 염기화시켰다. 생성된 혼합물을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AAY-5)**(40 mg, 142 μmol, 89%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 282.1 $(M+H)^+$ (ES+).

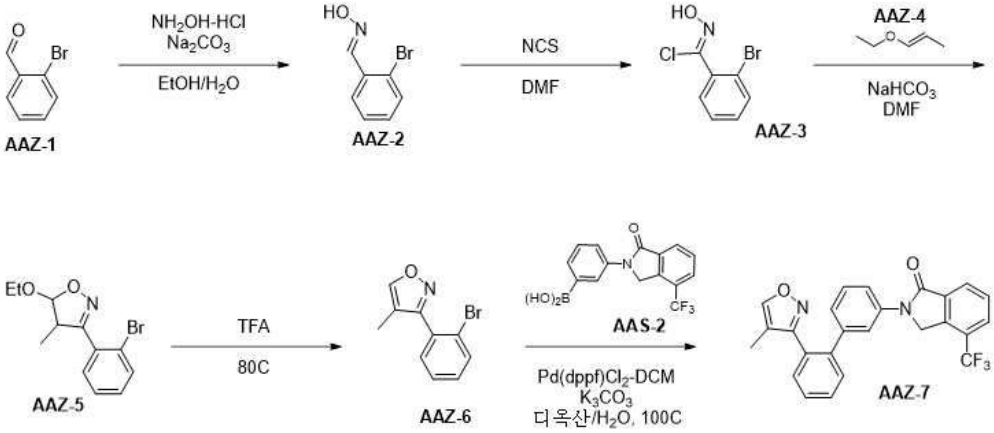
[1203] **단계 5: 3-(3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-4-일)아닐린(AAY-6)의 합성**

[1204] MeOH (8 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(AAY-5)** (40 mg, 1 당량, 140 μmol)의 용액에 질소 분위기 하에 10 mL 압력 탱크 반응기에서 탄소 상 팔라듐(1.5 mg, 10% Wt, 0.1당량, 14 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 풍선을 사용하여 수소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 수소화시킨 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AAY-6)**(31 mg, 123 μmol, 57%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 252.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1205] **단계 6: 2-(3-(3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-4-일)페닐)-4-(트리플루오로메틸) 이소인돌린-1-온(AAY-7)**

[1206] DMF (6 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(AAY-6)** (30 mg, 1 당량, 110 μmol) 및 중간체 **(A-3)** (71 mg, 2 당량, 230 μmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(60 mg, 5당량, 590 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(30% ACN 최대 45%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 30*100mm,5um; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속:60 mL/분; 구배:10분 동안 21 B 내지 41 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 10. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(AAY-7)**(1.9 mg, 4.3 μmol, 3%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 436.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 2H), 7.88 - 7.75 (m, 3H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.23 (s, 3H).

[1207] **예 61: 2-(2'-(4-메틸이속사졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AAZ-7)의 합성**



[1208]

[1209] **단계 1: (E)-2-브로모벤즈알데히드 옥심(AAZ-2)의 합성**

[1210] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, EtOH (24.00 mL) 및 물 (6.00 mL) 중 2-브로모-벤즈알데히드 **(AAZ-1)** (1.00 g, 1 당량, 5.40 mmol), 하이드록실아민, HCl(751 mg, 2당량, 10.8 mmol) 및 탄산나트륨(2.86 g, 5당량, 27.0 mmol)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 물로 희석하고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하고, 유기층을 합치고 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AAZ-2)**(1.06 g, 미정제)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 200.0/202.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1211] **단계 2: (Z)-2-브로모-N-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드(AAZ-3)의 합성**

[1212] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, DMF (20.00 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AAZ-2)** (1.06 g, 1 당량, 5.29 mmol)을 넣은 다음, 1-클로로피롤리딘-2,5-디온(707 mg, 1당량, 5.29 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하고, 유기층을 합치고 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AAZ-3)**(1.25 g, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 233.9/235.9 $(M+H)^+$ (ES+).

[1213] **단계 3: 3-(2-브로모페닐)-5-에톡시-4-메틸-4,5-디하이드로이속사졸(AAZ-5)의 합성**

[1214] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, DMF (20 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AAZ-3)** (1.25 g, 1 당량, 5.33 mmol)을 실온에서 에테르, 에틸 프로페닐**(AAZ-4)**(918 mg, 2당량, 10.7 mmol) 및 $NaHCO_3$(896 mg, 2당량, 10.7 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1/6)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 부제 화합물**(AAZ-5)**(800 mg, 2.83 mmol, 53%)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 284.0/286.0 (M+H)+ (ES+).

[1215] **단계 4: 3-(2-브로모페닐)-4-메틸이속사졸(AAZ-6)의 합성**

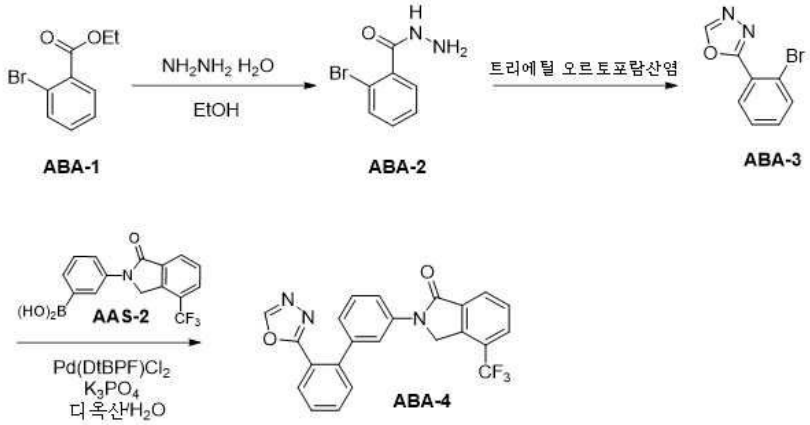
[1216] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, TFA (3 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AAZ-5)** (800 mg, 1 당량, 2.82 mmol)을 실온에서 넣었다. 생성된 용액을 80℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1/4)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 부제 화합물**(AAZ-6)**(620 mg, 2.62 mmol, 93%)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 238.0/240.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1217] **단계 5: 2-(2'-(4-메틸이속사졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AAZ-7)**

[1218] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 1,4-디옥산 (5 mL) 및 물 (1 mL) 중 단계 1의 생성물 **(AAZ-6)** (50 mg, 1 당량, 210 μmol), 중간체 **(AAS-2)** (67 mg, 1 당량, 210 μmol) 및 K_2CO_3 (87 mg, 3 당량, 630 μmol)을 넣고, $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (15 mg, 0.1 당량, 21 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 80℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 30X150mm, 5um; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 57 B 내지 82 B; 검출기, UV 220/254 nm; RT: 8.85. 이를 통해

표제 화합물**(AAZ-7)**(41.3 mg, 95 μmol, 45%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 435.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 2H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 1.46 (d, J = 1.1 Hz, 3H).

[1219] **예 62: 2-(2'-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ABA-4)의 합성**



[1220]

[1221] **단계 1: 2-브로모벤조하이드라지드(ABA-2)의 합성**

[1222] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, EtOH (40 mL) 중 에틸 2-브로모벤조에이트 **(ABA-1)** (1.00 g, 1 당량, 4.37 mmol) 및 하이드라진 수화물(2.20 g, 80% Wt, 10당량, 43.7 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 넣었다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물은 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. 이를 통해 부제 화합물**(ABA-2)**(800 mg, 3.72 mmol, 85%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 215.0/217.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1223] **단계 2: 2-(2-브로모페닐)-1,3,4-옥사디아졸(ABA-3)의 합성**

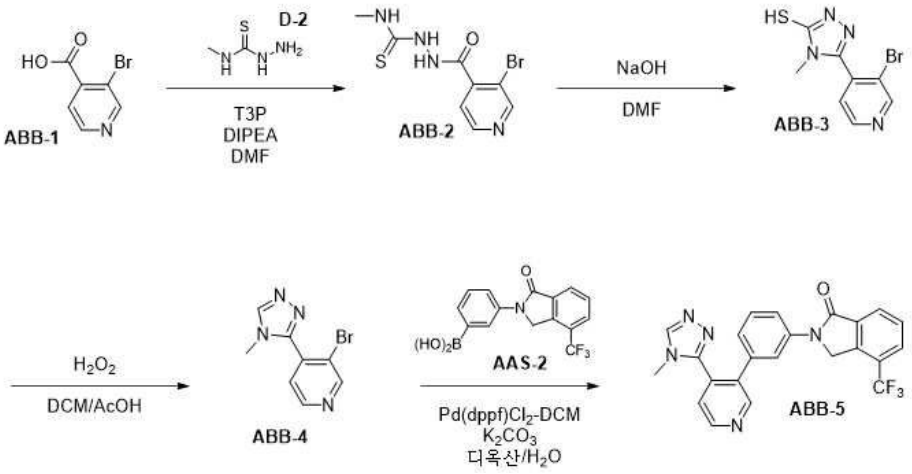
[1224] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, (디에톡시메톡시)에탄(15 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ABA-2)** (800 mg, 1 당량, 3.72 mmol)을 실온에서 넣었다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(10% ACN 최대 50%, 8분); 검출기, UV 254/220 nm로 부제 화합물 **(ABA-3)** (300 mg, 1.34 mmol, 36%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 225.0/227.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1225] **단계 3: 2-(2'-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ABA-4)**

[1226] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 40-mL 바이알에, 1,4-디옥산 (6 mL) 및 물 (1.5 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ABA-3)** (95 mg, 1 당량, 424 μmol), 중간체 **(AAS-2)** (136 mg, 1 당량, 424 μmol) 및 인산칼륨 (225 mg, 2.5 당량, 1.06 mmol)을 넣었다. $Pd(DtBPF)Cl_2$(55 mg, 0.2당량, 85 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 생성된 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 30 X 100 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 40% B 내지 60% B, 60% B; 파장: 254/220 nm; RT: 10.38)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ABA-4)**(64.1 mg, 152 μmol, 36%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 422.0 (M+H)+ (ES+). ^1H NMR (300 MHz,

Chloroform-d) δ 8.28 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.94 - 87.86 (m, 2H), 7.83 - 7.82 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H).

[1227] **예 63: 2-[3-[4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일]페닐]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(ABB-5)의 합성**



[1228]

[1229] **단계 1: 2-(3-브로모이소니코티노일)-N-메틸하이드라진-1-카르보티오아미드(ABB-2)의 합성**

[1230] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 40-mL 바이알에, DMF(10 mL) 중 3-브로모이소니코틴산**(ABB-1)**(202 mg, 1당량, 1.00 mmol) 및 4-메틸-3-티오세미카바지드**(D-2)**(116 mg, 1.1당량, 1.10 mmol)를 넣은 다음, T3P(1.57 g, 4당량, 4.40 mmol) 및 DIPEA(1.09 mL, 98% Wt, 6당량, 6.60 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(ABB-2)**(220 mg, 761 μmol, 76%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 289.2/291.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1231] **단계 2: 5-(3-브로모피리딘-4-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-티올(ABB-3)의 합성**

[1232] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 40-mL 바이알에, DMF (10 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ABB-2)** (220 mg, 1 당량, 761 μmol) 및 NaOH (수성, 1M)(3.8 mL, 5당량, 3.81 mmol)를 실온에서 넣었다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 50℃에서 밤새 교반한 다음, 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)의 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ABB-3)**(190 mg, 704 μmol, 92%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 271.0/273.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1233] **단계 3: 3-브로모-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘(ABB-4)의 합성**

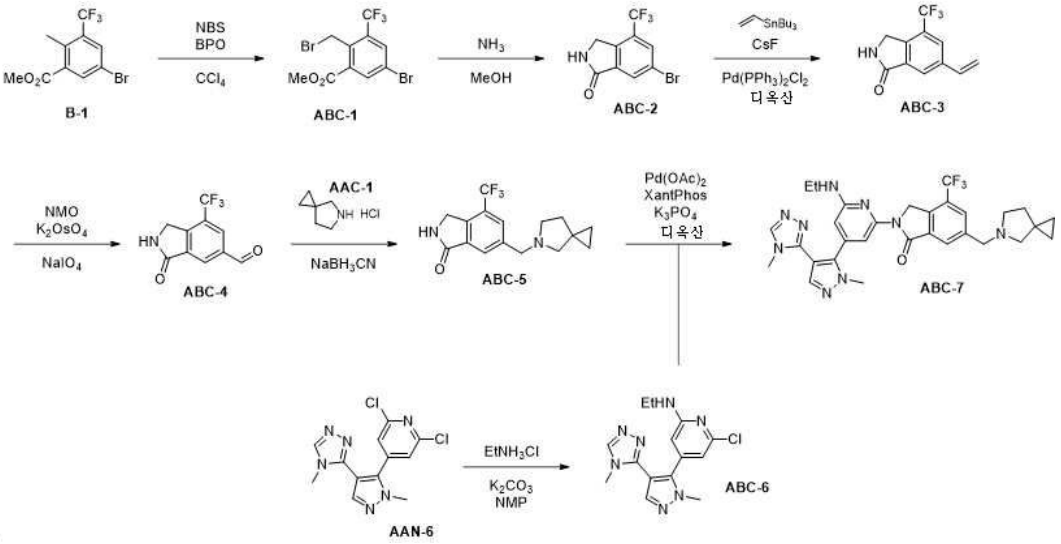
[1234] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 20-mL 바이알에, DCM (4 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ABB-3)** (123 mg, 1 당량, 452 μmol) 및 아세트산(54 mg, 2당량, 904 μmol)을 실온에서 넣었다. 그런 다음, 과산화수소(92 mg, 30% Wt, 6당량, 2.71 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(50% ACN 최대 60%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물**(ABB-4)**(80 mg, 336 μmol, 52%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 239.1/241.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1235] **단계 4: 2-(3-(4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)페닐)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ABB-5)의 합성.**

[1236] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 20-mL 바이알에, 1,4-디옥산 (5 mL) 및 물 (1 mL) 중 상기 단계 3의

생성물**(ABB-4)** (80 mg, 1 당량, 335 μmol), 중간체 **(AAS-2)** (118 mg, 1.1 당량, 369 μmol) 및 K_2CO_3 (139 mg, 3 당량, 1.00 mmol)을 실온에서 넣었다. Pd(dppf)Cl_2.DCM(49 mg, 0.2당량, 67 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가한 다음, 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 30X100 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 23% B 내지 43% B; 파장: 254/220 nm; RT: 9.67)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ABB-5)**(23.4 mg, 16%)을 백색 고형분으로서 수득하였다.*m/z* 436.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.94 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.03 - 7.91 (m, 2H), 7.84 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.72 - 7.71 (m, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.14 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.26 (s, 3H).

[1237] **예 64: 6-((5-아자스피로 [2.4] 헵탄-5-일)메틸)-2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ABC-7)의 합성**



[1238]

[1239] **단계 1: 메틸 5-브로모-2-(브로모메틸)-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (ABC-1)의 합성.**

[1240] 사염화탄소(80 mL) 중 중간체 **(B-1)** (2.70 g, 1 당량, 9.09 mmol)의 교반 용액에 NBS(2.43 g, 1.5당량, 13.6 mmol) 및 BPO(700 mg, 0.3당량, 2.73 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(50/1)를 갖는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(ABC-1)**(2.7 g, 7.18 mmol, 79%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 377.0/379.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1241] **단계 2: 6-브로모-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ABC-2)의 합성**

[1242] 암모니아 MeOH 용액(80 ml, 7 M) 중 상기 단계 1의 생성물 **(ABC-1)** (2.70 g, 1 당량, 7.18 mmol) 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(2/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(ABC-2)**(1.2 g, 4.32 mmol, 60%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 279.0/281.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1243] **단계 3: 4-(트리플루오로메틸)-6-비닐이소인돌린-1-온(ABC-3)의 합성.**

[1244] 디옥산 (30 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ABC-2)** (1.00 g, 1 당량, 3.57 mmol), 트리-삼차-부틸(에테닐)스탄난 (1.36 g, 1.2당량, 4.29 mmol), 및 불화세슘(1.08 g, 2당량, 7.14 mmol)의 교반 용액에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(501 mg, 714 μmol, 0.2당량)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다.

합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(2/1)로 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물 **(ABC-3)**(620 mg, 2.73 mmol, 76%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 228.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1245] **단계 4: 3-옥소-7-(트리플루오로메틸)이소인돌린-5-카르브알데히드(ABC-4)의 합성**

[1246] 물(10 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(ABC-3)** (620 mg, 1 당량, 2.73 mmol), 구연산(682 mg, 1.3당량, 3.55 mmol), 및 NMO(416 mg, 1.3당량, 3.55 mmol)의 용액에 tBuOH(10 mL) 중 오산칼륨(VI) 이수화물(101 mg, 0.1당량, 273 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 과요오드산나트륨(1.17 mg, 2당량, 5.46 mmol)을 실온에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(0% ACN 최대 40%, 12분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(ABC-4)**(500 mg, 2.17 mmol, 80%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 230.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1247] **단계 5: 6-((5-아자스피로 [2.4] 헵탄-5-일) 메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ABC-5)의 합성**

[1248] MeOH (5 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(ABC-4)** (200 mg, 1 당량, 873 μmol) 및 5-아자스피로 [2.4] 헵탄e, HCl **(AAC-1)** (117 mg, 1 당량, 873 μmol,)의 교반 용액에 $NaBH_3CN$(274 mg, 5당량, 4.37 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(10% ACN 최대 50%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(ABC-5)**(93 mg, 300 μmol, 34%)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 311.1 $(M+H)^+$ (ES+).

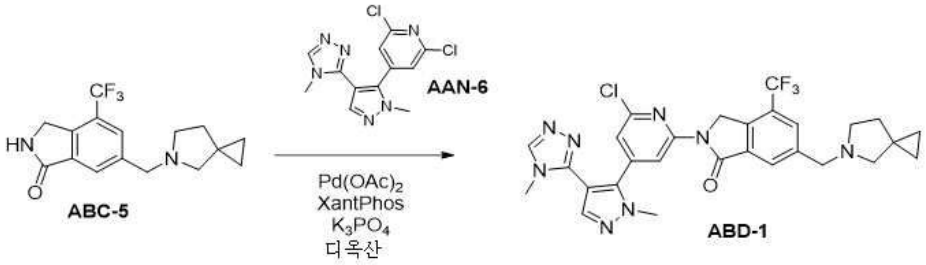
[1249] **단계 6: 6-클로로-N-에틸-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-아민 (ABC-6)의 합성.**

[1250] NMP(25 mL) 중 중간체 **(AAN-6)** (1.00 g, 1 당량, 3.24 mmol) 및 에틸아민, HCl (2.64 g 10 당량, 32.4 mmol)의 교반 혼합물에 K_2CO_3(4.47 g, 10당량, 32.4 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(10% ACN 최대 30%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm로 부제 화합물 **(ABC-6)** (800mg, 2.52 mmol, 78%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 318.1/320.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1251] **단계 7: 6-((5-아자스피로 [2.4] 헵탄-5-일)메틸)-2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸) 상기 이소인돌린-1-온 (ABC-7)**

[1252] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 1,4-디옥산(3 mL) 중 단계 6의 생성물**(ABC-6)**(50.00 mg, 1당량, 157 μmol), 상기 단계 5의 생성물**(ABC-5)**(49 mg, 1당량, 157 μmol) 및 인산칼륨(100 mg, 3당량, 471 μmol)을 넣은 다음, 팔라듐 아세테이트(7 mg, 0.2당량, 31 μmol) 및 XantPhos(36 mg, 0.4당량, 63 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 80℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 30 X 100 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 40 B 내지 60 B; 검출기, UV 220/254 nm; RT: 9.67. 이를 통해 표제 화합물 **(ABC-7)**(10.2 mg, 11%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 592.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 2.88 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.90 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.65 - 0.55 (m, 4H).

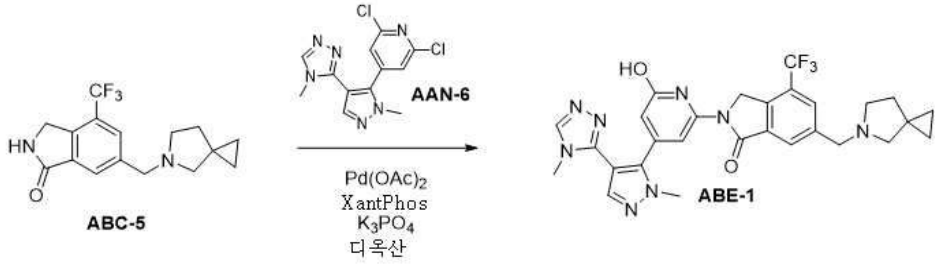
[1253] **예 65: 6-((5-아자스피로 [2.4] 헵탄-5-일)메틸)-2-(6-클로로-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ABD-1)의 합성**



[1254]

[1255] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 1,4-디옥산 (3 mL) 중 중간체 **(ABC-5)** (20 mg, 1 당량, 64 μmol), 중간체 **(AAN-6)** (20 mg, 1당량, 64 μmol) 및 인산칼륨 (41 mg, 3 당량, 193 μmol)을 넣은 다음, 아세트산팔라듐(3 mg, 0.2당량, 13 μmol) 및 XantPhos(15 mg, 0.4당량, 26 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 80℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 30X150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 45 B 내지 75 B; 검출기, UV 210/254 nm; RT: 4.85. 이를 통해 표제 화합물 **(ABD-1)**(1.2 mg, 2.1 μmol, 3.2%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 583.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.52 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.17 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.34 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.29 - 5.24 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.83 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.89 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 0.61 - 0.54 (m, 4H).

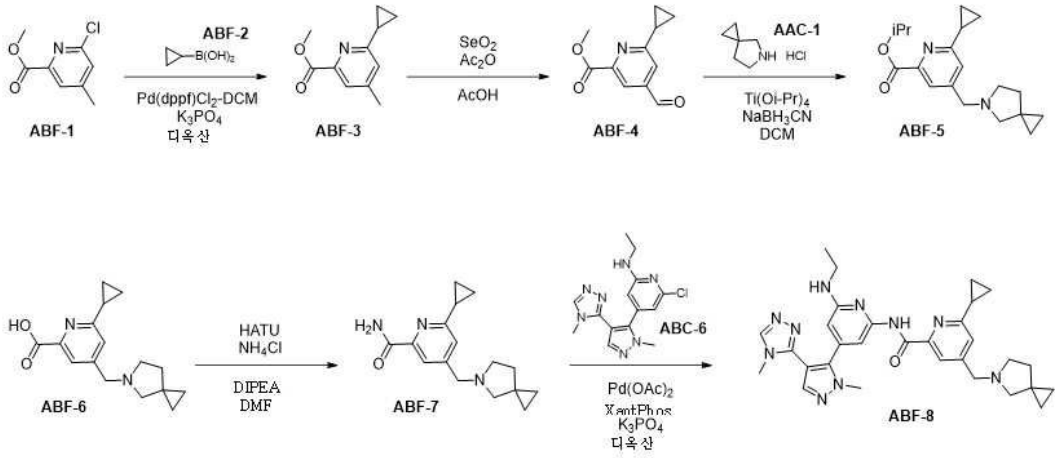
[1256] **예 66: 6-((5-아자스피로 [2.4] 헵탄-5-일)메틸)-2-(6-하이드록시-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ABE-1)의 합성**



[1257]

[1258] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 1,4-디옥산 (3 mL) 중 중간체 **(ABC-5)** (60 mg, 1 당량, 193 μmol), 중간체 **(AAN-6)** (72 mg, 1.2 당량, 232 μmol) 및 인산칼륨 (123 mg, 3 당량 ,579 μmol)을 넣은 다음, 팔라듐 아세테이트(9 mg, 0.2당량, 39 μmol) 및 XantPhos(45 mg, 0.4당량, 77 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 80℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 30X150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 45 B 내지 75 B; 검출기, UV 210/254 nm; RT: 4.85. 이를 통해 표제 화합물 **(ABE-1)**(11.0 mg, 9. 9%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 565.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 2H), 1.89 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 0.64 - 0.54 (m, 4H).

[1259] **예 67: 4-((5-아자스피로 [2.4] 헵탄-5-일)메틸)-6-시클로프로필-N-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)피콜린아미드(ABF-8)의 합성**



[1260]

[1261] **단계 1: 메틸 6-시클로프로필-4-메틸피콜리네이트(ABF-3)의 합성**

[1262] 디옥산 (40 mL) 중 메틸 6-클로로-4-메틸피리딘-2-카르복실레이트 **(ABF-1)** (2.00 g, 1 당량, 10.8 mmol), 시클로프로필보론산 **(ABF-2)** (1.39 g, 1.5 당량, 16.2 mmol) 및 인산칼륨 (4.58 g, 2 당량, 21.6 mmol)의 교반 용액에 Pd(dppf)Cl_2.DCM(788 mg, 0.1당량, 1.08 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서 농축시켰다*. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(10/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(ABF-3)**(750 mg, 3.92 mmol, 36%)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 192.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1263] **단계 2: 메틸 6-시클로프로필-4-포르밀피콜리네이트(ABF-4)의 합성**

[1264] 아세트산(18.6 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ABF-3)** (931 mg, 1 당량, 4.87 mmol), 이산화셀레늄(810 mg, 1.5 당량, 7.30 mmol), 및 무수아세트산(1.99 g, 4당량, 19.5 mmol)의 용액을 105℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1/5)로 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ABF-4)**(460 mg, 2.24 mmol, 86%)을 연황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 206.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1265] **단계 3: 이소프로필 4-((5-아자스피로[2.4] 헵탄-5-일)메틸)-6-시클로프로필피콜리네이트(ABF-5)의 합성**

[1266] DCM(30 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ABF-4)** (600 mg, 1 당량, 2.92 mmol) 및 5-아자스피로 [2.4] 헵탄, HCl **(AAC-1)** (781 mg, 2 당량, 5.85 μmol)의 교반 혼합물에 $NaBH_3CN$(735 mg, 4당량, 11.7 mmol) 및 $Ti(OiPr)_4$(3.32 g, 4당량, 11.7 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시키고, EtOAc/석유 에테르(1/1)로 분취-TLC에 의해 정제하여 부제 화합물**(ABF-5)**(274 mg, 873 μmol, 26%)을 연갈색 오일로서 수득하였다. *m/z* 315.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1267] **단계 4: 4-((5-아자스피로[2.4] 헵탄-5-일)메틸)-6-시클로프로필피콜린산(ABF-6)의 합성**

[1268] THF (10 mL) 및 물 (2mL)의 혼합물 중 상기 단계 3의 생성물**(ABF-5)** (300 mg, 1 당량, 1.05 mmol)의 교반 용액에 LiOH(125 mg, 5당량, 5.24 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 혼합물을 HCl(수성, 1M)로 pH 6까지 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 (클로로포름:이소프로필 알코올 =3:1)(5 x 30mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ABF-6)**(170 mg, 625 μmol, 60%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 273.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1269] **단계 5: 4-((5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)메틸)-6-시클로프로필피콜린아미드(ABF-7)의 합성**

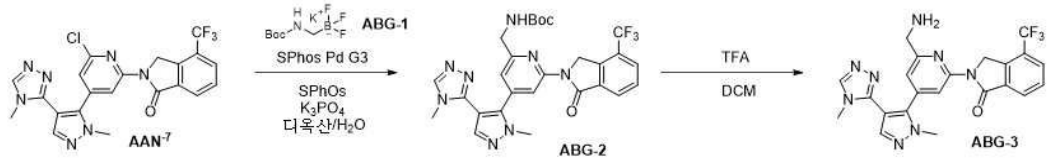
[1270] DMF (1.5 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(ABF-6)** (50 mg, 1 당량, 184 μmol) 및 DIPEA (71 mg, 3 당량, 552 μ

mol)의 교반 용액에 HATU(105 mg, 1.5당량, 276 μmol) 및 NH_4Cl(98 mg, 10당량, 1.84 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ABF-7)**(39 mg, 144 μmol, 78%)을 연황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 272.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1271] **단계 6: 4-((5-아자스피로[2.4] 헵탄-5-일)메틸)-6-시클로프로필-N-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)피콜린아미드(ABF-8)의 합성**

[1272] 1,4-디옥산(1.5 mL) 중 중간체(ABC-6)(40 mg, 1당량, 126 μmol), 상기 단계 5의 생성물**(ABF-7)**(34 mg, 1당량, 126 μmol) 및 인산칼륨(53 mg, 252 μmol, 2당량)의 용액에 $Pd(OAc)_2$(3 mg, 0.1당량, 13 μmol) 및 XantPhos(15 mg, 0.2당량, 25 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반한 후, 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 30*100 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 40% B 내지 60% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.85)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ABF-8)**(9.1 mg, 16 μmol, 13%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 553.5 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.01 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 7.3, 5.5 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.29 - 2.24 (m, 1H), 1.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.19 - 0.95 (m, 7H), 0.55 - 0.47 (m, 4H).

[1273] **예 68: 2-(6-(아미노메틸)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ABG-3)의 합성**

[1274] 

[1275] **단계 1: 삼차-부틸 ((4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)-6-(1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)피리딘-2-일)메틸)카르바메이트(ABG-2)의 합성**

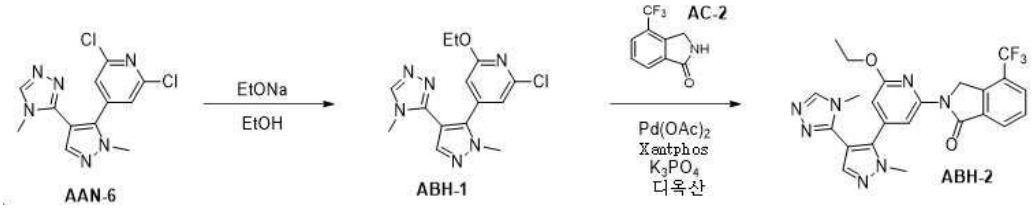
[1276] 디옥산 (10 mL) 및 물 (2 mL) 중 중간체 **(AAN-7)** (150 mg, 1 당량, 317 μmol), 삼차-부틸 N-[(트리플루오로-람다4-보라닐) 메틸] 카르바메이트**(ABG-1)**(125 mg, 2당량, 633 μmol), 칼륨(25 mg, 2당량, 633 μmol) 및 인산칼륨(134 mg, 2당량, 633 μmol)의 교반 혼합물에 SPhos Pd Gen.3(49 mg, 0.2당량, 63 μmol) 및 SPhO(52 mg, 0.4당량, 127 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 90℃에서 15시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(10% ACN 최대 60%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm로 부제 화합물 **(ABG-2)** (155 mg, 273 μmol, 86%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 569.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1277] **단계 2: 2-(6-(아미노메틸)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ABG-3)의 합성**

[1278] DCM (2 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ABG-2)** (30 mg, 1 당량, 50 μmol)의 교반 혼합물에 TFA(0.4 mL)를 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 30 * 100 mm,5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 25 B 내지 50 B; 검출기, UV 254/220 nm; RT: 8.85로 표제 화합물 **(ABG-3)**(10.4 mg, 22 μmol, 40%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 469.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 15.6, 7.7 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.92 - 3.90 (m, 5H), 3.54 (s,

3H).

[1279] **예 69: 2-(6-에톡시-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일) 피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ABH-2)의 합성**



[1280]

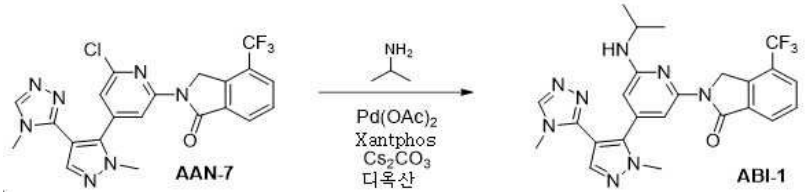
[1281] **단계 1: 2-클로로-6-에톡시-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-피라졸-3-일]-피리딘(ABH-1)의 합성**

[1282] EtOH (8 mL) 중 중간체 **(AAN-6)** (100 mg, 1 당량, 320 μmol) 및 NaOEt (44 mg, 2 당량, 640 μmol)의 교반 용액 실온에서. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ABH-1)**(80 mg, 251 μmol, 77%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 319.1/321.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1283] **단계 2: 2-(6-에톡시-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ABH-2)의 합성**

[1284] 디옥산 (8 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ABH-1)** (80 mg, 1 당량, 251 μmol), 중간체 **(AC-2)** (60 mg, 1.2 당량, 300 μmol) 및 인산칼륨 (106.5 mg, 0.50 mmol, 2.0당량)의 교반 혼합물에 Xantphos(29 mg, 0.2당량, 50 μmol) 및 $Pd(OAc)_2$(6 mg, 0.1당량, 20 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(30% ACN 최대 40%, 8분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 19X150mm 5um; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속:60 mL/분; 구배:10분 동안 31 B 내지 51 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 9.67. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(ABH-2)**(54.7 mg, 113 μmol, 44%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 484.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.10 - 7.96 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.53-4.39 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1285] **예 70: 2-(6-(이소프로필아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2, 4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ABI-1)의 합성**

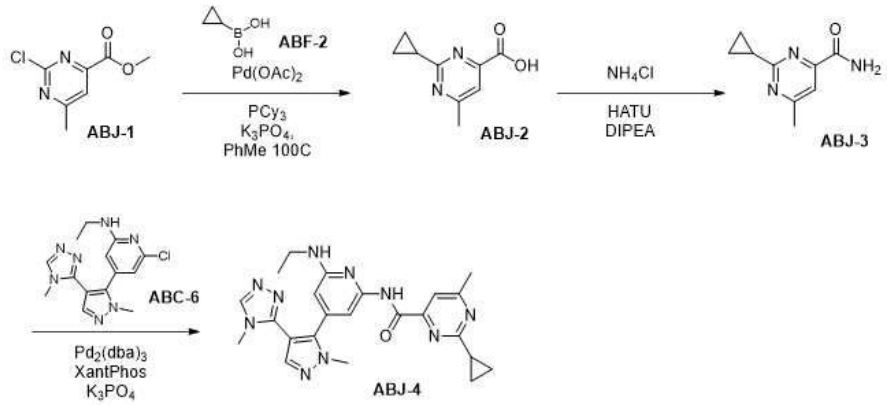


[1286]

[1287] 디옥산 (8 mL) 중 중간체 **(AAN-7)** (95 mg, 1 당량, 200 μmol), 이소프로필아민 (59 mg, 5 당량, 1.00 mmol) 및 Cs_2CO_3 (523 mg, 8 당량, 1.60 mmol)의 교반 혼합물에 $Pd(OAc)_2$(5 mg, 0.1당량, 20 μmol) 및 Xantphos(23 mg, 0.2당량, 40 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(40% ACN 최대 70%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 30X150mm 5um; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/

분; 구배: 9분 동안 33 B 내지 58 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 8.85. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물 **(ABI-1)**(10.6 mg, 21 μmol, 10%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 497.1 $(M+H)^+$ (ES+) ^1H NMR (300 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.12-3.97 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[1288] **예 71: 2-시클로프로필-N-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-메틸피리미딘-4-카르복사미드 (ABJ-4)의 합성**



[1289]

[1290] **단계 1: 2-시클로프로필-6-메틸피리미딘-4-카르복실산 (ABJ-2)의 합성**

[1291] 40 mL 밀봉 튜브에 톨루엔(15 mL) 중 메틸 2-클로로-6-메틸피리미딘-4-카르복실레이트 **(ABJ-1)** (1.00 g, 1 당량, 5.36 mmol), 시클로프로필보론산 **(ABF-2)** (921 mg, 2 당량, 10.7 mmol) 및 인산칼륨 (4.55 g, 4 당량, 21.4 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 $Pd(OAc)_2$(60 mg, 0.05당량, 268 μmol) 및 PCy3(150 mg, 0.1당량, 536 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 3분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 110℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(36% ACN 최대 48%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ABJ-2)**(660 mg, 3.71 mmol, 69%)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 179.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1292] **단계 2: 2-시클로프로필-6-메틸피리미딘-4-카르복사미드(ABJ-3)의 합성**

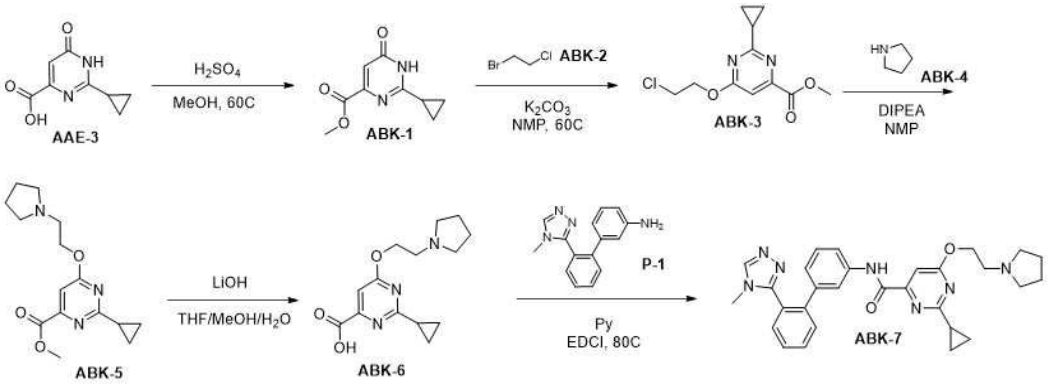
[1293] 40 mL 밀봉 튜브에, THF (10 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ABJ-2)** (534 mg, 1 당량, 3.00 mmol), NH_4Cl (802 mg, 5 당량, 15.0 mmol) 및 DIPEA (3.87 g, 10 당량, 30.0 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 HATU(2.28 g, 2당량, 5.99 mmol)를 0℃a에서 3분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(ABJ-3)**(310 mg, 1.75 mmol, 58%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 178.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1294] **단계 3: 2-시클로프로필-N-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-메틸피리미딘-4-카르복사미드 (ABJ-4)의 합성**

[1295] 8 mL 밀봉 튜브에, 1,4-디옥산 (4 mL) 중 중간체 **(ABC-6)** (55 mg, 1 당량, 173 μmol), 인산칼륨 (110 mg, 3 당량, 519 μmol) 및 상기 단계 2의 생성물**(ABJ-3)**(37 mg, 1.2당량, 208 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 $Pd_2(dba)_3$ (32 mg, 0.2 당량, 35 μmol) 및 XantPhos (40 mg, 0.4 당량, 69 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 3분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 30*100 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 25% B 내지 50% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.53;)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ABJ-4)**(31.8 mg, 69 μmol, 40%)을 백색 고형분으로서 수득하

였다. *m/z* 459.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.97 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 1.18 - 1.05 (m, 7H).

[1296] **예 72: 2-시클로프로필-N-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-6-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)피리미딘-4-카르복사미드 (ABK-7)의 합성**



[1297]

[1298] **단계 1: 메틸 2-시클로프로필-6-옥소-1H-피리미딘-4-카르복실레이트 (ABK-1)의 합성**

[1299] MeOH (150 mL) 중 중간체 **(AAE-3)** (5.00 g, 1 당량, 27.8 mmol)의 교반 혼합물에 황산(5 mL)을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시키고, 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(0% ACN 최대 30%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 반응물을 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(ABK-1)**(3.78 g, 19.5 mmol, 70%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 195.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1300] **단계 2: 메틸 6-(2-클로로에톡시)-2-시클로프로필피리미딘-4-카르복실레이트 (ABK-3)의 합성**

[1301] NMP (8 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ABK-1)** (140 mg, 1 당량, 721 μmol) 및 K_2CO_3 (498 mg, 5 당량, 3.61 mmol)의 교반 혼합물에 1-브로모-2-클로로에탄**(ABK-2)**(517 mg, 5당량, 3.61 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 농축시키고, 석유에테르/EtOAc(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ABK-3)**(115 mg, 448 μmol, 62%)을 연황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 257.1/259.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1302] **단계 3: 메틸 2-시클로프로필-6-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)피리미딘-4-카르복실레이트 (ABK-5)의 합성**

[1303] NMP (5 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ABK-3)** (115 mg, 1 당량, 448 mmol) 및 DIPEA (173 mg, 3 당량, 1.34 mmol)의 교반 혼합물에 피롤리딘**(ABK-4)**(127 mg, 4당량, 1.79 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(0% ACN 최대 45%, 25분); 검출기, UV 254/220 nm. 반응물을 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(ABK-5)**(37 mg, 127 μmol, 28%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 292.2 $(M+H)^+$ (ES+).

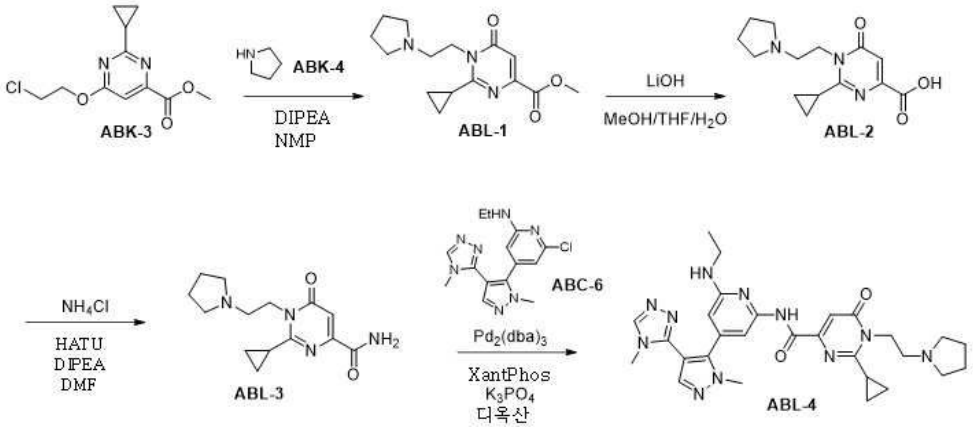
[1304] **단계 4: 2-시클로프로필-6-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)피리미딘-4-카르복실산 (ABK-6)의 합성**

[1305] 질소 분위기 하에 실온에서 MeOH (2 mL), THF (2 mL) 및 물 (1 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(ABK-5)** (37 mg, 1 당량, 127 μmol) 및 LiOH (15 mg, 5 당량, 636 μmol)의 교반 혼합물에. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 농축시켜 부제 화합물**(ABK-6)**(30 mg, 108 μmol, 86%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 278.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1306] **단계 5: 2-시클로프로필-N-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-6-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시) 피리미딘-4-카르복사미드 (ABK-7)의 합성**

[1307] 피리딘 (2 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(ABK-6)** (30 mg, 1 당량, 108 μmol) 및 중간체 **(P-1)** (27 mg, 1 당량, 108 μmol)의 교반 혼합물에 EDCI(41 mg, 2당량, 216 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 농축시키고 DCM/MeOH(15/1)를 사용해 분취-TLC로 정제하였다. 그런 다음, 혼합물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: (컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30 * 150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 10% B 내지 35% B; 파장: 254/220 nm; RT: 6.45)로 정제하여 표제 화합물**(ABK-7)**(4.7 mg, 9.2 μmol, 8.5%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 510.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.38 (s, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 4H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.02 - 6.70 (m, 1H), 4.67 - 4.70 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.13 (s, 4H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 4H), 1.26 - 1.23 (m, 1H), 1.18 - 1.13 (m, 2H).

[1308] **예 73: 2-시클로프로필-N-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-옥소-1-(2-(피롤리딘 -1-일)에틸)-1,6-디하이드로피리미딘-4-카르복사미드 (ABL-4)의 합성**

[1309] 

[1310] **단계 1: 메틸 2-시클로프로필-6-옥소-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,6-디하이드로피리미딘-4-카르복실레이트 (ABL-1)의 합성**

[1311] NMP(20 mL) 중 중간체 **(ABK-3)** (800 mg, 1 당량, 3.12 mmol) 및 피롤리딘 **(ABK-4)** (887 mg, 4 당량, 12.5 mmol)의 교반 혼합물에 질소 분위기 하에 실온에서 DIPEA(1.21 mg, 3당량, 9.35 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(10% ACN 최대 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm를 사용해 부제 화합물**(ABL-1)**(370 mg, 1.27 mmol, 41%)을 갈색/황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 292.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1312] **단계 2: 2-시클로프로필-6-옥소-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,6-디하이드로피리미딘-4-카르복실산 (ABL-2)의 합성**

[1313] 실온에서 MeOH (3 mL), THF (3 mL) 및 물 (1.5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ABL-1)** (120 mg, 1 당량, 410 μmol) 및 LiOH (49 mg, 5 당량, 2.06 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(0% ACN 최대 10% 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ABL-2)**(40 mg, 144 μmol, 35%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 278.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1314] **단계 3: 2-시클로프로필-6-옥소-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,6-디하이드로피리미딘-4-카르복사미드 (ABL-3)**

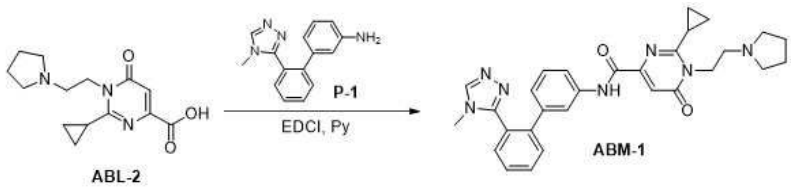
[1315] DMF (10 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ABL-2)** (40 mg, 1 당량, 144 μmol) 및 NH_4Cl (39 mg, 5 당량, 720 μmol)의 교반 용액에 HATU(110 mg, 2당량, 288 mmol) 및 DIPEA(186 mg, 10당량, 1.44 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(30% ACN 최대 50%, 10분); 검출기, UV

254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ABL-3)**(35 mg, 126 μmol, 87%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 277.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1316] **단계 4: 2-시클로프로필-N-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-옥소-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,6-디하이드로피리미딘-4-카르복사미드 (ABK-4)**

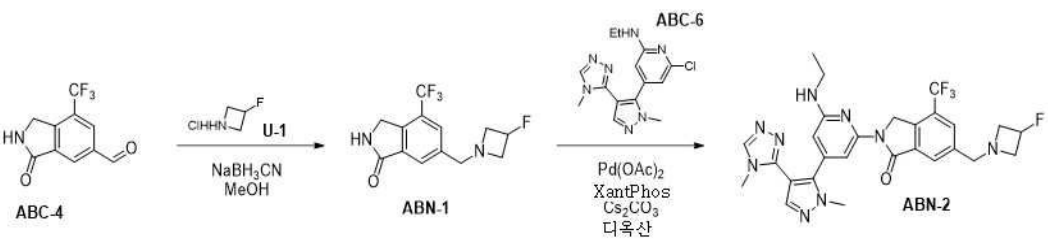
[1317] 1,4-디옥산 (8 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(ABL-3)** (40 mg, 1 당량, 144 mmol) 및 중간체 **(ABC-6)** (69 mg, 1.5 당량, 216 μmol) 및 인산칼륨 (61 mg, 2 당량, 288 μmol)의 교반 혼합물에 $Pd_2(dba)_3$(26 mg, 0.2당량, 28 μmol) 및 XantPhos(34 mg, 0.4당량, 57 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 120℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(20% ACN 최대 30%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 30X100mm 5um; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속:60 mL/분; 구배:10분 동안 16 B 내지 36 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 10.58. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(ABL-4)**(8.1 mg, 14 μmol, 9%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 558.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.49 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.22 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.41 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.32 - 3.28 (m, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 4H), 2.40-2.29 (m, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 4H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.36-1.25 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1318] **예 74: 2-시클로프로필-N-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-6-옥소-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,6-디하이드로피리미딘-4-카르복사미드 (ABM-1)의 합성**

[1319] 

[1320] 피라진(6 mL) 중 중간체**(ABL-2)**(40 mg, 1당량, 144 μmol) 및 중간체**(P-1)**(36 mg, 1당량, 144 mmol)의 교반 혼합물에 EDCI(55 mg, 2당량, 288 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(50% ACN 최대 65%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 30X100mm 5um; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속:60 mL/분; 구배:10분 동안 20 B 내지 45 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 7.53. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(ABM-1)**(9.2 mg, 18 μmol, 12%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 510.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.39 (s, 1H), 7.79 - 7.57 (m, 6H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 4.56 - 4.47 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 4H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 4H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.32-1.23 (m,2H).

[1321] **예 75: 2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-((3-플루오로아제티딘-1-일) 메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ABN-2)의 합성**

[1322] 

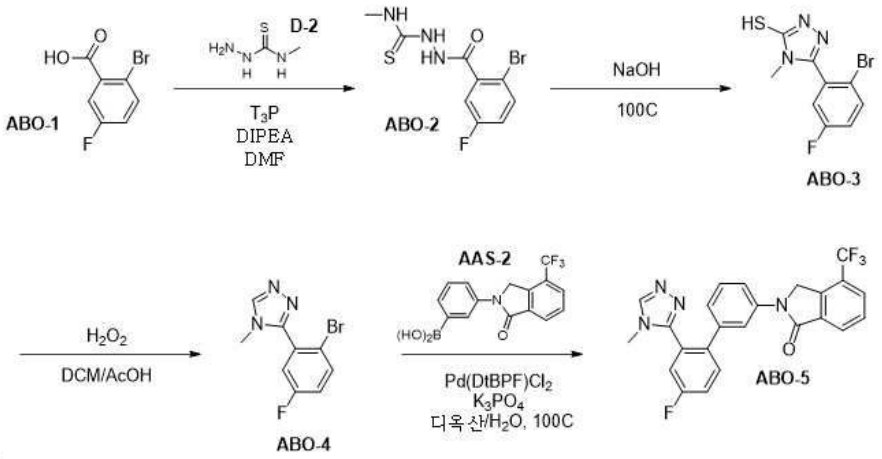
[1323] **단계 1: 6-((3-플루오로아제티딘-1-일)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ABN-1)의 합성**

[1324] MeOH(5 mL) 중 중간체 **(ABC-4)** (100 mg, 1 당량, 436 μmol) 및 3-플루오로아제티딘, HCl **(U-1)** (131 mg, 4 당량, 1.74 mmol)의 교반 용액에 $NaBH_3CN$(137 mg, 5당량, 2.18 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(35% ACN 최대 65%, 8분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ABN-1)**(70 mg, 243 μmol, 56%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 289.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1325] **단계 2: 2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일) 피리딘-2-일)-6-((3-플루오로아제티딘-1-일)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ABN-2)의 합성**

[1326] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 상기 단계 1의 생성물 **(ABN-1)** (30 mg, 1 당량, 104 μmol), 중간체 **(ABC-6)** (33 mg, 1 당량, 104 μmol) 및 인산칼륨 (44 mg, 2 당량, 208 μmol)의 교반 용액에 XantPhos(12 mg, 0.2당량, 21 μmol) 및 $Pd(OAc)_2$(2.3 mg, 0.1당량, 10 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 10mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(2/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30X150mm 5um; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 8% B 내지 32% B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 9.67. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(ABN-2)**(16.5 mg, 29 μmol, 28%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 570.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.31 - 5.19 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.82 - 3.71 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.41 - 3.34 (m, 4H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1327] **예 76: 2-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1-바이페닐]-3-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(ABO-5)의 합성**



[1328]

[1329] **단계 1: 2-(2-브로모-5-플루오로벤조일)-N-메틸하이드라진-1-카르보티오아미드 (ABO-2)의 합성**

[1330] DMF (40 mL) 중 2-브로모-5-플루오로벤조산 **(ABO-1)** (2.19 g, 1 당량, 10.0 mmol) 및 4-메틸-3-티오세미카바지드**(D-2)**(1.05 g, 1당량, 10.0 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(7.75 g, 6당량, 60.0 mmol) 및 T_3P(12.7 g, 4당량, 40.0 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 미정제 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 306.0/308.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1331] **단계 2: 합성 5-(2-브로모-5-플루오로페닐)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-티올 (ABO-3)**

[1332] 상기 단계 1의 생성물**(ABO-2)**의 교반 혼합물에 실온에서 NaOH(수성, 1 M)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에

서 밤새 교반하였다. 잔류물을 HCl(수성, 1 M)로 pH 5까지 중화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(35% ACN 최대 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물 **(ABO-3)**(1 g, 3.48 mmol, 45%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 288.0/290.0 $(M+H)^+$ (ES+).

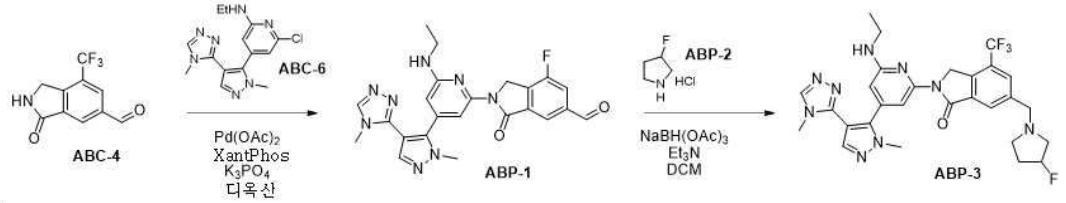
[1333] **단계 3: 합성 3-(2-브로모-5-플루오로페닐)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸 (ABO-4)**

[1334] DCM (4 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ABO-3)** (230 mg, 1 당량, 798 μmol)의 교반 혼합물에 아세트산(96 mg, 2 당량, 1.60 mmol) 및 과산화수소(136 mg, 5당량, 4.00 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 포화 $NaHCO_3$ 용액(수성)으로 pH 9로 염기화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(36% ACN 최대 48%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ABO-4)**(145 mg, 568 μmol, 71%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 256.0/258.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1335] **단계 4: 2-(4'-플루오로-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ABO-5)의 합성**

[1336] 디옥산 (5 ml) 및 물 (1 ml) 중 상기 단계 3의 생성물**(ABO-4)** (232 mg, 1 당량, 906 μmol), 중간체 **(AAS-2)** (291 mg, 1 당량, 906 μmol) 및 인산칼륨 (577 mg, 3 당량, 2.72 mmol)의 교반 혼합물에 Pd(DtBPF)Cl_2(59 mg, 0.1당량, 91 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(10% ACN 최대 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 30*100 mm, 5um; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 35% B 내지 55% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.13)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ABO-5)**(10.8 mg, 24 μmol, 2.6%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 453.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.43 (s, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.80 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.67 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 5.12 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H).

[1337] **예 77: 2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일) 피리딘-2-일)-6-((3-플루오로피롤리딘-1-일) 메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ABP-3)의 합성**

[1338] 

[1339] **단계 1: 2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일) 피리딘-2-일)-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)이소인돌린-5-카르브알데히드 (ABP-1)의 합성**

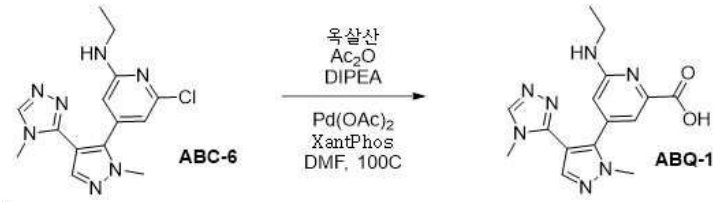
[1340] 디옥산 (10 mL) 중 중간체 **(ABC-4)** (150 mg, 1 당량, 650 μmol), 중간체 **(ABC-6)** (146 mg, 0.7 당량, 450 μmol) 및 인산칼륨 (278 mg, 2 당량, 1.31 mmol)의 교반 용액에 XantPhos(76 mg, 0.2당량, 130 μmol) 및 $Pd(OAc)_2$(15 mg, 0.1당량, 60 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(60% ACN 최대

70%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물 **(ABP-1)**(180 mg, 353 μmol, 53%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 511.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1341] **단계 2: 2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일) 피리딘-2-일)-6-((3-플루오로피롤리딘-1-일) 메틸)-4-(트리플루오로메틸) 이소인돌린-1-온 (ABP-3)의 합성**

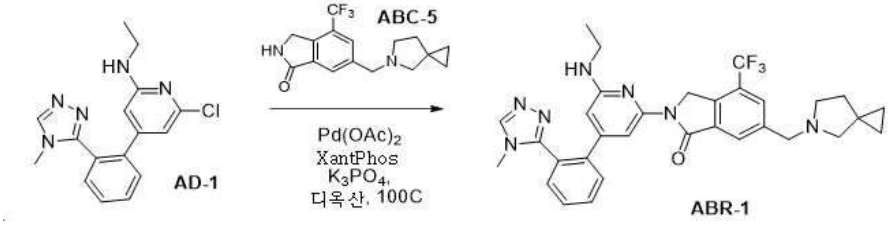
[1342] DCM(2 mL) 중 단계 1의 생성물 **(ABP-1)** (20 mg, 1 당량, 30 μmol) 및 3-플루오로피롤리딘, HCl **(ABP-2)** (20 mg, 4 당량, 150 mmol)의 교반 혼합물에 $NaBH(OAc)_3$(17 mg, 2당량, 70 μmol) 및 Et_3N(12 mg, 3당량, 110 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(20% ACN 최대 30%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 30X150mm 5um; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유속:60 mL/분; 구배:10분 동안 40 B 내지 60 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 6.97. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(ABP-3)**(2.3 mg, 4 μmol, 10%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 584.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.26 - 5.14 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.95 - 3.82 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 2H), 2.85-2.68 (m, 1H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 1H), 2.14-1.95 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1343] **예 78: 6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피콜린산(ABQ-1)의 합성**

[1344] 

[1345] 8 mL 밀봉 튜브에 DMF (2 mL) 중 중간체 **(ABC-6)** (30 mg, 1 당량, 94 μmol), 옥살산(13 mg, 1.5 당량, 141 μmol), DIPEA (18.3 mg, 1.5 당량, 140 μmol) 및 무수 아세트산(14 mg, 1.5당량, 141 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 $Pd(OAc)_2$(2 mg, 0.1당량, 10 μmol) 및 XantPhos(11 mg, 0.2당량, 20 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반한 다음, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire 분취 C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 2% B 내지 20% B 9분; 파장: 254/220 nm; RT: 6.32)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ABQ-1)**(5.2 mg, 16 μmol, 17%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 328.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.50 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

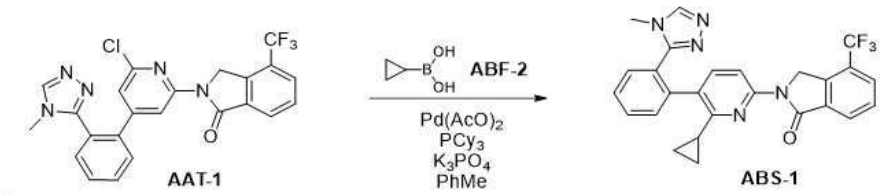
[1346] **예 79: 6-((5-아자스피로 [2.4] 헵탄-5-일)메틸)-2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ABR-1)의 합성**

[1347] 

[1348] 1,4-디옥산 (1.5 mL) 중 중간체 **(AD-1)** (30 mg, 1 당량, 90 μmol), 중간체 **(ABC-5)** (30 mg, 90 μmol, 1당량) 및 인산칼륨(41 mg, 2당량, 190 μmol)의 교반 혼합물에 XantPhos(11 mg, 0.2당량, 20 μmol) 및 $Pd(OAc)_2$(2 mg, 0.1당량, 10 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서

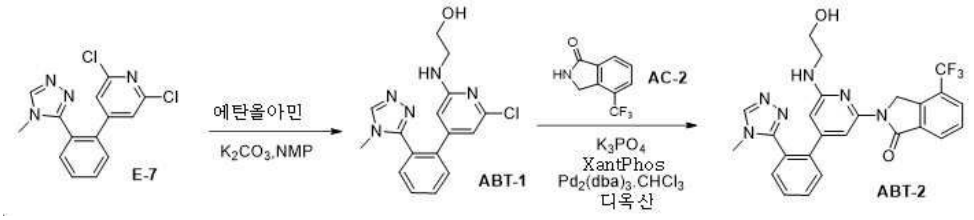
5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 30*100 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 48% B 내지 72% B; 파장: 254/220 nm; RT: 9.67. 이를 통해 표제 화합물 **(ABR-1)**(2.7 mg, 4.6 μmol, 3.6%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 588.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.45 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 7.56 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 2.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.89 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.59 (d, J = 4.6 Hz, 4H).

[1349] **예 80: 2-(6-시클로프로필-5-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ABS-1)의 합성**

[1350] 

[1351] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 40-mL 바이알에, PhMe (8 mL) 중 중간체 **(AAT-1)** (100 mg, 1 당량, 213 μmol), 중간체 **(ABF-2)** (73 mg, 4 당량, 851 μmol) 및 인산칼륨 (136 mg, 3 당량, 639 μmol)을 넣고, 생성된 혼합물을 트리시클로헥실포스판(6 mg, 0.1당량, 21 μmol) 및 $Pd(OAc)_2$(5 mg, 0.1당량, 21 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 생성된 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire 분취 C18 컬럼, 30 X 150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 45% B 내지 75% B; 파장: 254/220 nm; RT: 6.32)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ABS-1)**(37.8 mg, 79 μmol, 36%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 476.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.47 (s, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.85 - 7.60 (m, 5H), 6.91 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.23 - 5.16 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.02 - 1.00 (m, 4H).

[1352] **예 81: 2-(6-((2-하이드록시에틸)아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ABT-2)의 합성**

[1353] 

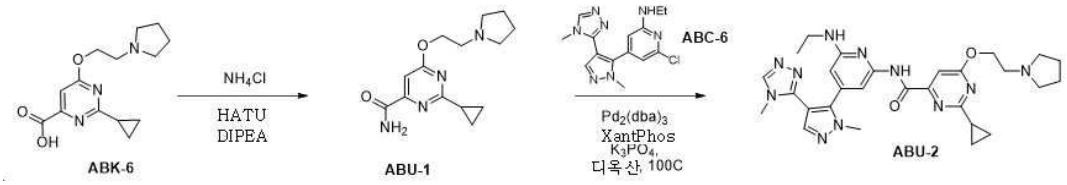
[1354] **단계 1: 2-((6-클로로-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)아미노)에탄-1-올 (ABT-1)의 합성.**

[1355] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 40-mL 바이알에, NMP (1.5 mL) 중 중간체 **(E-7)** (100 mg, 1 당량, 328 μmol), K_2CO_3 (453 mg, 10 당량, 3.28 mmol) 및 에탄올아민(200 mg, 10당량, 3.28 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 넣었다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 생성된 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(30% ACN 최대 40%, 25분); 검출기, UV 254/220 nm로 부제 화합물 **(ABT-1)** (70 mg, 212 μmol, 65%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 330.1/332.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1356] **단계 2: 2-(6-((2-하이드록시에틸)아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ABT-2)의 합성**

[1357] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 40-mL 바이알에, 1,4-디옥산 (8 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ABT-1)** (69 mg, 1 당량, 209 μmol), 중간체 **(AC-2)** (63 mg, 1.5 당량, 314 μmol) 및 인산칼륨 (89 mg, 2 당량, 418 μmol)을 넣고 XantPhos(24 mg, 0.2당량, 42 μmol) 및 $Pd_2(dba)_3$-$CHCl_3$(22 mg, 0.1당량, 21 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 생성된 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 30 X 100 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 23% B 내지 43% B; 파장: 254/220 nm; RT: 9.67)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ABT-2)**(30.7 mg, 62 μmol, 29%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 495.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.46 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.79 - 7.60 (m, 5H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.73 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.46 - 3.43 (m, 5H).

[1358] **예 82: 2-시클로프로필-N-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)피리미딘-4-카르복사미드 (ABU-2)의 합성**

[1359] 

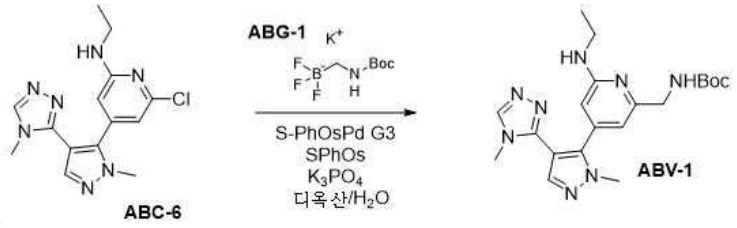
[1360] **단계 1: 2-시클로프로필-6-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)피리미딘-4-카르복사미드(ABU-1)의 합성**

[1361] THF (20 mL) 중 중간체 **(ABK-6)** (100 mg, 1 당량, 361 μmol), HATU (274 mg, 2 당량, 721 μmol) 및 NH_4Cl (96 mg, 5 당량, 1.80 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(466 mg, 10당량, 3.61 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ABU-1)**(75 mg, 253 μmol, 75%)을 갈색/황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 277.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1362] **단계 2: 2-시클로프로필-N-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)피리미딘-4-카르복사미드 (ABU-2)의 합성**

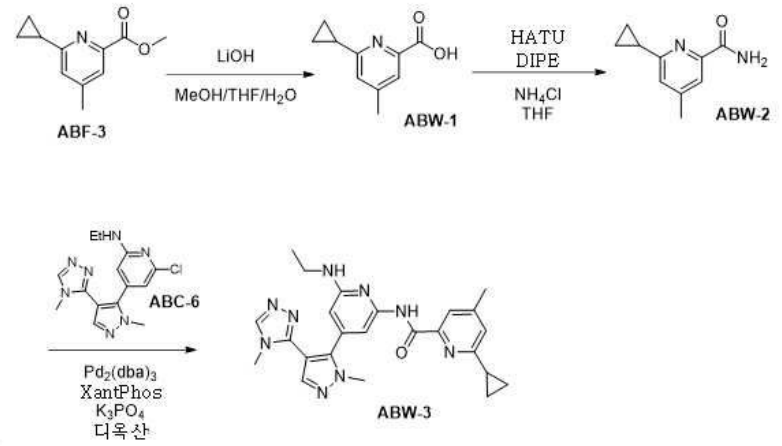
[1363] 디옥산 (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ABU-1)** (70 mg, 1 당량, 253 μmol) 및 중간체 **(ABC-6)** (97 mg, 1.2 당량, 304 μmol) 및 인산칼륨 (161 mg, 760 μmol, 3당량)의 교반 혼합물에 $Pd_2(dba)_3$(46 mg, 0.2당량, 51 μmol) 및 XantPhos(59 mg, 0.4당량, 101 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(0% ACN 최대 70%, 40분) 검출기, UV 254/220 nm. 반응물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 33% B 내지 42% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.2)로 정제하여 표제 화합물 **(ABU-2)**(21.2 mg, 38 μmol, 15%)을 연황색 고형분으로서 수득하였다, *m/z* 558.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.49 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.22 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.95 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.69 - 2.68 (m, 4H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 1.89 - 1.84 (m, 4H), 1.28 - 1.10 (m, 7H).

[1364] **예 83: 삼차-부틸 ((6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일) 피리딘-2-일)메틸)카바메이트(중간체 ABV-1)의 합성**

[1365] 

[1366] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 40-mL 바이알에, 1,4-디옥산 (3.33 mL) 및 물 (0.66 mL) 중 중간체 **(ABC-6)** (30 mg, 1 당량, 94 μmol), 중간체 **(ABG-1)** (90 mg, 4 당량, 378 μmol) 및 인산칼륨 (40 mg, 2 당량, 189 μmol)을 넣었다. S-PHOSPDG3(8 mg, 0.1당량, 9 μmol) 및 SPhO(8 mg, 0.2당량, 19 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 25% B 내지 50% B; 파장: 254/220 nm; RT: 6.27)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ABV-1)**(5.1 mg, 12 μmol, 12%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 413.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.46 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1367] **예 84: 6-시클로프로필-N-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-4-메틸피콜린아미드(ABW-3)의 합성**



[1368]

[1369] **단계 1: 6-시클로프로필-4-메틸피콜린산(ABW-1)의 합성**

[1370] THF (2 mL), MeOH (2 mL) 및 물 (1 mL) 중 중간체 **(ABF-3)** (200 mg, 1 당량, 1.04 mmol)의 교반 용액에 LiOH(125 mg, 5당량, 5.20 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 용액을 HCl(수성, 1M)로 pH 3까지 산성화시켰다. 여과에 의해 고형분을 수집하여 부제 화합물**(ABW-1)**(180 mg, 1.02 mmol, 97%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 178.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1371] **단계 2: 6-시클로프로필-4-메틸피콜린아미드(ABW-2)의 합성**

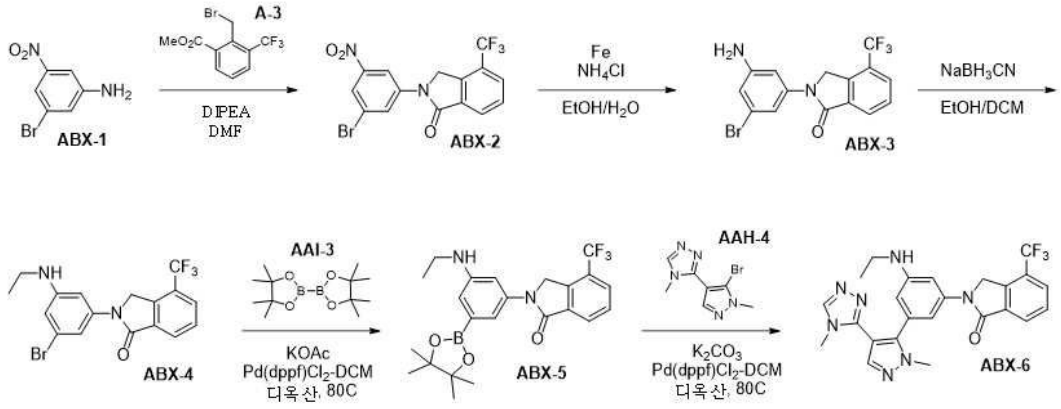
[1372] THF (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ABW-1)** (110 mg, 1 당량, 620 μmol) 및 NH_4Cl (166 mg, 5 당량, 3.10 mmol)의 교반 용액에 HATU(708 mg, 3당량, 1.86 mmol) 및 DIPEA(802 mg, 10당량, 6.20 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(1/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 이를 통해 부제 화합물**(ABW-2)**(80 mg, 454 μmol, 73%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 177.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1373] **단계 3: 6-시클로프로필-N-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-피라졸-3-일]-피리딘**

-2-일]-4-메틸피리딘-2-카르복사미드 (ABW-3)의 합성

[1374] 1,4-디옥산 (8 mL) 중 상기 단계 2의 생성물(ABW-2) (32 mg, 1 당량, 180 μmol), 중간체 (ABC-6) (58 mg, 1 당량, 180 μmol) 및 인산칼륨 (77 mg, 2 당량, 360 μmol)의 교반 용액에 XantPhos(21 mg, 0.2당량, 36 μmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(17 mg, 0.1당량, 18 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150mm 5um; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 42% B 내지 67% B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 6.92. 생성물 함유 분획을 합치고 진공에서 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물(ABW-3)(19.9 mg, 43 μmol, 23%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 458.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.49 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.18 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.32 - 3.29 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 - 1.04 (m, 4H).

[1375] **예 85: 2-[3-(에틸아미노)-5- [2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일) 피라졸-3-일] 페닐]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온 (ABX-6)의 합성**



[1376]

[1377] **단계 1: 2-(3-브로모-5-니트로페닐)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ABX-2)의 합성.**

[1378] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, DMF (50 mL) 중 3-브로모-5-니트로아닐린(ABX-1)(2.17 g, 1당량, 10.0 mmol)을 넣은 다음, 중간체(A-3)(5.94 g, 2당량, 20.0 mmol) 및 DIPEA(12.9 g, 10당량, 100.0 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 80℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(65% ACN 최대 80%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물(ABX-2)(2 g, 4.99 mmol, 50%)을 황색 고형분으로서 수득하였다.*m/z* 401.1/403.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1379] **단계 2: 2-(3-아미노-5-브로모페닐)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ABX-3)의 합성**

[1380] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, EtOH (80 mL) 및 물 (20 mL) 중 상기 단계 1의 생성물(ABX-2) (2.00 g, 1 당량, 4.99 mmol)을 실온에서 둔 다음, 철 분말(1.39 g, 5당량, 24.9 mmol) 및 NH_4Cl(2.67 g, 10당량, 49.9 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(5/1)를 갖는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 상에 적용하였다. 이를 통해 (1.5 g, 4.05 mmol, 81%)의 부제 화합물(ABX-3)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 371.2/373.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1381] **단계 3: 2-(3-브로모-5-(에틸아미노)페닐)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ABX-4)**

[1382] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, DCM (30 mL) 중 상기 단계 2의 생성물(ABX-3) (1.30 g, 1 당량, 3.50 mmol) 및

아세트알데히드(123 mg, 0.8당량, 2.80 mmol)를 넣었다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, $NaBH(OAc)_3$(123 mg, 0.8당량, 2.80 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 이를 통해 부제 화합물**(ABX-4)**(800 mg, 2.01 mmol, 57%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 399.2/401.2 $(M+H)^+$ (ES+).

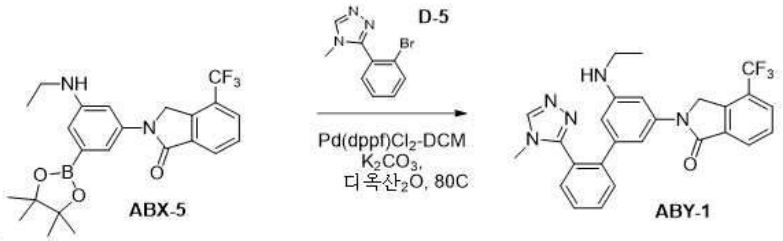
[1383] **단계 4: 2-(3-(에틸아미노)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 페닐)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ABX-5)의 합성**

[1384] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 1,4-디옥산 (20 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(ABX-4)** (3.00 g, 1 당량, 8.39 mmol), 비스(피나콜라토)디보론**(AAI-3)**(1.02 g, 2당량, 4.00 mmol), 및 아세트산칼륨(590 mg, 3당량, 6.01 mmol)을 실온에서 넣었다. $Pd(dppf)Cl_2$.DCM(147 mg, 0.1당량, 200 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하고, 생성된 용액을 질소 분위기 하에 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(22% ACN 최대 45%, 8분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ABX-5)**(550 mg, 1.23 mmol, 16%)을 갈색/황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 447.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1385] **단계 5: 2-(3-(에틸아미노)-5-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일) 페닐)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ABX-6)**

[1386] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 1,4-디옥산 (4 mL) 및 물 (1 mL) 중 단계 4의 생성물 **(ABX-5)** (100 mg, 1 당량, 224 μmol), 중간체 **(AAH-4)** (54 mg, 1 당량, 224 μmol) 및 K_2CO_3 (93 mg, 3 당량, 672 μmol)을 넣은 다음, $Pd(dppf)Cl_2$.DCM(18 mg, 0.1당량, 22 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 19X150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 24 B 내지 49 B; 검출기, UV 210/254 nm; RT: 8.9. 이를 통해 표제 화합물**(ABX-6)**(34.6 mg, 72 μmol, 32%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 482.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.45 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.23 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 2.1, 1.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1387] **예 86: 2-[5-(에틸아미노)-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1-바이페닐]-3-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(ABY-1)의 합성**

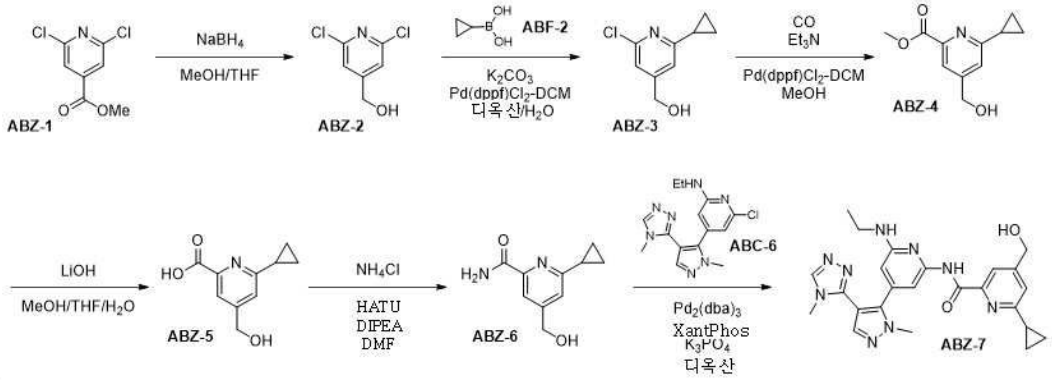


[1388]

[1389] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 1,4-디옥산 (4 mL) 및 물 (1 mL) 중 중간체 **(ABX-5)** (80 mg, 179 μmol, 1당량), 중간체 **(D-5)** (43 mg, 1 당량, 179 μmol) 및 K_2CO_3 (74 mg, 3 당량, 538 μmol)을 넣은 다음, $Pd(dppf)Cl_2$.DCM(15 mg, 0.1당량, 18 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 80℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 30X150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%

NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 48 B 내지 66 B; 검출기, UV 210/254 nm; RT: 6.05. 이를 통해 1.1(20.3 mg, 42 μmol, 24%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 478.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.82 - 7.68 (m, 3H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.20 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1390] **예 87: 6-시클로프로필-N-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-4-(하이드록시메틸)피콜린아미드(ABZ-7)의 합성**

[1391] 

[1392] **단계 1: (2,6-디클로로피리딘-4-일)메탄올(ABZ-2)의 합성**

[1393] MeOH (100 mL) 및 THF (20 mL)의 혼합물 중 메틸 2,6-디클로로피리딘-4-카르복실레이트 **(ABZ-1)** (8.20 g, 1 당량, 39.8 mmol)의 교반 용액에 $NaBH_4$(7.53 g, 199 mmol, 5당량)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 0℃에서 포화 NH_4Cl 용액(수성)(60 mL)을 첨가하여 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 500 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 500 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ABZ-2)**(7 g, 39.5 mmol, 99%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 178.0/180.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1394] **단계 2: (2-클로로-6-시클로프로필피리딘-4-일)메탄올(ABZ-3)의 합성**

[1395] 디옥산 (20 mL) 및 물 (1 mL)의 혼합물 중 상기 단계 1의 생성물**(ABZ-2)** (3.56 g, 1 당량, 20.0 mmol), 시클로프로필보론산 **(ABF-2)** (1.89 g, 1.1 당량, 22.0 mmol) 및 K_2CO_3 (8.29 g, 3 당량, 60.0 mmol)의 교반 용액에 Pd(dppf)Cl_2.DCM(1.46 g, 0.1당량, 2.00 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 90℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(5/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(ABZ-3)**(2.1 g, 11.5 mmol, 57%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 184.0/186.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1396] **단계 3: 메틸 6-시클로프로필-4-(하이드록시메틸)피콜리네이트(ABZ-4)의 합성**

[1397] MeOH (40 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ABZ-3)** (2.10 g, 1 당량, 11.4 mmol) 및 Et_3N (3.47 g, 3 당량, 34.3 mmol)의 교반 용액에 Pd(dppf)Cl_2.DCM(418 mg, 0.05당량, 572 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 일산화탄소 분위기 하에 70℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(2/1)를 갖는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(ABZ-4)**(1.82 g, 8.79 mmol, 77%)을 연황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 208.0 $(M+H)_+$ (ES+).

[1398] **단계 4: 6-시클로프로필-4-(하이드록시메틸)피콜린산(ABZ-5)의 합성**

[1399] THF (2 mL), MeOH (2 mL) 및 물 (1 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(ABZ-4)** (200 mg, 1 당량, 965 μmol)의 교반 용액에 LiOH(116 mg, 5당량, 4.83 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석하고 HCl(수성, 1M)로 pH 3까지 산성화시켰다. 여과에 의해 고형분을 수집하여 부제 화합물**(ABZ-5)**(180 mg, 932 μmol, 97%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 194.1

$(M+H)^+$ (ES+).

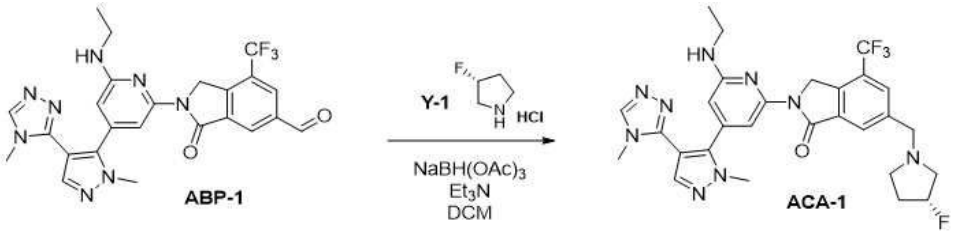
[1400] **단계 5: 6-시클로프로필-4-(하이드록시메틸)피콜린아미드(ABZ-6)의 합성**

[1401] THF (5 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(ABZ-5)** (160 mg, 1 당량, 820 μmol) 및 NH_4Cl (222 mg, 5 당량, 4.14 mmol)의 교반 용액에 HATU(945 mg, 3당량, 2.48 mmol) 및 DIPEA(1.00 g, 10당량, 8.28 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(40% ACN 최대 80%, 8분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ABZ-6)**(120 mg, 625 μmol, 75%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 193.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1402] **단계 6: 6-시클로프로필-N-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일) 피리딘-2-일)-4-(하이드록시메틸)피콜린아미드 (ABZ-7)의 합성**

[1403] 1,4-디옥산 (4 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(ABZ-6)** (48 mg, 1 당량, 250 μmol), 중간체 **(ABC-6)** (79 mg, 1 당량, 250 μmol) 및 인산칼륨 (159 mg, 3 당량, 749 μmol)의 교반에 XantPhos(29 mg, 0.2당량, 50 μmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(23 mg, 0.1당량, 25 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 20mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(1/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150mm 5um; 이동상 A: 물(10% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 29% B 내지 54% B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 6.6. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(ABZ-7)**(17.6 mg, 37 μmol, 14.88%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 474.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.49 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 6.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.31-3.19 (m, 2H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.16-1.06 (m, 4H).

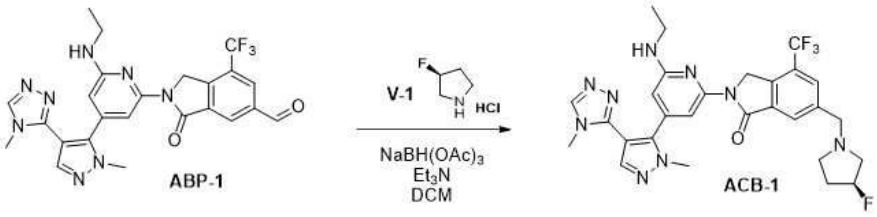
[1404] **예 88: (R)-2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2, 4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일) 피리딘-2-일)-6-((3-플루오로피롤리딘-1-일) 메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ACA-1)의 합성**



[1405]

[1406] DCM(5 mL) 중 중간체 **(ABP-1)** (30 mg, 1 당량, 50 μmol) 및 (3R)-3-플루오로피롤리딘, HCl **(Y-1)** (21 mg, 4 당량, 230 μmol)의 교반 용액에 Et_3N(18 mg, 3당량, 170 μmol) 및 $NaBH(OAc)_3$(25 mg, 2당량, 110 μmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 30X150mm 5um; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속:60 mL/분; 구배:8분 동안 43 B 내지 68 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 6.53. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(ACA-1)**(5.2 mg, 8.9 μmol, 15%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 584.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.31-5.09 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.50 - 3.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 2H), 2.84-2.68 (m, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.33-2.16 (m, 1H), 2.14-1.96 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

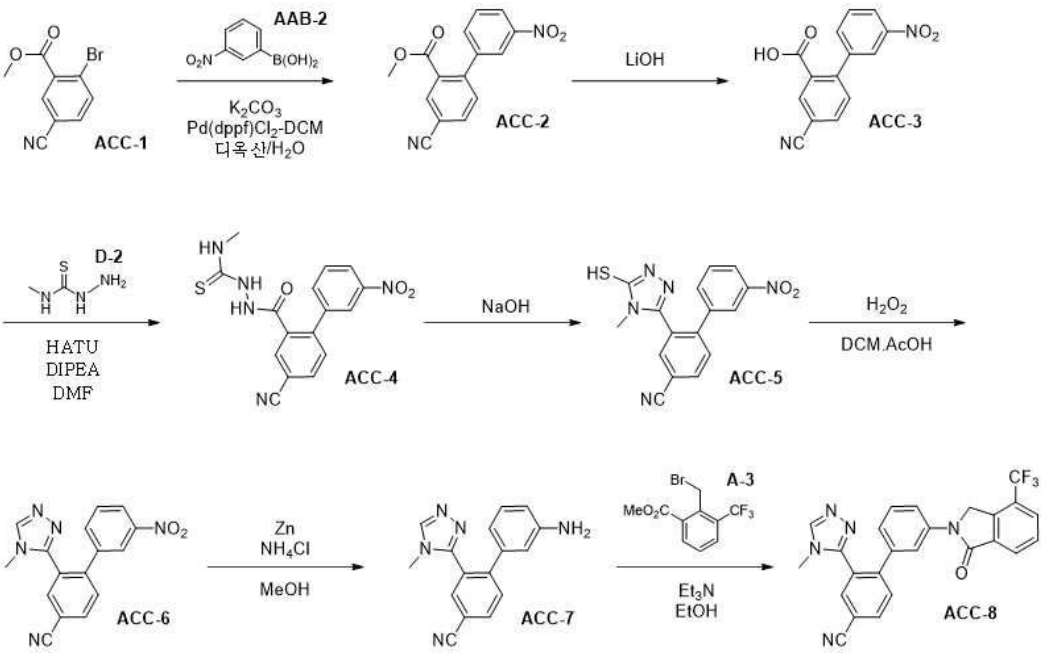
[1407] **예 89: (S)-2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2, 4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일) 피리딘-2-일)-6-((3-플루오로피롤리딘-1-일) 메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ACB-1)의 합성**



[1408]

[1409] DCM(5 mL) 중 중간체 **(ABP-1)** (30 mg, 1 당량, 50 μmol) 및 (S)-3-플루오로피롤리딘, HCl **(V-1)** (21 mg, 4 당량, 230 μmol)의 교반 용액에 Et_3N(18 mg, 3당량, 170 μmol) 및 $NaBH(OAc)_3$(25 mg, 2당량, 110 μmol)을 실온에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시키고, 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 30X150mm 5um; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속:60 mL/분; 구배:10분 동안 37 B 내지 54 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 8.2. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(ACB-1)**(8.2 mg, 14 μmol, 23%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 584.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.31 - 5.24 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 2H), 2.92 - 2.76 (m, 1H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.35 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 1.95 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1410] **예 90: 2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3'-(1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴(ACC-8)의 합성**



[1411]

[1412] **단계 1: 메틸 4-시아노-3'-니트로-[1,1'-바이페닐]-2-카르복실레이트(ACC-2)의 합성**

[1413] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 1,4-디옥산 (40 mL) 중 메틸 2-브로모-5-시아노벤조에이트 **(ACC-1)** (3.00 g, 10.5 mmol, 1당량), 중간체 **(AAB-2)** (2.09 g, 12.5 mmol, 1.2당량) 및 인산칼륨 (2.89 g, 20.9 mmol, 2당량)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 질소 분위기 하에 실온에서 $Pd(dppf)Cl_2$.DCM(760 mg, 0.1 당량, 1.05 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 석유 에테르/EtOAc(4/1)로 정제하여 부제 화합물**(ACC-2)**(2.2 g, 7.79 mmol, 75%)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z*

283.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1414] **단계 2: 4-시아노-3'-니트로-[1,1'-바이페닐]-2-카르복실산(ACC-3)의 합성**

[1415] 20 mL 밀봉 튜브에, THF (8 mL) 및 물 (2 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ACC-2)** (846 mg, 1당량, 3.00 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 실온에서 3분에 걸쳐 LiOH(215 mg, 3당량, 8.99 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 용액을 HCl(수성, 1 M)로 pH 3까지 산성화시켰다. 여과에 의해 고형분을 수집하여 부제 화합물**(ACC-3)**(650 mg, 2.42 mmol, 81%)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 269.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1416] **단계 3: 2-(4-시아노-3'-니트로-[1,1'-바이페닐]-2-카르보닐)-N-메틸하이드라진-1-카르보티오아미드 (ACC-4)**

[1417] 20 mL 밀봉 튜브에, DMF (10 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ACC-3)** (600 mg, 1 당량, 2.24 mmol), 1-아미노-3-메틸티오우레아 **(D-2)** (705 mg, 3 당량, 6.71 mmol) 및 DIPEA (867 mg, 6.71 mmol, 3당량)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 HATU(851 mg, 1당량, 2.24 mmol)를 0℃에서 3분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(30% ACN 최대 70%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ACC-4)**(450 mg, 1.27 mmol, 57%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 356.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1418] **단계 4: 2-(5-메르캅토-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3'-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴 (ACC-5)**

[1419] DMF (8mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(ACC-4)** (430 mg, 1 당량, 1.21 mmol)의 교반 용액에 NaOH(수성, 1M)(15 mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(30% ACN 최대 50%, 7분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물 **(ACC-5)**(120 mg, 356 μmol, 29%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 338.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1420] **단계 5: 2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3'-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴 (ACC-6)**

[1421] DCM (5 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(ACC-5)** (100 mg, 1 당량, 296 μmol)의 교반 용액에 아세트산(53 mg, 3당량, 888 μmol) 및 과산화수소 용액(168 mg, 30% Wt, 5당량, 1.48 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 용액을 포화 $NaHCO_3$ 용액(수성)으로 pH 8로 염기화시켰다. 생성된 혼합물을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ACC-6)**(85 mg, 278 μmol, 94%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 306.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1422] **단계 6: 3'-아미노-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴 (ACC-7)**

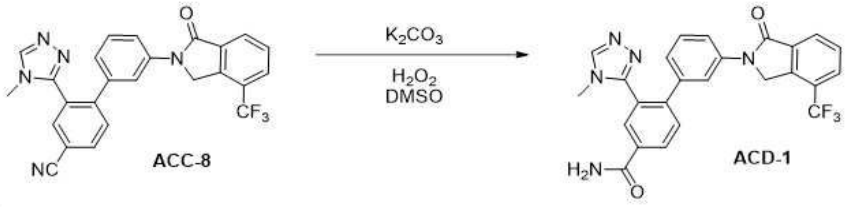
[1423] 20 mL 밀봉 튜브에 MeOH (5 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(ACC-6)** (80 mg, 1 당량, 262 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 Pd/C 39(3 mg, 10% Wt, 0.1당량, 26 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 MeOH(3 x 2 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(ACC-7)**(50 mg, 182 μmol, 69%)을 무색 오일로서 수득하였다. *m/z* 276.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1424] **단계 7: 2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3'-(1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴 (ACC-8)**

[1425] 8 mL 밀봉 튜브에, EtOH (2 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(ACC-7)** (20 mg, 1 당량, 73 μmol) 및 중간체 **(A-3)** (24 mg, 1.1 당량, 80 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 Et_3N(30 uL, 3당량, 219 μmol)을 실온에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(10% ACN 최대 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분

획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 34% B 내지 48% B; 파장: 254/220 nm; RT: 9.8)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ACC-8)**(2.0 mg, 4.3 μmol, 6%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 460.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.44 (s, 1H), 8.14 - 7.91 (m, 6H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.24 (s, 3H).

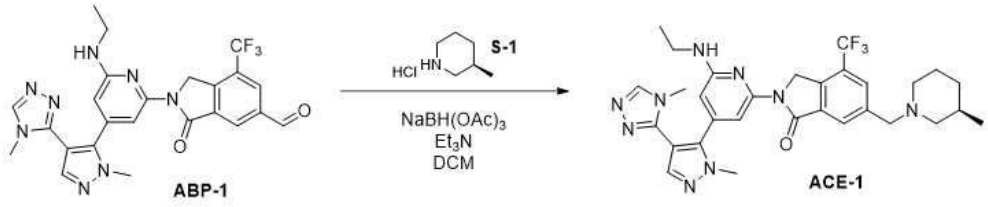
[1426] **예 91: 2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3'-(1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복사미드(ACD-1)의 합성**



[1427]

[1428] DMSO (1 mL) 중 화합물 **(ACC-8)** (10 mg, 1 당량, 22 μmol) 및 K_2CO_3 (9 mg, 3 당량, 66 μmol)의 교반 혼합물에 과산화수소(0.3 mL, 30% Wt)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후, 0℃에서 티오황산나트륨 수용액(2 mL)으로 급냉시켰다. 혼합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 25% B 내지 45% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.5)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ACD-1)**(6 mg, 13 μmol, 58%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 478.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.43 (s, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 2H), 8.11 - 8.01 (m, 4H), 7.84 - 7.70 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.10 (s, 3H).

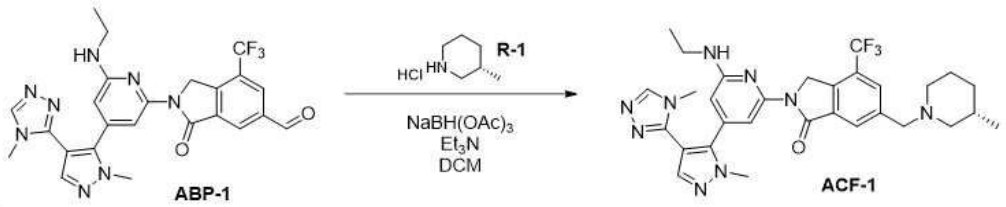
[1429] **예 92: (R)-2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2, 4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-((3-메틸피페리딘-1-일)메틸)-4-(트리플루오로메틸) 이소인돌린-1-온 (ACE-1)의 합성**



[1430]

[1431] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 40-mL 바이알에, DCM (4 mL) 중 중간체 **(ABP-1)** (50 mg, 1 당량, 98 μmol), (R)-3-메틸피페리딘, HCl (53 mg, 4 당량, 392 μmol) 및 Et_3N (30 mg, 3 당량, 294 μmol)을 실온에서 넣었다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 실온에서 $NaBH(OAc)_3$(42 mg, 2당량, 196 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 00 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 58% B 내지 83% B; 파장: 254/210 nm; RT: 7.08)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ACE-1)**(18.8 mg, 31 μmol, 32%)을 백색 액체로서 수득하였다. *m/z* 594.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.29 -3.24 (m, 2H), 2.74 - 2.70 (m, 2H), 1.96 - 1.91 (m, 1H), 1.71 - 1.40 (m, 5H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.90 - 0.81 (m, 4H).

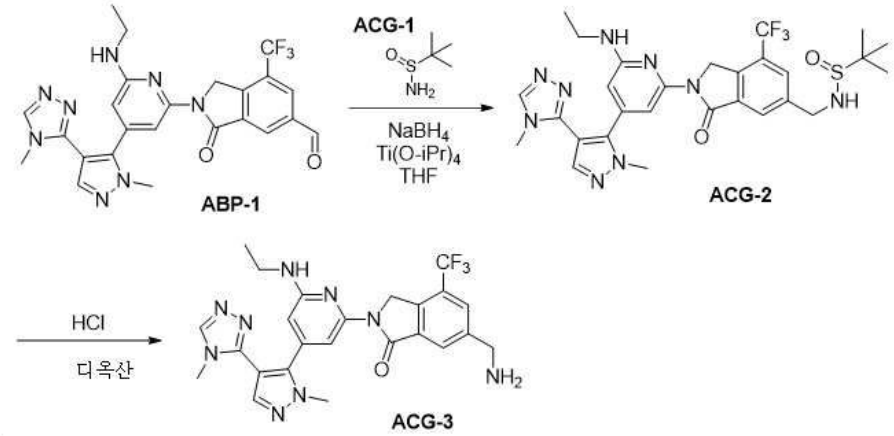
[1432] **예 93: (S)-2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2, 4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-((3-메틸피페리딘-1-일)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ACF-1)의 합성**



[1433]

[1434] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 40-mL 바이알에, DCM(4 mL) 중 중간체**(ABP-1)**(50 mg, 98 μmol, 1.0 당량), (S)-3-메티플라페리딘, HCl**(R-1)**(53 mg, 4당량, 392 μmol) 및 Et_3N(30 mg, 3당량, 294 μmol)을 실온에서 넣었다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 실온에서 $NaBH(OAc)_3$(42 mg, 2당량, 196 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 50% B 내지 70% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.83)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ACF-1)**(18.8 mg, 32 μmol, 32%)을 백색 액체로서 수득하였다. *m/z* 594.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 2.87 - 2.81 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.82 - 1.55 (m, 5H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.99 - 0.77 (m, 4H).

[1435] **예 94: 6-(아미노메틸)-2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일) 피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ACG-3)의 합성**



[1436]

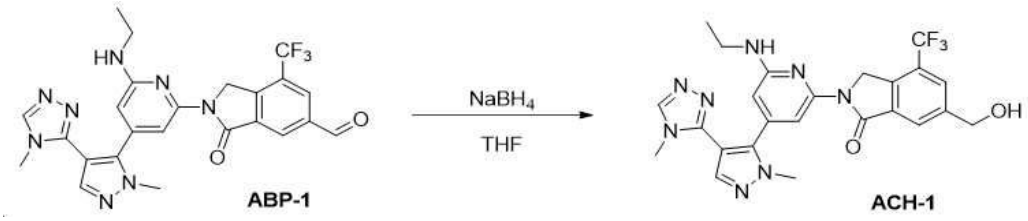
[1437] **단계 1: N-((2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)이소인돌린-5-일)메틸)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(ACG-2)의 합성**

[1438] THF(2 mL) 중 중간체**(ABP-1)**(50 mg, 1당량, 98 μmol) 및 삼차-부탄설핀아미드**(ACG-1)**(36 mg, 3당량, 294 μmol)의 교반 혼합물에 $Ti(OiPr)_4$ (139 mg, 5 당량, 490 μmol) 및 $NaBH_4$ (11 mg, 3 당량, 294 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 생성된 혼합물을 물로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 물(3 x 20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)의 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ACG-2)**(50 mg, 81 μmol, 83%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 616.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1439] **단계 2: 6-(아미노메틸)-2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ACG-3)**

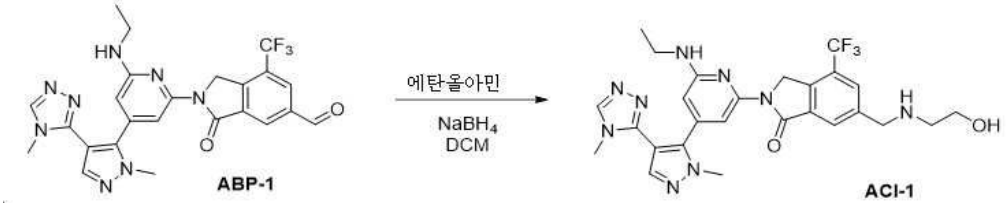
[1440] 실온에서 1,4-디옥산 중 상기 단계 1의 생성물(**ACG-2**)(50 mg, 1당량, 81 μmol) 및 1,4-디옥산 중 HCl(1 mL, 4 M)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 물(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 30% B 내지 43% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.72)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물(**ACG-3**)(21 mg, 41 μmol, 51%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 512.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (s, 1H), 8.03 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 5H), 3.48 (s, 3H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1441] **예 95: 2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ACH-1)의 합성**

[1442] 

[1443] THF (5 ml) 중 중간체 (**ABP-1**) (40 mg, 1 당량, 78 μmol)의 교반 혼합물에 $NaBH_4$(6 mg, 2당량, 156 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(3 x 30 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 40% B 내지 60% B, 60% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.83)로 표제 화합물 (**ACH-1**)(20 mg, 39 μmol, 5%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 513.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (s, 1H), 7.98 (d, J = 18.3 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.57 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

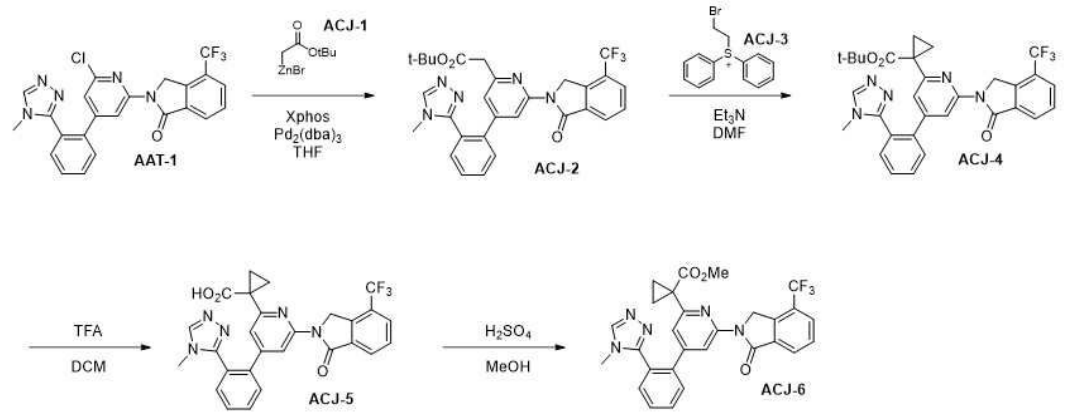
[1444] **예 96: 2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-(((2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACI-1)의 합성**

[1445] 

[1446] DCM (5 mL) 중 중간체 (**ABP-1**) (20 mg, 1 당량, 39 μmol) 및 에탄올아민(12 mg, 5당량, 195 μmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(3 mg, 2당량, 78 μmol)를 0℃에서 0.5시간에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서 MeOH(2 mL)로 급냉시키고, 생성된 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(5/1)로 TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 17% B 내지 42% B; 파장: 254/220 nm로 표제 화합물 (**ACI-1**)(19.7 mg, 35 μmol, 87%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 556.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (s, 1H), 8.01 (d, J=15.6 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.2 Hz, 1H),

6.91 (t, J=5.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.49 (t, J=5.4 Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 5H), 3.52-3.47 (m, 5H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.57 (t, J=5.8 Hz, 2H), 1.17 (t, J=7.1 Hz, 3H).

[1447] **예 97: 메틸 1-(4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-(1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)피리딘-2-일)시클로프로판-1-카르복실레이트(ACJ-6)의 합성**

[1448] 

[1449] **단계 1: 삼차-부틸 2-(4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-(1-옥소-4-(트리플루오로메 틸)이소인돌린-2-일)피리딘-2-일)아세테이트(ACJ-2)의 합성**

[1450] THF (5 mL) 중 중간체 **(AAT-1)** (50 mg, 106 μmol, 1당량)의 교반 용액에 XPhos(10. mg, 0.2당량, 21 μmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(9.74 mg, 0.1당량, 11 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 10분 동안 교반하였다. 삼차-부틸 2-(브로모진시오)아세테이트**(ACJ-1)**(139 mg, 5당량, 530 μmol)를 질소 분위기 하에 60℃에서 시스템에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)의 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ACJ-2)**(52 mg, 94 μmol, 80%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 550.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1451] **단계 2: 삼차-부틸 1-(4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-(1-옥소-4-(트리플루오로메 틸)이소인돌린-2-일)피리딘-2-일)시클로프로판-1-카르복실레이트(ACJ-4)의 합성**

[1452] DMF (12 mL) 중 상기 단계 1의 생성물 **(ACJ-2)** (60 mg, 1 당량, 109 μmol) 및 (2-브로모에틸) 디페닐설파늄 트리플레이트**(ACJ-3)**(145 mg, 3당량, 327 μmol) 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, Et_3N(55 mg, 5당량, 545 μmol)을 실온에서 시스템에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 얼음물(3 mL)을 0℃로 첨가하여 반응물을 급냉시키고, 생성된 혼합물을 EtOH(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)의 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ACJ-4)**(40 mg, 69 μmol, 57%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 576.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1453] **단계 3: 1-(4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-(1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)피리딘-2-일)시클로프로판-1-카르복실산 (ACJ-5)**

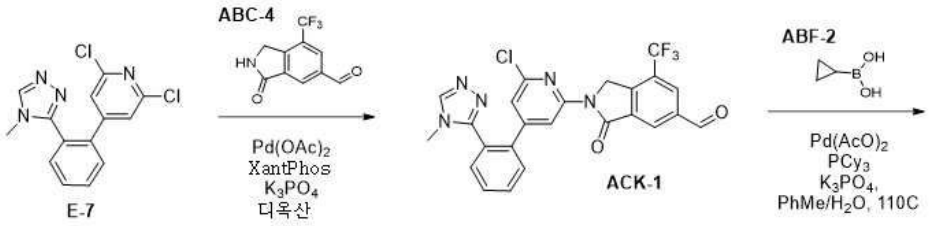
[1454] DCM (3 mL) 및 TFA (1 mL) 중 상기 단계 2의 생성물 **(ACJ-4)** (30 mg, 1 당량, 52 μmol) 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 520.2 $(M+H)^+$ (ES+).

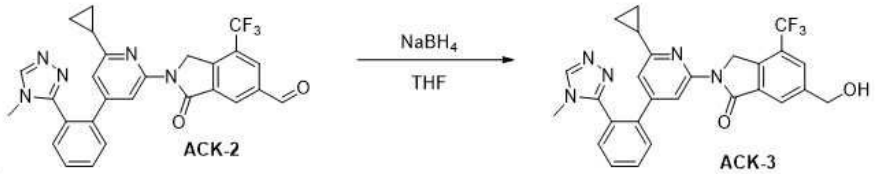
[1455] **단계 4: 메틸 1-(4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-(1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)피리딘-2-일)시클로프로판-1-카르복실레이트 (ACJ-6)**

[1456] 10 mL 바이알에 상기 단계 3의 생성물**(ACJ-5)**(10 mg, 1당량, 19 μmol) 및 MeOH(3 mL)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 황산(0.2 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 그런 다음, 얼음물(2 mL)을 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼

합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30*150 mm 5um; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 2% B 내지 23% B 7분; 파장: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ACJ-6)**(0.8 mg, 1.50 μmol, 7.4%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 534.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 17.0, 7.6 Hz, 2H), 7.85 - 7.74 (m, 2H), 7.72 - 7.57 (m, 3H), 7.02 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.53 (q, J = 4.0, 3.5 Hz, 2H), 1.40 (q, J = 4.6, 4.1 Hz, 2H).

[1457] **예 98: 2-(6-시클로프로필-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACK-3)의 합성**





[1458]

[1459] **단계 1: 2-(6-클로로-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)이소인돌린-5-카르브알데히드(ACK-1)의 합성**

[1460] 디옥산(4 mL) 중 2,6-디클로로-4-[2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일) 페닐] 피리딘 **(E-7)** (100 mg, 1 당량, 328 μmol), 중간체 **(ABC-4)** (68 mg, 0.9 당량, 295 μmol) 및 인산칼륨 (209 mg, 3 당량, 984 μmol)의 교반 혼합물에 XantPhos(19 mg, 0.1당량, 33 μmol) 및 $Pd(OAc)_2$(7 mg, 0.1당량, 33 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시키고, 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC에 의해 정제하여 부제 화합물**(ACK-1)**(60 mg, 120 μmol, 37%)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 498.1 $(M+H)^+$ (ES+).

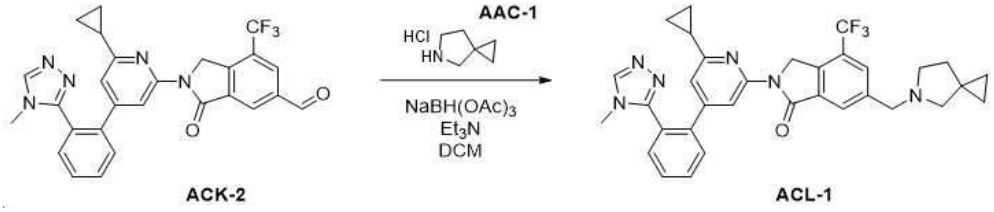
[1461] **단계 2: 2-(6-시클로프로필-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)이소인돌린-5-카르브알데히드 (ACK-2)**

[1462] 톨루엔(3 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ACK-1)** (150 mg, 1 당량, 301 μmol), 중간체 **(ABF-2)** (52 mg, 2 당량, 602 μmol) 및 인산칼륨 (192 mg, 3 당량, 904 μmol)의 교반 혼합물에 트리시클로헥실포스핀(8 mg, 0.1당량, 30 μmol) 및 $Pd(AcO)_2$(7 mg, 0.1당량, 30 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 침전된 고형분을 여과에 의해 수집하고 EtOAc(3 x 5 mL)로 세척하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)의 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ACK-2)**(80 mg, 159 μmol, 53%)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 504.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1463] **단계 3: 2-(6-시클로프로필-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ACK-3)**

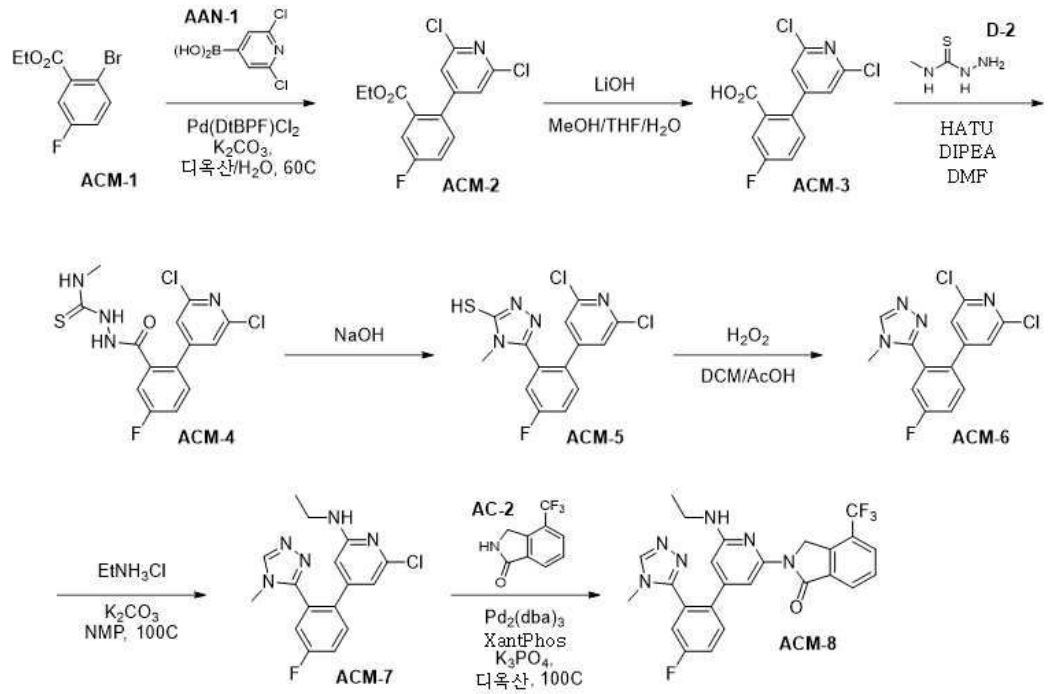
[1464] THF (5 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ACK-2)** (30 mg, 1 당량, 60 μmol)의 교반 용액에 $NaBH_4$(4.51 mg, 2당량, 119 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 얼음물(2 mL)을 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 40% B 내지 60% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.83)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ACK-3)**(2.9 mg, 5.74 μmol, 10%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 506.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s, 1H), 8.06 - 7.93 (m, 3H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 3H), 6.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.71 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.02 - 0.95 (m, 2H), 0.95 - 0.88 (m, 2H).

[1465] **예 99: 6-((5-아자스피로 [2.4] 헵탄-5-일)메틸)-2-(6-시클로프로필-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ACL-1)의 합성**

[1466] 

[1467] DCM(5 mL) 중 중간체**(ACK-2)**(30 mg, 1당량, 60 μmol) 및 5-아자스피로[2.4] 헵탄**(AAC-1)**(9 mg, 1.5당량, 90 μmol)의 교반 혼합물에 Et_3N(18 mg, 3당량, 180 μmol) 및 $NaBH(OAc)_3$(63 mg, 5당량, 300 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH4HCO3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 62% B 내지 82% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.66)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ACL-1)**(2.9 mg, 4.96 μmol, 8%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 585.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 3H), 6.82 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.01 - 0.95 (m, 2H), 0.95 - 0.89 (m, 2H), 0.55 - 0.47 (m, 4H).

[1468] **예 100: 2-(6-(에틸아미노)-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACM-8)의 합성**



[1469]

[1470] **단계 1: 에틸 2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-플루오로벤조에이트(ACM-2)의 합성**

[1471] 1,4-디옥산 (80 mL) 중 에틸 2-브로모-5-플루오로벤조에이트 **(ACM-1)** (4.94 g, 1 당량, 20.0 mmol), 중간체 **(AAN-1)** (4.60 g, 1.2 당량, 24.0 mmol) 및 K_2CO_3 (8.29 g, 3 당량, 60.0 mmol)의 교반 혼합물에 $Pd(DtBPF)Cl_2$(1.30 g, 0.1당량, 2.00 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 300 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(36% ACN 최대 48%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ACM-2)**(4.6 g, 14.7 mmol, 73%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 314.0/316.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1472] **단계 2: 2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-플루오로벤조산(ACM-3)의 합성**

[1473] THF (30 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ACM-2)** (2.3 g, 1 당량, 7.32 mmol)의 교반 혼합물에 LiOH(700 mg, 4당량, 29.3 mmol)를 실온에서 3분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 잔류물을 HCl(수성, 1 M)로 pH 5까지 중화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 미정제 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 286.0/288.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1474] **단계 3: 2-(2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-플루오로벤조일)-N-메틸하이드라진-1-카르보티오아미드(ACM-4)의 합성**

[1475] THF (30 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ACM-3)** (2.00 g, 1 당량, 6.99 mmol) 및 4-메틸-3-티오세미카바지드**(D-2)**(740 mg, 1당량, 6.99 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(2.71 g, 3당량, 21.0 mmol) 및 HATU(2.66 g, 1당량, 6.99 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 미정제 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 373.0/375.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1476] **단계 4: 5-(2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-플루오로페닐)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-티올(ACM-5)의 합성**

[1477] 상기 단계 3의 생성물**(ACM-4)**의 교반 혼합물에 실온에서 NaOH(수성, 10M)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 실온으로 냉각시키고 HCl(수성, 1M)로 pH 5까지 산성화시켰다. 생성된 혼합물

을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 미정제 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 355.0/357.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1478] **단계 5: 2,6-디클로로-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘(ACM-6)의 합성**

[1479] DCM (10 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(ACM-5)** (1 g, 1 당량, 2.81 mmol)의 교반 혼합물에 아세트산(340 mg, 2 당량, 5.63 mmol) 및 과산화수소(480 g, 5당량, 14.1 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$(수성)으로 혼합물을 pH 9로 중화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(50% ACN 최대 70%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ACM-6)**(800 mg, 2.48 mmol, 88%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 323.0/325.0 $(M+H)^+$ (ES+).

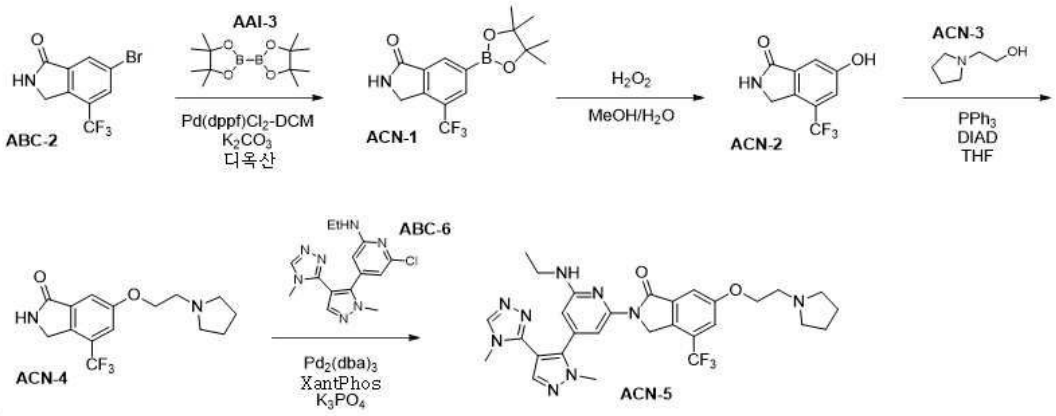
[1480] **단계 6: 6-클로로-N-에틸-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-아민(ACM-7)의 합성**

[1481] NMP (5 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(ACM-6)** (400 mg, 1 당량, 1.24 mmol) 및 에탄아민, HCl(558 mg, 10당량, 12.4 mmol)의 교반 혼합물에 K_2CO_3(1.71 g, 10당량, 12.3 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(36% ACN 최대 48%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(ACM-7)**(300 mg, 906 μmol, 73%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 332.1/334.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1482] **단계 7: 2-(6-(에틸아미노)-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACM-8)의 합성**

[1483] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(ACM-7)** (150 mg, 1 당량, 452 μmol), 중간체 **(AC-2)** (91 mg, 1 당량, 452 mmol) 및 인산칼륨 (287 mg, 3 당량, 1.36 mmol)의 교반 혼합물에 XantPhos(52 mg, 0.2당량, 90 μmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(41 mg, 0.1당량, 45 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(20% ACN 최대 60%, 25분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 41% B 내지 59% B; 파장: 254/220 nm; RT: 9.5)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ACM-8)**(12 mg, 24 μmol, 5.3%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 497.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.47 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 6.03 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1484] **예 101: 2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACN-5)의 합성**



[1485]

[1486] **단계 1: 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACN-1)의 합성**

[1487] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 중간체 **(ABC-2)** (200 mg, 1 당량, 714 μmol), 중간체 **(AAI-3)** (5.44 g, 30 당량, 21.4 mmol) 및 아세트산칼륨 (210 mg, 3 당량, 2.14 mmol)의 교반 용액에 Pd(dppf)Cl_2.DCM(116 mg, 0.2당량, 143 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, DCM/MeOH(15:1)로 용리시켜 부제 화합물**(ACN-1)**(180 mg, 550 μmol, 69%)을 갈색/황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 328.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1488] **단계 2: 6-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACN-2)의 합성**

[1489] THF (3 mL) 및 과산화수소(1 mL, 30% Wt) 중 상기 단계 1의 생성물**(ACN-1)** (400 mg, 1 당량, 1.22 mmol)의 용액을 실온에서 아세트산(1 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15:1)로 용리시킨, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 부제 화합물**(ACN-2)**(100 mg, 460 μmol, 34%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 218.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1490] **단계 3: 6-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACN-4)의 합성**

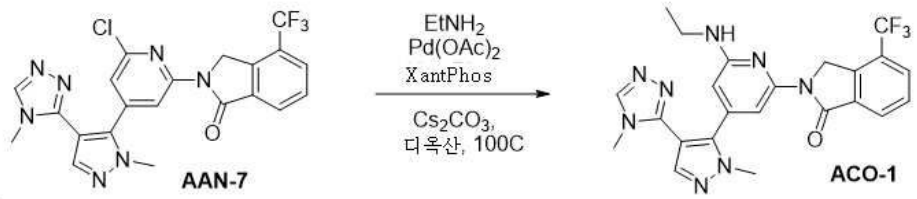
[1491] THF (15 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ACN-2)** (100 mg, 1 당량, 461 μmol), 에폴라민**(ACN-3)**(265 mg, 5당량, 2.31 mmol), 및 트리페닐포스핀(362 mg, 1.38 mmol, 3당량)의 교반된 용액 혼합물에 DIAD(186 mg, 2당량, 922 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl(수성, 1 M)로 pH 5까지 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 DCM(2 x 40mL)으로 추출하였다. 합쳐진 물층을 스핀 드라이하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30*150 mm 5 um, n; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 2% B 내지 23% B 7분; 파장: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 부제 화합물**(ACN-4)**(70 mg, 223 μmol, 44%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 315.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1492] **단계 4: 2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACN-5)의 합성**

[1493] 1,4-디옥산 (5 ml) 중 상기 단계 3의 생성물**(ACN-4)** (40 mg, 127 μmol, 1당량), 인산칼륨 (81 mg, 3 당량, 381 μmol) 및 중간체 **(ABC-6)** (40 mg, 1 당량, 127 μmol)의 교반 용액에 XantPhos(15 mg, 0.2당량, 25 μmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(12 mg, 0.1당량, 13 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 최종 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 마이크로파 방사선으로 조사하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, HCl(수성, 1 M)로 pH 5까지 산성화시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC에 의해 다음 조건(컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30*150 mm 5 um, n; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 2% B 내지 23% B; 파장: 254/220 nm)으로 정제하여 표제 화합물**(ACN-5)**(13.2 mg, 22 μmol, 17%)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 596.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.56 (s, 3H), 6.92 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.32 - 3.19 (m, 2H), 2.85 (t, J =

5.7 Hz, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 4H), 1.83 - 1.54 (m, 4H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

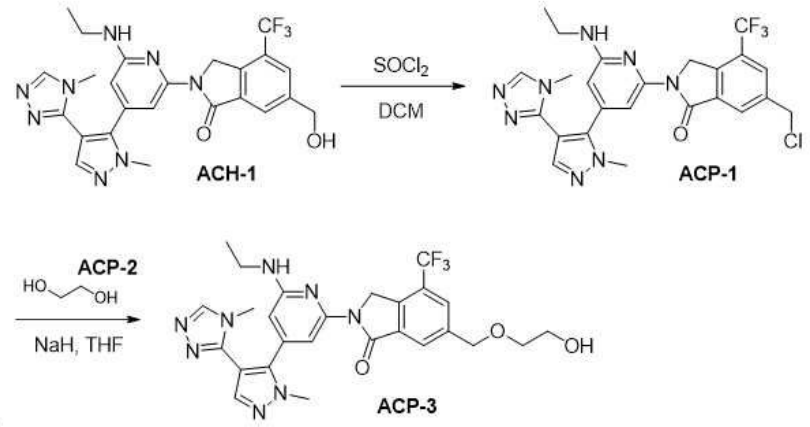
[1494] **예 102: 2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACO-1)의 합성**



[1495]

[1496] 중간체**(AAN-7)**(80 mg, 1 당량, 169 μmol), THF(422 uL, 2 M, 5 당량, 845 μmol) 중 에틸아민 용액 및 1,4-디옥산(5 mL) 중 Cs_2CO_3(165 mg, 3 당량, 500 μmol)의 용액에 $Pd_2(dba)_3$(31 mg, 34 μmol, 0.2 당량) 및 XantPhos(39 mg, 0.4 당량, 68 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 질소 분위기 하에 80℃에서 밤새 교반한 후, 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, DCM/MeOH(10/1) 및 분취-HPLC로 용리시키고, 다음 조건을 수득하였다: 컬럼: Sunfire 분취 C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 30% B 내지 50% B; 검출기, 254/220 nm; RT: 8.77. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(ACO-1)**(5.5 mg, 11 μmol, 6.5%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 483.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1497] **예 103: 2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-((2-하이드록시에톡시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACP-3)의 합성**



[1498]

[1499] **단계 1: 6-(클로로메틸)-2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACP-1)의 합성**

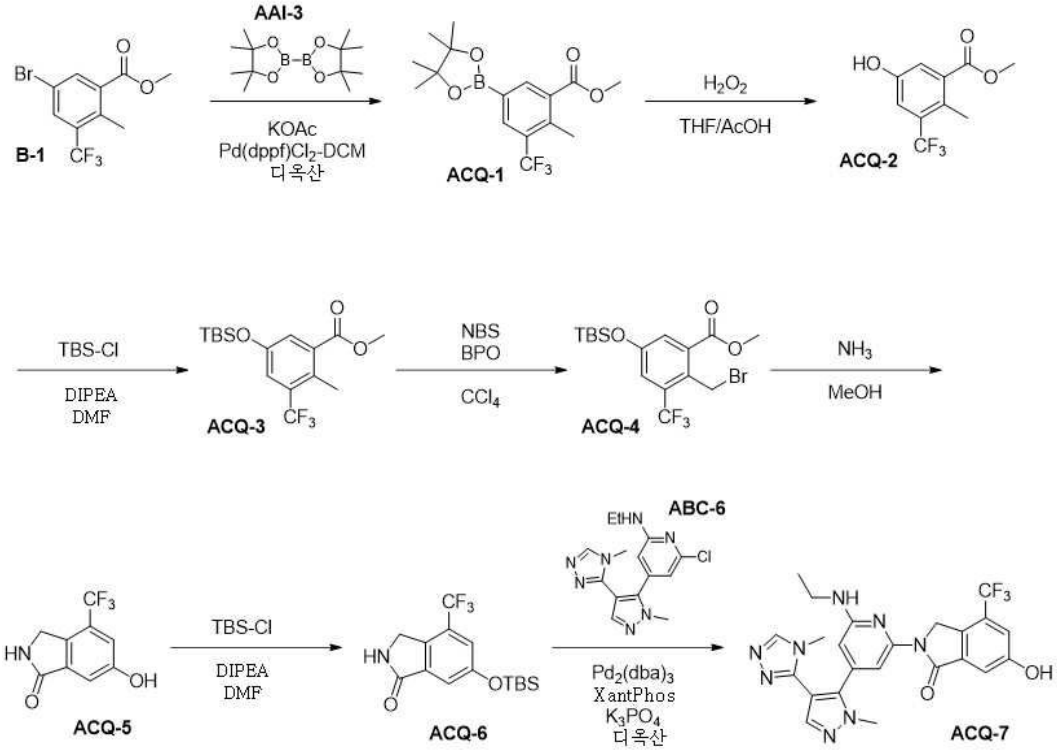
[1500] DCM (10 mL) 중 중간체 **(ACH-1)** (50 mg, 1 당량, 98 μmol)의 교반 용액에 염화티오닐(35 mg, 3당량, 294 μmol)을 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH(3 mL)로 0℃에서 급냉시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)의 TLC로 정제하여 부제 화합물**(ACP-1)**(31 mg, 58 μmol, 60%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 531.2/533.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1501] **단계 2: 2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-((2-하이드록시에톡시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACP-3)의 합성**

[1502] THF (10 mL) 중 에틸렌 글리콜**(ACP-2)** (18 mg, 5 당량, 290 μmol) 및 수소화 나트륨(0.5 mg, 60% Wt, 20 μmol, 0.2당량)의 용액을 질소 분위기 하에 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 단계 1의 생성물

(**ACP-1**)(31 mg, 1당량, 58 μmol)를 0℃에서 30분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, 얼음물(2 mL)을 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(6/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(10% ACN 최대 35%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 30% B 내지 38% B; 파장: 254/220 nm로 표제 화합물 (**ACP-3**)(4.5 mg, 7.8 μmol, 13%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 577.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s, 1H), 8.02 (d, J=16.4 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.93 (t, J=5.5 Hz, 1H), 6.25 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.73-4.71 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.63-3.49 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.32-3.22 (m, 2H), 1.17 (t, J=7.1 Hz, 3H).

[1503] **예 104: 2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACQ-7)의 합성**



[1504]

[1505] **단계 1: 메틸 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트(ACQ-1)의 합성**

[1506] 디옥산 (15 mL) 중 중간체 (**B-1**) (800 mg, 1 당량, 2.69 mmol), 중간체 (**AAI-3**) (752 mg, 1.1 당량, 2.96 mmol) 및 아세트산칼륨 (793 mg, 3 당량, 8.08 mmol)의 교반 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$.DCM(219 mg, 0.1당량, 269 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 석유 에테르(3 x 5 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켜 미정제 부제 화합물(**ACQ-1**)(900 mg, 2.61 mmol, 96%)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 345.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1507] **단계 2: 메틸 5-하이드록시-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트(ACQ-2)의 합성**

[1508] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 상기 단계 1의 생성물(**ACQ-1**)(890 mg, 1당량, 2.59 mmol) 및 아세트산(6 mL)을 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 과산화수소(3 mL, 30% Wt) 및 THF(6 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합

물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(10/1)를 갖는 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ACQ-2)**(480 mg, 2.05 mmol, 79%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 235.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1509] **단계 3: 메틸 5-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트(ACQ-3)의 합성**

[1510] 실온에서 DMF (10 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ACQ-2)** (200 mg, 1 당량, 854 μmol), TBSCl (154 mg, 1.2 당량, 1.03 mmol) 및 이미다졸 (140 mg, 2.4 당량, 2.05 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(20/1)로 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ACQ-3)**(210 mg, 603 μmol, 71%)을 무색 오일로서 수득하였다. *m/z* 349.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1511] **단계 4: 메틸 2-(브로모메틸)-5-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트(ACQ-4)의 합성**

[1512] 사염화탄소(5 mL) 중 상기 단계 3의 생성물 용액**(ACQ-3)** (100 mg, 287 μmol, 1당량), NBS (77 mg, 1.5 당량, 430 μmol) 및 과산화벤조일(22 mg, 0.3당량, 86 μmol)을 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(20/1)를 갖는 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ACQ-4)**(100 mg, 234 μmol, 82%)을 갈색/황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 427.0/429.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1513] **단계 5: 6-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACQ-5)의 합성**

[1514] 실온에서 MeOH (5 mL, 7 M) 중 암모니아 중 상기 단계 4의 생성물**(ACQ-4)** (100 mg, 1 당량, 234 μmol)의 용액을 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ACQ-5)**(50 mg, 230 μmol, 98%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 218.0 $(M+H)^+$ (ES+).

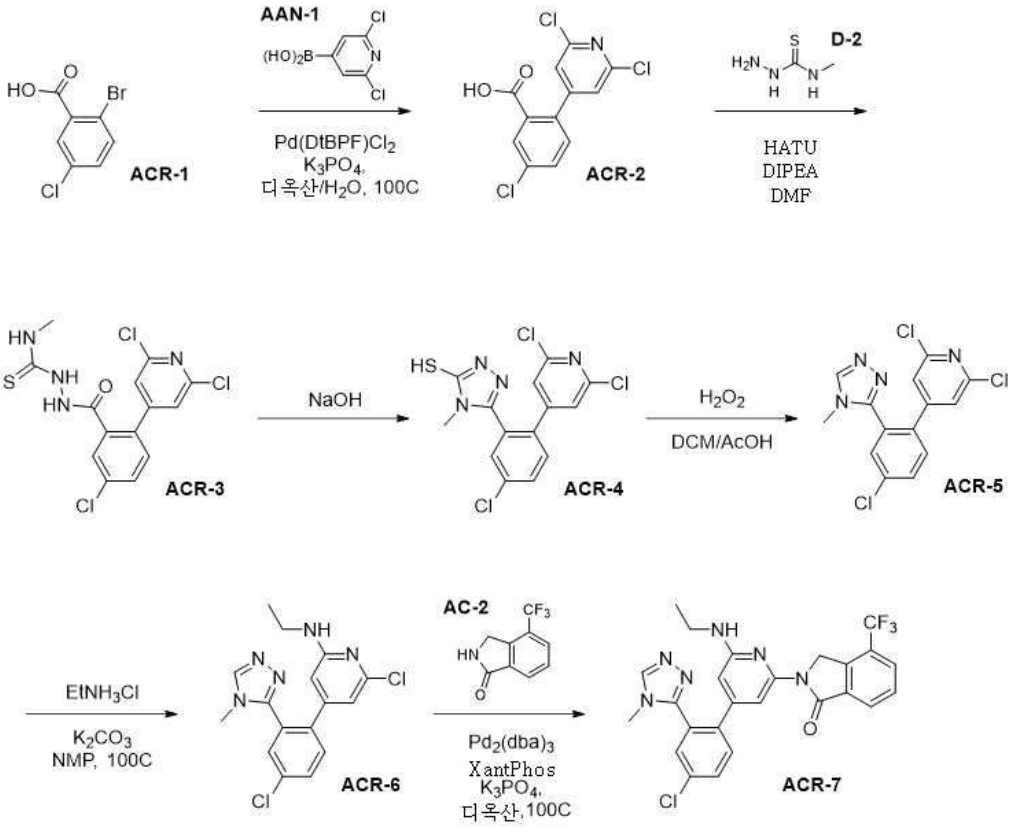
[1515] **단계 6: 6-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACQ-6)의 합성**

[1516] 실온에서 DMF (5 mL) 중 상기 단계 5의 생성물 용액**(ACQ-5)** (50 mg, 1 당량, 230 μmol), TBSCl (42 mg, 1.2 당량, 276 μmol) 및 이미다졸 (38 mg, 2.4 당량, 552 μmol)을 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(0% ACN 최대 100%, 24분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(ACQ-6)**(60 mg, 181 μmol, 79%)을 무색 오일로서 수득하였다. *m/z* 332.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1517] **단계 7: 2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACQ-7)의 합성**

[1518] 디옥산 (10 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(ACQ-6)** (50 mg, 0.151 mmol, 1.0당량) 및 중간체**(ABC-6)**(43 mg, 0.9 당량, 136 μmol) 및 인산칼륨(19 mg, 3당량, 90 μmol)의 용액에 $Pd_2(dba)_3$(3 mg, 0.1당량, 3 μmol) 및 XantPhos(17 mg, 0.2당량, 30 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(0% ACN 최대 50%, 24분); 검출기, UV 254/220 nm. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 35% B 내지 60% B; 파장: 254/220 nm로 표제 화합물 **(ACQ-7)**(5.4 mg, 10.8 μmol, 7.1%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 499.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.64 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 6.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1519] **예 105: 2-(4-(4-클로로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-(에틸아미노)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACR-7)의 합성**



[1520]

[1521] **단계 1: 5-클로로-2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)벤조산(ACR-2)의 합성**

[1522] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 디옥산(50 mL) 및 물(10 mL) 중 2-브로모-5-클로로벤조산**(ACR-1)**(5.00 g, 1당량, 21.2 mmol), 중간체**(AAN-1)**(4.07 g, 1당량, 21.2 mmol), 및 인산칼륨(13.52 g, 3당량, 63.7 mmol)을 넣은 다음, Pd(DtBPF)Cl_2(1.38 g, 0.1당량, 2.12 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(36% ACN 최대 48%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ACR-2)**(1.8 g, 5.95 mmol, 28%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 302.9/304.9 $(M+H)^+$ (ES+).

[1523] **단계 2: 2-(5-클로로-2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)벤조일)-N-메틸하이드라진-1-카르보티오아미드(ACR-3)의 합성.**

[1524] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 실온에서 DMF (40 mL) 중 단계 1의 생성물**(ACR-2)** (1.80 g, 1 당량, 5.95 mmol) 및 DIPEA (2.31 g, 3 당량, 17.9 mmol)를 넣은 다음, 4-메틸-3-티오세미카르바지드**(D-2)**(630 mg, 1당량, 5.95 mmol) 및 T3P(4.73 g, 2.5당량, 14.9 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(60% ACN 최대 85%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물 **(ACR-3)**(720 mg, 1.85 mmol, 30%)을 갈색/황색 고형분으로서 수득하였다.*m/z* 389.0/391.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1525] **단계 3: 5-(5-클로로-2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)페닐)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-티올(ACR-4)의 합성**

[1526] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, NaOH 용액(수성, 1 M)(20 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ACR-3)** (650 mg, 1.67

mmol, 1당량)을 실온에서 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(ACR-4)**(620 mg, 1.61 mmol, 96%)을 갈색/황색 고형분으로서 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용되었다. *m/z* 371.0/373.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1527] **단계 4: 2,6-디클로로-4-(4-클로로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘(ACR-5)의 합성.**

[1528] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, DCM (20 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(ACR-4)** (600 mg, 1 당량, 1.61 mmol)을 실온에서 넣었다. 실온에서 아세트산 (194 mg, 2당량, 3.23 mmol) 및 과산화수소 용액(290 mg, 30% Wt, 5당량, 8.05 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 80 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ACR-5)**(500 mg, 1.47 mmol, 91%)을 갈색/황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 339.0/341.0 $(M+H)^+$ (ES+).

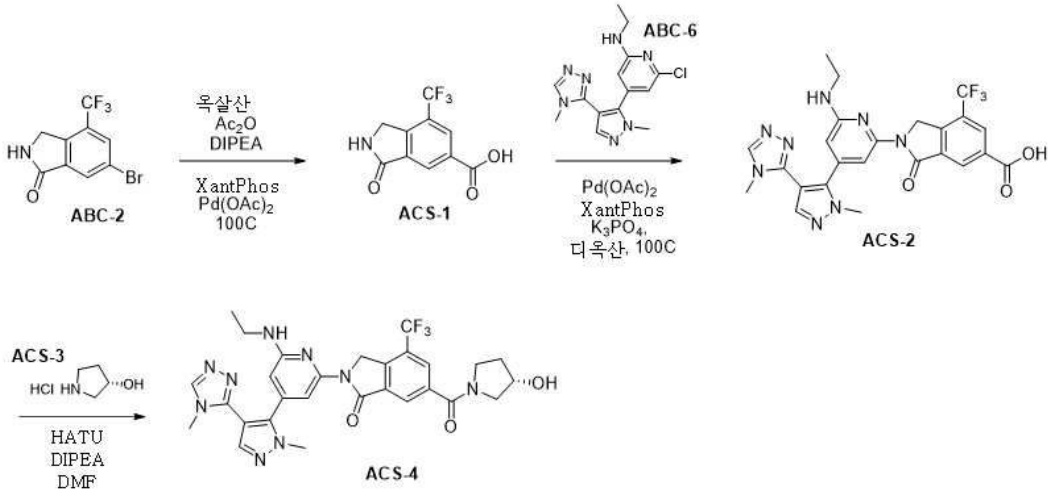
[1529] **단계 5: 6-클로로-4-(4-클로로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-N-에틸피리딘-2-아민(ACR-6)의 합성**

[1530] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, NMP (10 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(ACR-5)** (500 mg, 1 당량, 1.47 mmol) 및 에틸아민, HCl(664 mg, 10당량, 14.7 mmol)을 실온에서 둔 다음, K_2CO_3(2.03 g, 10당량, 14.7 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(20% ACN 최대 43%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ACR-6)**(480 mg, 1.38 mmol, 94%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 348.1/350.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1531] **단계 6: 2-(4-(4-클로로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-(에틸아미노)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ACR-7)**

[1532] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 1,4-디옥산(3 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(ACR-6)**(70 mg, 1당량, 201 μmol), 중간체**(AC-2)**(40 mg, 1당량, 201 μmol), 및 인산칼륨(128 mg, 3당량, 603 μmol)을 넣은 다음, $Pd_2(dba)_3$-$CHCl_3$(42 mg, 0.2당량, 40 μmol) 및 XantPhos(47 mg, 0.4당량, 80 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 19X150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 25 mL/분; 구배: 9분 동안 50 B 내지 65 B; 검출기, UV 210/254 nm; RT: 6.67. 이를 통해 표제 화합물**(ACR-7)**(10.6 mg, 21 μmol, 10%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 513.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.47 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 4H), 7.52 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.29 - 3.26 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1533] **예 106: (S)-2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-(3-하이드록시피롤리딘-1-카르보닐)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACS-4)의 합성**



[1534]

[1535] **단계 1: 3-옥소-7-(트리플루오로메틸)이소인돌린e-5-카르복실산 (ACS-1)의 합성**

[1536] 40 mL 밀봉 튜브에, DMF (10 mL) 중 중간체 **(ABC-2)** (300 mg, 1 당량, 1.07 mmol), 옥살산 (145 mg, 1.5 당량, 1.60 mmol), DIPEA (208 mg, 1.5 당량, 1.61 mmol) 및 무수 아세트산(164 mg, 1.5당량, 1.60 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 $Pd(OAc)_2$(24 mg, 0.1당량, 107 μmol) 및 XantPhos(124 mg, 0.2당량, 210 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 3분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반한 후 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 ACN(36% ACN 최대 48%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ACS-1)**(120 mg, 489 μmol, 46%)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 246.0 $(M+H)^+$ (ES+).

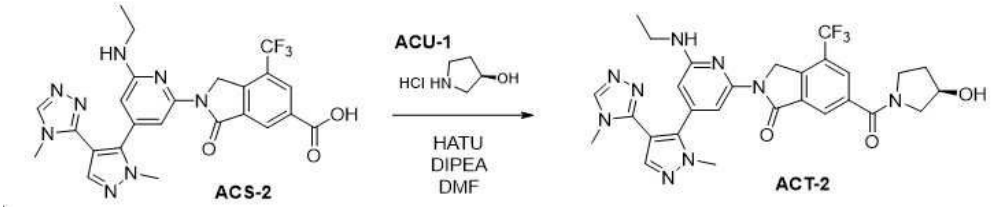
[1537] **단계 2: 2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)이소인돌린-5-카르복실산(ACS-2)의 합성**

[1538] 20 mL 밀봉 튜브에, 1,4-디옥산 (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ACS-1)** (100 mg, 1 당량, 408 μmol), 중간체 **(ABC-6)** (143 mg, 1.1 당량, 449 μmol), 및 인산칼륨(260 mg, 3당량, 1.22 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 $Pd(OAc)_2$(9 mg, 0.1당량, 41 μmol) 및 XantPhos(47 mg, 82 μmol, 0.2당량)를 질소 분위기 하에 실온에서 3분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(36% ACN 최대 48%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ACS-2)**(60 mg, 114 μmol, 28%)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 527.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1539] **단계 3: 2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-6-[(3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르보닐]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온 (ACS-4)**

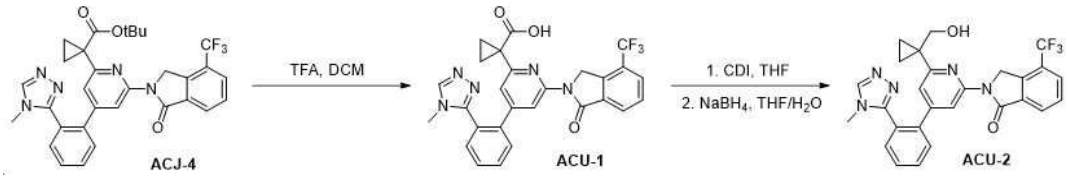
[1540] 8 mL 밀봉 튜브에, DMF (2 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ACS-2)** (50 mg, 1 당량, 95 μmol), (3S)-피롤리딘-3-올**(ACS-3)**(10 mg, 1.2당량, 114 μmol) 및 DIPEA(37 mg, 3당량, 285 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 HATU(54 mg, 1.5당량, 143 μmol)를 0℃에서 5분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시키고, 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 25% B 내지 36% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.9)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ACS-4)**(19.2 mg, 32 μmol, 34%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 596.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.54 - 4.42 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.88 - 3.52 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 3H), 2.21 - 1.94 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1541] **예 107: (R)-2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-(3-하이드록시피롤리딘-1-카르보닐)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACT-2)의 합성**

[1542] 

[1543] 8 mL 밀봉 튜브에 DMF (2 mL) 중 중간체 **(ACS-2)** (50 mg, 1 당량, 95 μmol), (3R)-피롤리딘-3-올**(ACT-1)**(10 mg, 1.2당량, 114 μmol) 및 DIPEA(37 mg, 3당량, 285 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 HATU(54 mg, 143 μmol, 1.5당량)를 0℃에서 5분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시키고, 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 25% B 내지 36% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.8)의 분취-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물**(ACT-2)**(18.4 mg, 31 μmol, 33%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 596.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.86 - 3.52 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 3H), 2.22 - 1.97 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1544] **예 108: 2-(6-(1-(하이드록시메틸)시클로프로필)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACU-2)의 합성**

[1545] 

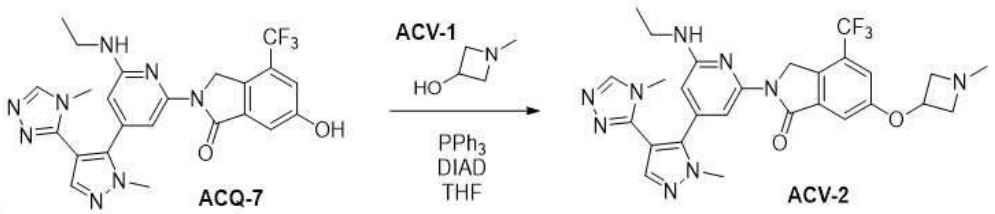
[1546] **단계 1: 1-(4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-(1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)피리딘-2-일)시클로프로판-1-카르복실산 (ACU-1)의 합성**

[1547] DCM (3 mL) 및 TFA (1 mL) 중 중간체 **(ACJ-4)** (60 mg, 1 당량, 104 μmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 520.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1548] **단계 2: 2-(6-(1-(하이드록시메틸)시클로프로필)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (ACU-2)**

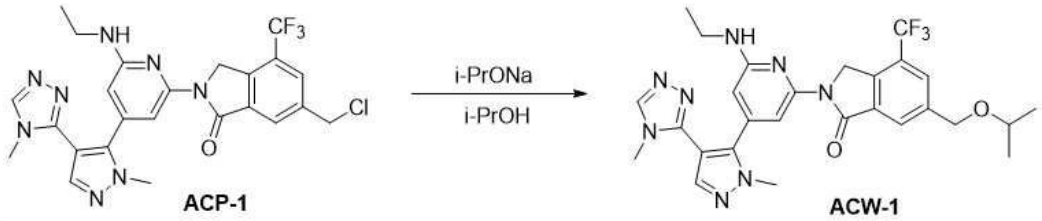
[1549] THF (1 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ACU-1)** (20 mg, 1 당량, 35 μmol)의 교반 용액에 CDI(7 mg, 1.3당량, 46 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 30분 후, 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 THF(1 mL) 및 물(0.5 mL) 중 $NaBH_4$(7 mg, 175 μmol, 5당량)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 42% B 내지 67% B; 파장: 254/220 nm; RT: 6.62)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ACU-2)**(3 mg, 5.9 μmol, 17%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 506.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, *MeOH*-d4) δ 8.47 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 3H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.08 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.30 - 5.25 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.22 (m, 2H), 1.01 (m, 2H).

[1550] **예 109: 2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-((1-메틸아제티딘-3-일)옥시)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACV-2)의 합성**

[1551] 

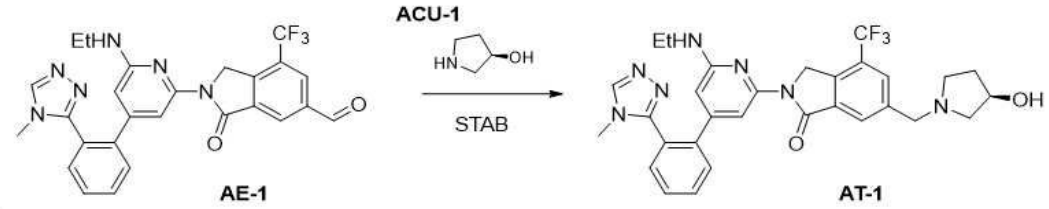
[1552] THF (10 mL) 중 중간체 **(ACQ-7)** (40 mg, 1 당량, 80 μmol) 및 1-메틸아제티딘-3-올**(ACV-1)**(28 mg, 4당량, 320 μmol)의 교반 용액에 트리페닐포스핀(105 mg, 5당량, 400 μmol) 및 DIAD(81 mg, 5당량, 400 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, HCl(수성, 4 M)로 pH 3까지 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 37% B 내지 44% B; 파장: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ACV-2)**(3.3 mg, 5.8 μmol, 7%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 568.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.16 - 5.07 (m, 2H), 5.06 - 4.94 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1553] **예 110: 2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-(이소프로폭시메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ACW-1)의 합성**

[1554] 

[1555] iPrOH (5 mL) 중 중간체 **(ACP-1)** (42 mg, 79 μmol, 1당량)의 교반 용액에 NaOiPr(32 mg, 395 μmol, 5당량)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 얼음물(3 mL)을 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시키고, 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 52% B 내지 62% B; 파장: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ACW-1)**(16.8 mg, 30 μmol, 38%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 555.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (s, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 2H), 1.22-1.13 (m, 9H).

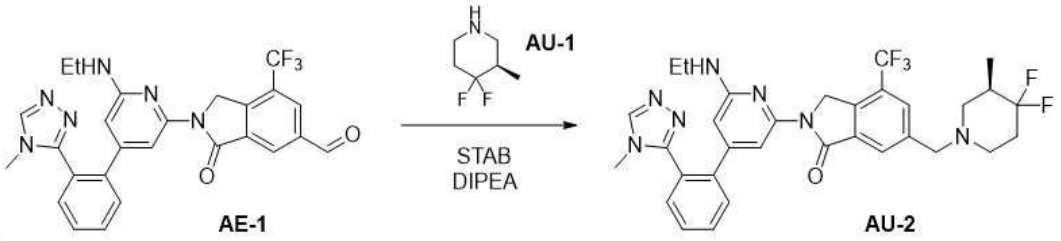
[1556] **예 111: (R)-2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AT-1)의 합성**

[1557] 

[1558] $NaBH(OAc)_3$(75 mg, 6.0당량, 0.35 mmol)을 $CHCl_3$ (2 mL) 중 중간체 **AE-1** (30 mg, 99% Wt, 1 당량, 59 μmol) 및 및 (R)-피롤리딘-3-올**(ACU-1)**(20 mg, 4.0당량, 0.23 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(4 mL)으로 희석하고, $NaHCO_3$(10 mL) 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 추출물을 건조

시키고(상 분리기), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(물, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μm, 30x100 mm 컬럼 0-100% MeCN/물로 정제하여 표제 화합물 **(AT-1)**(16 mg, 26 μmol, 44%, 94% 순도)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*576.3 $(M-H)^-$ (ES-). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71 (td, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.72 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.23 - 4.19 (m, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 2.73 - 2.58 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.61 - 1.53 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

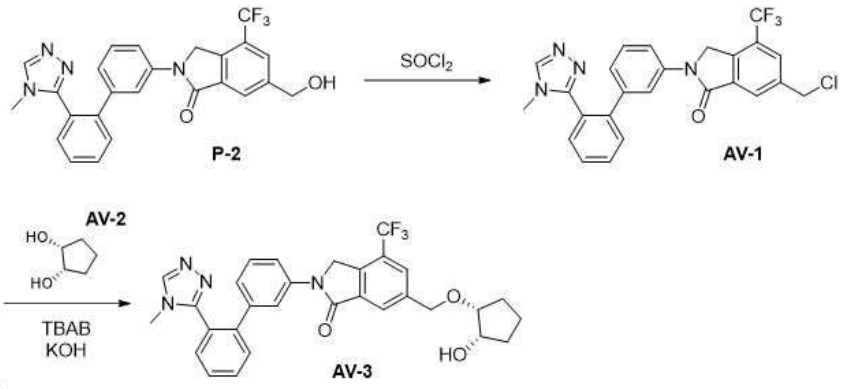
[1559] **예 112: (R)-6-((4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)메틸)-2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AU-2)의 합성**



[1560]

[1561] $NaBH(OAc)_3$(94 mg, 6.0당량, 0.44 mmol)을 DCM(2 mL) 중 교반 용액 중간체 **AE-1**(30 mg, 99% Wt, 0.79당량, 59 μmol), (R)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘**(AU-1)**(10 mg, 1당량, 74 μmol) 및 DIPEA(29 mg, 38 μL, 3.0당량, 0.22 mmol)에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(5 mL)으로 희석하고, 포화 수용액의 $NaHCO_3$(6 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 RP 플래시 C18을 이용한 크로마토그래피 (12 g 카트리지, 15-80% MeCN/10 mM 중탄산암모늄)로 정제하여 표제 화합물**(AU-2)**(4.5 mg, 7.1 μmol, 9.6%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*626.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (td, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 3H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.74 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 2H), 2.36 - 1.84 (m, 5H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[1562] **예 113: 6-((((1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸)옥시)메틸)-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AV-3)의 합성**



[1563]

[1564] **단계 1: 6-(클로로메틸)-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AV-1)의 합성**

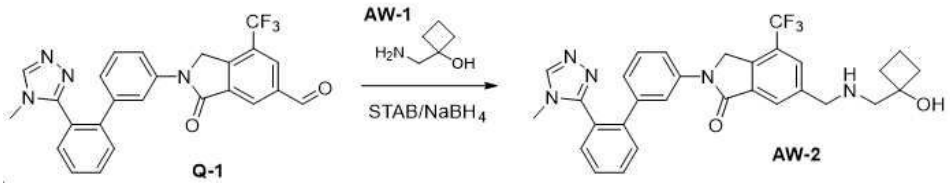
[1565] DCM (2 mL) 중 중간체 **(P-2)** (35 mg, 1 당량, 75 μmol)의 교반 용액을 $SOCl_2$(22 mg, 14 μL, 2.5당량, 0.19 mmol)로 적가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 *진공에서* 제거하고, 생성된 미정제 부제 화합물**(AV-1)**을 추가 정제 없이 용액으로서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.05 (s, 1H), 8.15 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 4H), 7.44

(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.29 (s, 3H).

[1566] **단계 2: 6-((((1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸)옥시)메틸)-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AV-3)의 합성**

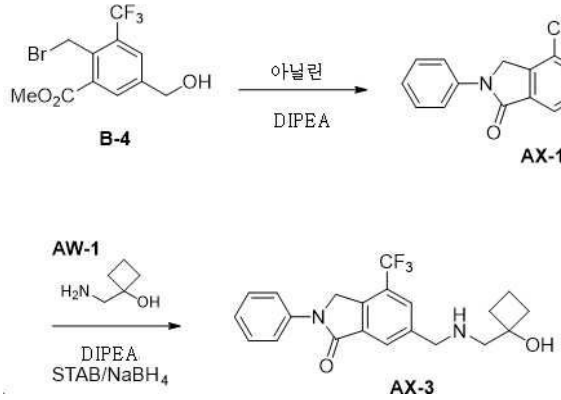
[1567] 상기 단계 1의 생성물**(AV-1)** (20 mg, 1 당량, 41 μmol), TBAB (6.7 mg, 0.5 당량, 21 μmol) 및 (1R,2S)-시클로펜탄-1,2-디올**(AV-2)**(21 mg, 5당량, 0.21 mmol)을 함유하는 바이알에 DCM(2 mL)을 첨가하였다. KOH(수성)(12 mg, 1 mL, 20% Wt, 1당량, 41 μmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 교반하지 않고 실온에서 2시간 동안 방치하였다. 반응물을 물(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기물을 합치고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 증발시켰다. 미정제 생성물을 RP 플래시 C18을 이용한 크로마토그래피 (12 g 카트리지, 15-65% MeCN/10 mM 중탄산암모늄)로 정제하여 표제 화합물**(AV-3)**(3 mg, 5 μmol, 10%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*549.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 8.05 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 8.00 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 3H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.80 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.72 (td, J = 6.2, 3.8 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.82 - 1.65 (m, 4H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.48 - 1.40 (m, 1H).

[1568] **예 114: 6-((((1-하이드록시시클로부틸)메틸)아미노)메틸)-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AW-2)의 합성**

[1569] 

[1570] $NaBH(OAc)_3$(82 mg, 6.0당량, 0.39 mmol)을 DCM(5 mL) 중 중간체**(Q-1)**(30 mg, 99% wt, 1당량, 64 μmol), 1-(아미노메틸)시클로부탄-1-올**(AW-1)**(7.8 mg, 1.2당량, 77 μmol) 및 DIPEA(25 mg, 34 μL, 3당량, 0.19 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. $NaBH_4$(7.3 mg, 3당량, 0.19 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(5 mL)으로 희석하고, 포화 수용액의 $NaHCO_3$(6 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(상 분리기), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 RP 플래시 C18을 이용한 크로마토그래피 (12 g 카트리지, 25-55% MeCN/10 mM 중탄산암모늄)로 정제하여 표제 화합물**(AW-2)**(5 mg, 9 μmol, 10%, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*548.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.75 - 7.65 (m, 3H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.44 - 1.32 (m, 1H). 3개의 양성자가 DMSO 피크로 마스킹됨.

[1571] **예 115: 6-((((1-하이드록시시클로부틸)메틸)아미노)메틸)-2-페닐-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AX-3)의 합성**

[1572] 

[1573] **단계 1: 6-(하이드록시메틸)-2-페닐-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AX-1)의 합성**

[1574] 아닐린(500 mg, 489 μL, 13당량, 5.37 mmol) 중 중간체**(B-4)**(135 mg, 1당량, 413 μmol)를 100℃에서 30분 동안 교반하였다(마이크로파). 그런 다음, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 방치하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL)로 희석하고 1 M HCl(수성)(2 x 10 mL)로 세척하였다. 유기층을 DCM(10 mL)으로 희석하고, 상 분리기를 통과시키고, *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(AX-1)**(84 mg, 0.26 mmol, 63%, 95% 순도)을 응집성 베이지색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 305.7 & 307.2 $(M-H)^-$ (ES-). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.02 (s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 3H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 5.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 5.8 Hz, 2H).

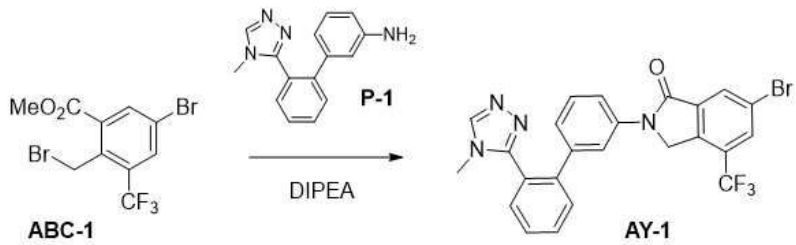
[1575] **단계 2: 3-옥소-2-페닐-7-(트리플루오로메틸)이소인돌린-5-카르브알데히드(AX-2)의 합성**

[1576] $CHCl_3$ (10 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AX-1)** (84 mg, 95% Wt, 1 당량, 0.26 mmol)에 이산화망간(0.68 g, 30 당량, 7.8 mmol)을 첨가하고, 실온에서 주말에 걸쳐 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 플러그(10 mL MeOH로 추적함)를 통해 여과하였다. 여액을 증발시켜 부제 화합물**(AX-2)**(74 mg, 0.22 mmol, 86%, 92% 순도)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.22 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 5.35 (s, 2H).

[1577] **단계 3: 6-((((1-하이드록시시클로부틸)메틸)아미노)메틸)-2-페닐-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AX-3)의 합성**

[1578] $CHCl_3$(2 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AX-2)** (20 mg, 99% Wt, 1 당량, 65 μmol), 1-아미노메틸-시클로부탄올**(AW-1)**(6.6 mg, 1당량, 65 μmol) 및 DIPEA(25 mg, 33 μL, 3.0당량, 0.19 mmol)의 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 그런 다음, $NaBH(OAc)_3$(82 mg, 6.0당량, 0.39 mmol)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 온도를 40℃로 상승시키고 밤새 계속 교반하였다. $NaBH_4$(10 mg, 4.1당량, 0.26 mmol)를 첨가하고, 실온에서 밤새 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(4 mL)으로 희석하고 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL)로 세척하였다. 유기상을 분리하고 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(물, 염기성(0.3% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB 컬럼, 130Å, 5 μm, 30x100 mm 컬럼, 물 중 30-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 **(AX-3)**(6 mg, 0.01 mmol, 20%, 94% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 391.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.05 - 1.84 (m, 4H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H).

[1579] **예 116: 6-브로모-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AY-1)의 합성**

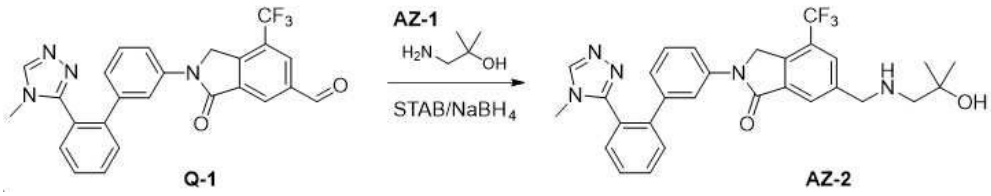


[1580]

[1581] DIPEA(258 mg, 347 μL, 1.5당량, 1.99 mmol)를 벤조트리플루오라이드(3 mL) 중 중간체 **P-1**(366 mg, 1.1당량, 1.46 mmol) 및 중간체 **ABC-1**(500 mg, 1당량, 1.33 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고 미정제물을 EtOH(20 mL)에 용해시키고 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 *진공에서* 농축시키고, 미정제 생성물을 RP 플래시 C18을 이용한 크로마토그래피 (40 g 카트리지, 15-80% MeCN/10 mM 수산화암모늄)로 정제하여 표제 화합물**(AY-1)**(161 mg, 0.30 mmol, 23%, 96% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*513/515 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H),

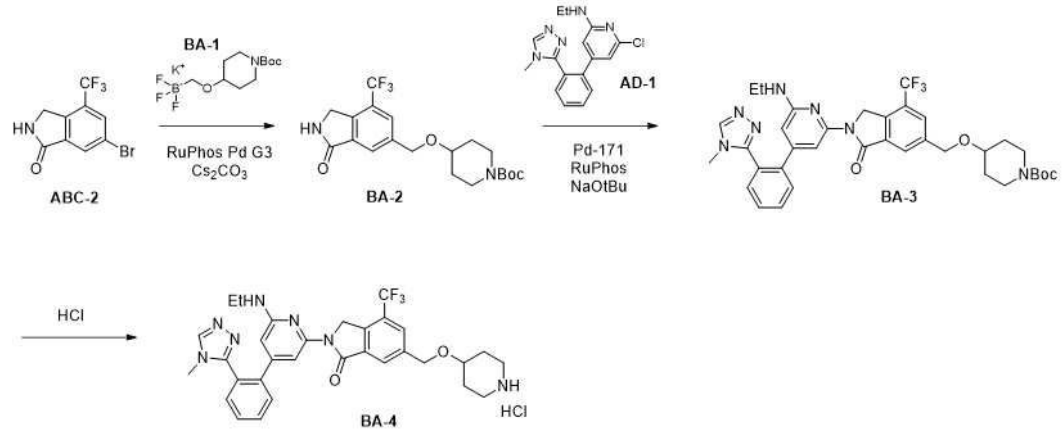
3.08 (s, 3H).

[1582] **예 117: 6-(((2-하이드록시-2-메틸프로필)아미노)메틸)-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AZ-2)의 합성**

[1583] 

[1584] $NaBH(OAc)_3$(82 mg, 6.0당량, 0.39 mmol)을 DCM(5 mL) 중 중간체 **Q-1**(30 mg, 99% Wt, 1당량, 64 μmol), 1-아미노-2-메틸프로판-2-올**(AZ-1)**(6.9 mg, 1.2당량, 77 μmol) 및 DIPEA(25 mg, 34 μL, 3당량, 0.19 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. $NaBH_4$(7.3 mg, 3당량, 0.19 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(5 mL)으로 희석하고, 포화 수용액의 $NaHCO_3$(6 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(상 분리기), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 RP 플래시 C18을 이용한 크로마토그래피 (12 g 카트리지, 25-55% MeCN/10 mM 중탄산암모늄)로 정제하여 표제 화합물**(AZ-2)**(10 mg, 18 μmol, 28%, 97% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*536.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.75 - 7.65 (m, 3H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (dt, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.36 (s, 2H), 1.11 (s, 6H). 하나의 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[1585] **예 118: 2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((피페리딘-4-일옥시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온, HCl (BA-4)의 합성**

[1586] 

[1587] **단계 1: 삼차-부틸 4-((3-옥소-7-(트리플루오로메틸)이소인돌린-5-일)메톡시)피페리딘-1-카르복실레이트(BA-2)의 합성**

[1588] 물(0.4 mL) 중 Cs_2CO_3(0.26 g, 4.5 당량, 0.82 mmol)을 톨루엔(3 mL) 중 중간체 **ABC-2**(54 mg, 95% Wt, 1 당량, 184 μmol), 칼륨(((1-(삼차-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)트리플루오로보레이트**(BA-1)**(88 mg, 1.5 당량, 0.28 mmol) 및 RuPhos Pd G3(15.4 mg, 0.1 당량, 18.4 μmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 1분 동안 살포하고, 100℃에서 30분 동안 교반하였다(마이크로파). 반응 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과하고, MeOH(10 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 증발시키고, 미정제 생성물을 RP 플래시 C18을 이용한 크로마토그래피 (24 g 카트리지, 0-100% MeCN/10 mM 중탄산암모늄)로 정제하여 부제 화합물**(BA-2)**(14 mg, 33 μmol, 18%, 99% 순도)을 무색 검으로서 수득하였다. *m/z* 359.2 $(M-tBu+H)^+$ (ES+).

[1589] **단계 2: 삼차-부틸 4-((2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)이소인돌린-5-일)메톡시)피페리딘-1-카르복실레이트(BA-3)의 합성**

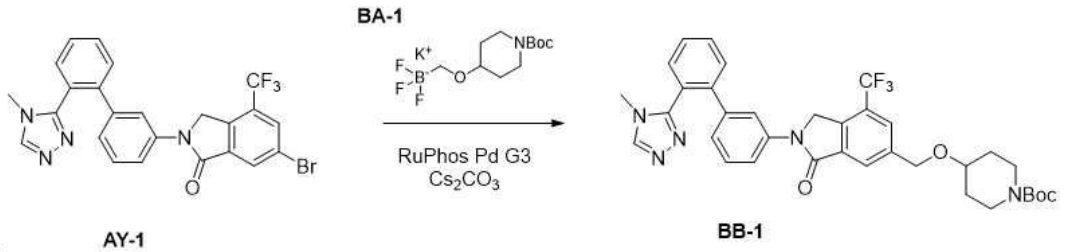
[1590] Pd-171(RuPhos Pd(크로틸)Cl)(2.1 mg, 0.10당량, 3.2 μmol) 및 RuPhos(1.5 mg, 0.10당량, 3.2 μmol)를 1,4-

디옥산(1.2 mL) 및 NMP(0.3 mL) 중 NaOtBu(3.0 mg, 1당량, 32 μmol), 중간체 **AD-1**(10 mg, 99% 중량, 1당량, 32 μmol 및 상기 단계 1의 생성물**(BA-2)**(14 mg, 99% 중량, 1.05당량, 33 μmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 2분 동안 살포한 다음, 120℃에서 3시간 동안 교반하였다(마이크로파). 추가의 RuPhos(1.5 mg, 0.10당량, 3.2 μmol) 및 Pd-171(RuPhos Pd(크로틸)Cl)(2.1 mg, 0.10당량, 3.2 μmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 질소로 2분 동안 살포한 다음, 120℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다(마이크로파). 반응 혼합물을 여과하고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(물, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μm, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 부제 화합물**(BA-3)**(10 mg, 14 μmol, 44%, 97% 순도)을 무색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 692.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 3H), 7.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 3.07 - 3.03 (m, 3H), 1.90 - 1.83 (m, 2H), 1.45 (ddd, J = 13.0, 8.7, 4.1 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1591] **단계 3: 2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((피페리딘-4-일옥시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온, HCl (BA-4)의 합성**

[1592] HCl(1,4-디옥산 중 4 M)(13 mg, 88 μL, 4 몰, 25당량, 0.35 mmol)을 1,4-디옥산(1 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(BA-3)** (10 mg, 97% Wt, 1 당량, 14 μmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 *진공에서* 농축시켜 표제 화합물 **(BA-4)**(9.0 mg, 13 μmol, 92%, 90% 순도)을 담황색 유리로서 수득하였다. *m/z* 592.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 9.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 3.49 - 3.36 (m, 4H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1593] **예 119: 삼차-부틸 4-((2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)이소인돌린-5-일)메톡시)피페리딘-1-카르복실레이트(BB-1)의 합성**

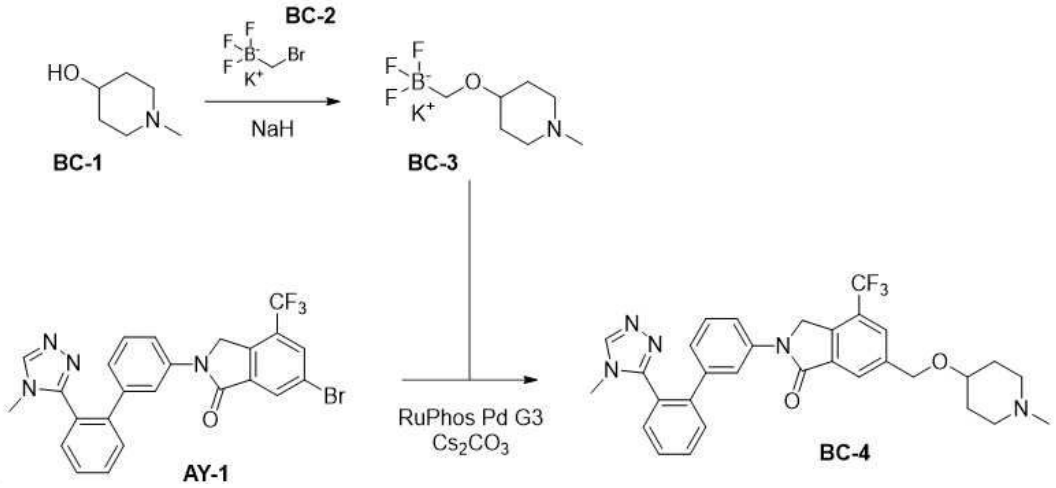
[1594] 

[1595] 물(0.2 mL) 중 Cs_2CO_3 (85 mg, 4.5 당량, 0.26 mmol)을 톨루엔(1.5 mL) 중 화합물 **(AY-1)**(30 mg, 99% wt, 1당량, 58 μmol), 칼륨(((1-(삼차-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)트리플루오로보레이트**(BA-1)**(28 mg, 1.5당량, 87 μmol) 및 RuPhos Pd G3(4.8 mg, 0.1당량, 5.8 μmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 1분 동안 살포한 다음, 100℃에서 2시간 동안 교반하였다(마이크로파). 추가의 RuPhos Pd G3(4.8 mg, 0.1당량, 5.8 μmol)을 첨가하고 120℃에서 2시간 동안 교반하였다(마이크로파). 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL)로 용해시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL)의 용액을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, EtOAc(2 x 10 mL)로 수성 추출하였다. 유기층을 합치고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 증발시켰다. 미정제 생성물을 RP 플래시 C18을 이용한 크로마토그래피 (12 g 카트리지, 10-60% MeCN/10 mM 중탄산암모늄)에 이어서 분취 HPLC(물, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μm, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 **(BB-1)**(5 mg, 8 μmol, 10%, 99% 순도)을 황갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*648.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.4, 5.6, 3.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (dt, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.64 (tt, J = 8.4, 4.6 Hz, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.05 (s, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.45 (ddd, J = 12.9, 8.6, 4.0 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H).

[1596] **예 120: 2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-6-(((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)메**

틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(BC-4)의 합성

[1597] 단계 1: 트리플루오로칼륨(((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)메틸)보레이트(BC-3)의 합성

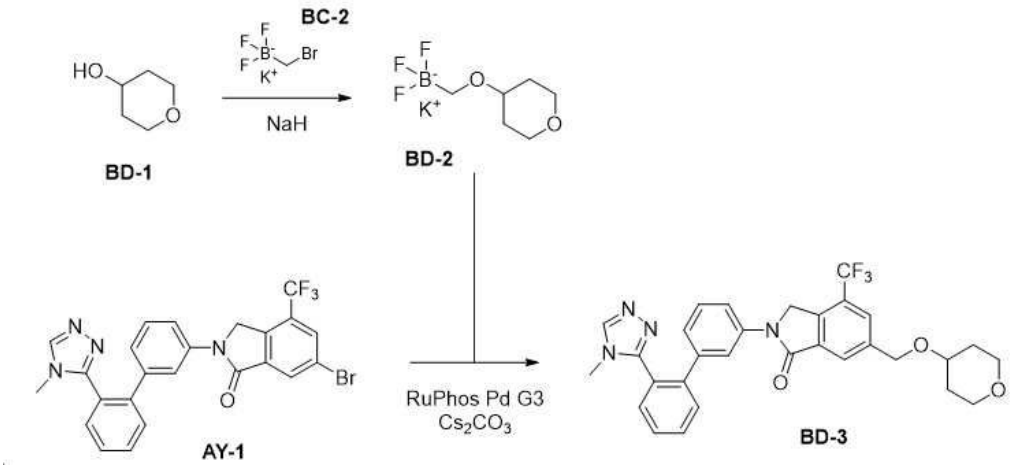
[1598] 

[1599] THF(3 mL) 중 NaH(174 mg, 60% Wt, 3당량, 4.34 mmol)의 교반 용액에 1-메틸피페리딘-4-올(BC-1)(500 mg, 3당량, 4.34 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, 칼륨 (브로모메틸)트리플루오로보레이트(BC-2)(291 mg, 1당량, 1.45 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 4.5 M 이불화칼륨(1.02 g, 2.89 mL, 4.5몰, 9 당량, 13.0 mmol)으로 급냉시키고, 용액을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 증발시키고 *진공에서* 건조시켰다. 미정제 생성물을 Et_2O(10 mL)에 현탁시키고 여과하여 유기 불순물을 제거하였다. 생성된 고형분을 아세톤(10 mL)에 현탁시키고 여과하여 추가 무기 불순물을 제거하였다. 그런 다음, 유기상을 증발시켜 부제 화합물(BC-3)(140 mg, 0.12 mmol, 8.2%, 20% 순도)을 황색 검으로서 수득하고, 이를 추가 정제 또는 분석 없이 다음 단계에서 미정제 상태로 사용하였다.

[1600] 단계 2: 2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-6-(((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(BC-4)의 합성

[1601] 물(0.2 mL) 중 Cs_2CO_3 (0.14 g, 4.5 당량, 0.43 mmol)을 톨루엔(1.5 mL) 중 화합물 (AY-1)(50 mg, 99% Wt, 1당량, 96 μmol), 상기 단계 1의 생성물(BC-3)(34 mg, 1.5당량, 0.14 mmol) 및 RuPhos Pd G3(8.1 mg, 0.1당량, 9.6 μmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 1분 동안 살포하고, 100℃에서 2시간 동안 교반하였다(마이크로파). 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL)로 용해시키고 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기물을 합치고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 증발시켰다. 미정제물을 분취 HPLC(물, 염기성 (0.3% 암모니아), 염기성, Waters X-Select CSH C18 ODB, 5 μm, 30x100 mm, 0-100% MeCN/물로 정제하여 표제 화합물 (BC-4)(4 mg, 7 μmol, 7%, 99% 순도)를 수득하였다. *m/z* 562.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.3, 5.5, 2.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 4.5, 2.5 Hz, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.04 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 9.8 Hz, 2H). 하나의 양성자가 물 피크로 마스킹됨.

[1602] 예 121: 2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-6-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(BD-3)의 합성

[1603] 

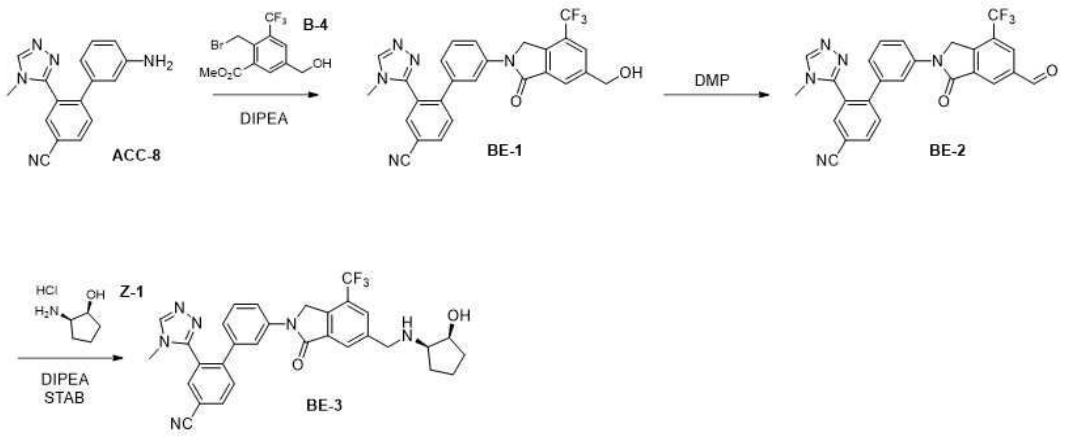
[1604] **단계 1: 트리플루오로칼륨(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)메틸)보레이트(BD-2)의 합성**

[1605] THF(3 mL) 중 NaH(196 mg, 60% Wt, 3당량, 4.90 mmol)의 교반 용액에 테트라하이드로-2H-피란-4-올**(BD-1)**(500 mg, 3당량, 4.90 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, 칼륨(브로모메틸)트리플루오로보레이트**(BC-2)**(328 mg, 1당량, 1.63 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 4.5 M 이불화칼륨(1.15 g, 3.26 mL, 4.5 몰, 9당량, 14.7 mmol)으로 급냉시키고, 용액을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 증발시키고 *진공에서* 건조시켰다. 미정제 생성물을 Et_2O(10 mL)에 현탁시키고 여과하여 유기 불순물을 제거하였다. 생성된 고형분을 아세톤(10 mL)에 현탁시키고 여과하여 추가 무기 불순물을 제거하였다. 그런 다음, 유기상을 증발시켜 부제 화합물**(BD-2)**(45 mg, 0.20 mmol, 12%)을 수득하였다.

[1606] **단계 2: 2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-6-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(BD-3)의 합성**

[1607] 물(0.2 mL) 중 Cs_2CO_3 (0.14 g, 4.5 당량, 0.43 mmol)을 톨루엔(1.5 mL) 중 화합물 **(AY-1)**(50 mg, 99% wt, 1당량, 96 μmol), 상기 단계 1의 생성물**(BD-2)**(28 mg, 1.3당량, 0.13 mmol) 및 RuPhos Pd G3(8.1 mg, 0.1당량, 9.6 μmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 1분 동안 살포한 다음, 100℃에서 2시간 동안 교반하였다(마이크로파). 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL) 및 포화 수용액의 $NaHCO_3$(10 mL)으로 용해시켰다. 유기층을 분리하고, 수성층을 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 증발시켰다. 미정제물을 분취 HPLC(물, 염기성 (0.1% 암모니아), 염기성, Waters XBridge BEH C18 ODB, 5 μm, 30x100 mm 컬럼, 물 중 0-100% MeCN) 정제하여 표제 화합물**(BD-3)**(5 mg, 9 μmol, 9%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*549.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 2H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.83 (dt, J = 11.7, 4.2 Hz, 2H), 3.65 (tt, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 3.36 (ddd, J = 11.9, 9.9, 2.7 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.50 (dtd, J = 13.3, 9.5, 4.1 Hz, 2H).

[1608] **예 122; 3'-(6-((((1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸)아미노)메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴 (BE-3)의 합성**



[1609]

[1610] **단계 1: 3'-(6-(하이드록시메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴(BE-1)의 합성**

[1611] DIPEA(105 mg, 141 μL, 1.5당량, 908 μmol)를 EtOH(20 mL) 중 중간체 **ACC-8**(200 mg, 1.2당량, 726 μmol) 및 중간체 **B-4**(198 mg, 1당량, 605 μmol)의 용액에 첨가하고 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 추가 중간체 **B-4**(99.0 mg, 0.5당량, 303 μmol)를 첨가하고, 반응물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고 미정제 생성물을 RP 플래시 C18을 이용한 크로마토그래피 (24 g 카트리지, 25-55% MeCN/10 mM 중탄산암모늄)로 정제하여 부제 화합물**(BE-1)**(257 mg, 0.25 mmol, 42%, 48% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 490.2 $(M+H)^+$ (ES+).

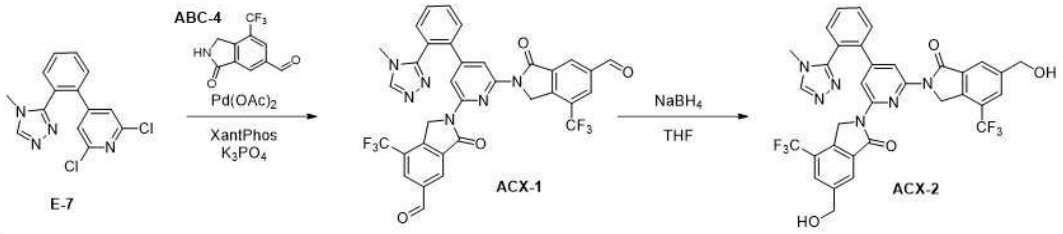
[1612] **단계 2: 3'-(6-포르밀-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴(BE-2)의 합성**

[1613] 상기 단계 1의 생성물**(BE-1)**(257 mg, 1당량, 525 μmol) 및 데스-마틴 페리오디난(334 mg, 1.5당량, 788 μmol)을 DCM(25 mL) 중에서 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(10 mL)으로 희석하고 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL)로 세척하였다. 유기물을 분리하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(물, 염기성 (0.3% 암모니아), Waters XBridge BEH C18 ODB 1, 5 μm, 30x100 mm 컬럼, 물 중 20-100% MeCN)로 정제하여 부제 화합물**(BE-2)**(11 mg, 22 μmol, 4.3%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 488.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1614] **단계 3: 3'-(6-((((1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸)아미노)메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴(BE-3)의 합성**

[1615] $NaBH(OAc)_3$(34 mg, 6.0당량, 0.16 mmol)을 DCM(2 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(BE-2)** (13 mg, 99% Wt, 1 당량, 26 μmol), (1S,2R)-2-아미노시클로펜탄-1-올, HCl**(Z-1)**(11 mg, 3당량, 79 μmol) 및 DIPEA(17 mg, 23 μL, 5당량, 0.13 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 실온에서 밤새 방치하였다. 반응 혼합물을 DCM(5 mL)으로 희석하고 포화 $NaHCO_3$(6 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하고 증발 건조시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취 HPLC(물, 염기성 (0.1% 암모니아), Waters XBridge BEH C18 ODB 1, 5 μm, 30x100 mm 컬럼, 물 중 25-100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물**(BE-3)**(4 mg, 7 μmol, 30%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*573.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 3H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.40 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 1.75 - 1.54 (m, 4H), 1.47 - 1.34 (m, 2H).

[1616] **예 123: 6-(하이드록시메틸)-2-{6-[6-(하이드록시메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]-4-[2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온 (ACX-2)의 합성**



[1617]

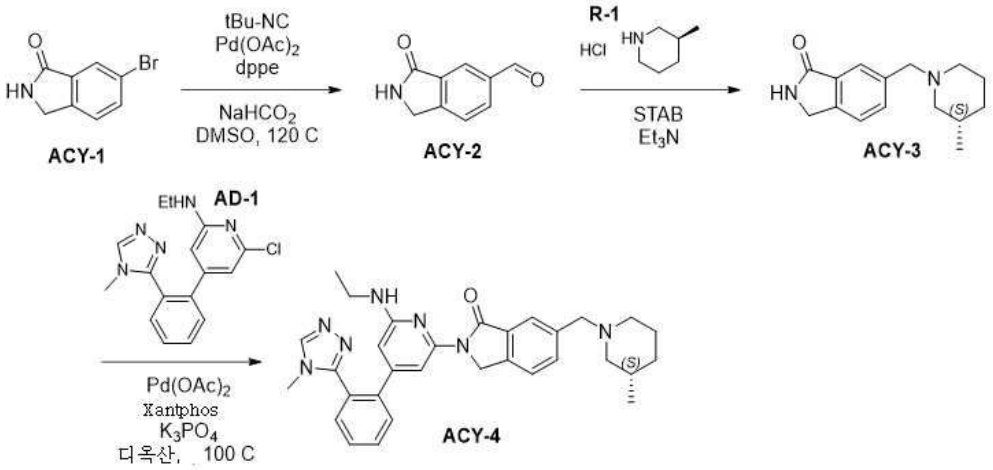
[1618] **단계 1: 2-{6-[6-포르밀-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]-4-[2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1H-이소인돌-5-카르브알데히드(ACX-1)의 합성**

[1619] 1,4-디옥산(5 mL) 중 중간체 **(E-7)** (100 mg, 1.0 당량, 328 μmol) 및 중간체 **(ABC-4)** (113 mg, 1.5 당량, 492 μmol)의 교반 혼합물에 인산칼륨 및 $Pd(OAc)_2$(7.4 mg, 0.1당량, 33 μ mol) 및 XantPhos(19 mg, 0.1당량, 33 μ mol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 30mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(2 x 30 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ACX-1)**(50 mg, 65 μmol, 22%, 90% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 691.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1620] **단계 2: 6-(하이드록시메틸)-2-{6-[6-(하이드록시메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]-4-[2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(ACX-2)의 합성**

[1621] THF (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ACX-1)** (30 mg, 1 당량, 43 μmol)의 교반 용액에 $NaBH_4$(3.3 mg, 2 당량, 86 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온에서 MeOH(1 mL)로 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물(25 mg)을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 30% B 내지 55% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 9.07)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ACX-2)**(3.1 mg, 4.4 μmol, 9.3%, 91% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 695.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.7 Hz, 4H), 7.99 (s, 2H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 3H), 5.61 (s, 2H), 5.29 (s, 4H), 4.72 (s, 4H), 3.58 (s, 3H).

[1622] **예 124: 2-[6-(에틸아미노)-4-[2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일]-6-{[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]메틸}-3H-이소인돌-1-온(ACY-4)의 합성**



[1623]

[1624] **단계 1: 3-옥소이소인돌린-5-카르브알데히드(ACY-2)의 합성**

[1625] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, DMSO(20 mL) 중 6-브로모-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 **(ACY-1)** (424 mg, 1 당량, 2.00 mmol), 삼차-부틸 이소시아나이드(199 mg, 1.2 당량, 2.40 mmol), 및 포름산 나트륨(272 mg, 2 당량, 4.00 mmol)을 넣은 다음, $Pd(OAc)_2$(45 mg, 0.1 당량, 200 μmol) 및

DPPE(159 mg, 0.2 당량, 400 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 120 °C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 48%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ACY-2)**(150 mg, 0.87 mmol, 47%, 93% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 162.0 $(M+H)^+$ (ES+).

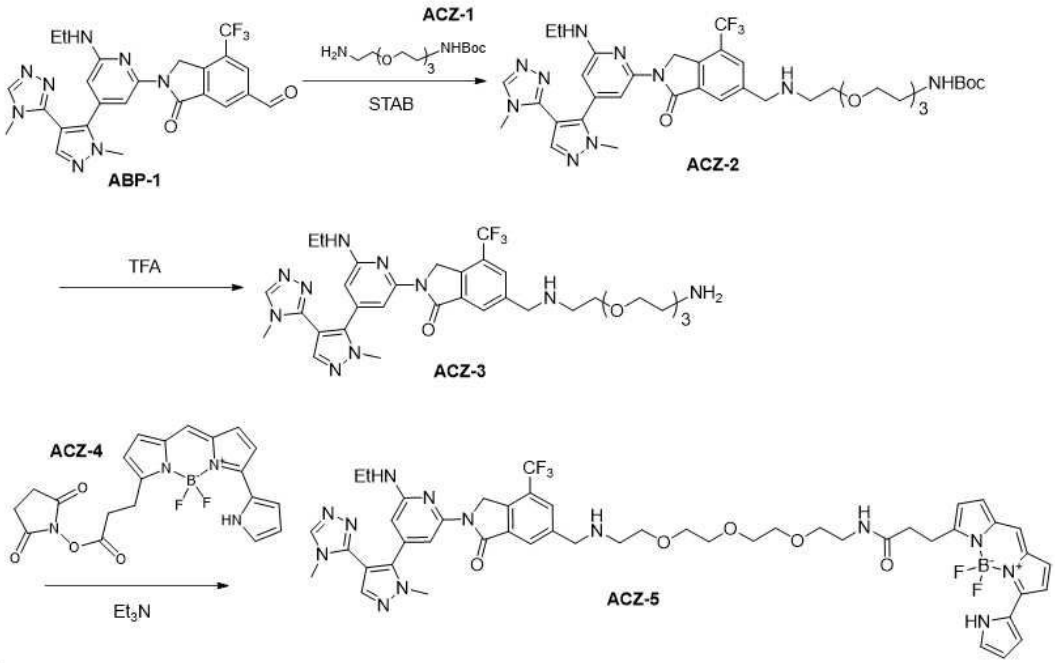
[1626] **단계 2: (S)-6-((3-메틸피페리딘-1-일)메틸)이소인돌린-1-온(ACY-3)의 합성**

[1627] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, DCM (15 mL) 중 상기 단계 1의 생성물 **(ACY-2)** (150 mg, 1 당량, 931 μmol) 및 (3S)-3-메틸피페리딘 **(R-1)** (185 mg, 2 당량, 1.86 mmol)을 실온에서 배치한 다음, Et_3N(188 mg, 2 당량, 1.86 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 $NaBH(OAc)_3$(395 mg, 2 당량, 1.86 mmol)을 0 °C에서 4시간에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na2SO4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ACY-3)**(90 mg, 295 μmol,39%, 80% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 245.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1628] **단계 3: (S)-2-(6-(에틸아미노)-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((3-메틸피페리딘-1-일)메틸)이소인돌린-1-온(ACY-4)의 합성.**

[1629] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 실온에서 1,4-디옥산 (3 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ACY-3)** (45 mg, 1 당량, 184 μmol), 중간체 **(AD-1)** (58 mg, 184 μmol, 1당량) 및 K_3PO_4 (117 mg, 3 당량, 552 μmol)를 넣은 다음, 질소 분위기 하에 $Pd(OAc)_2$(8.3 mg, 0.2 당량, 37 μmol) 및 XantPhos(43 mg, 0.4 당량, 74 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100 °C에서 추가로 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, (Na_2SO_4)로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 11% B 내지 25% B; 파장 길이: 254/210 nm; RT: 6.32. 이를 통해 표제 화합물**(ACY-4)**(15.3 mg, 28 μmol, 15%, 96% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 522.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.45 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 - 7.63 (m, 4H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.26 - 3.11 (m, 2H), 2.53 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.25 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.71 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[1630] **예 125: 4-{2-[(1-{2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1H-이소인돌-5-일}-5,8,11-트리옥사-2-아자트리데칸-13-일) 카르바모일]에틸}-2,2-디플루오로-12-(1H-피롤-2-일)-1람다5,3-디아자-2-보라트리시클로 [7.3.0.0^{3,7}]도데카-1(12),4,6,8,10-펜타엔-1-일륨-2-우이드) (ACZ-5)의 합성**



[1631]

[1632] **단계 1: 삼차-부틸 N-(1-{2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1H-이소인돌-5-일}-5,8,11-트리옥사-2-아자트리데칸-13-일)카르바메이트(ACZ-2)의 합성**

[1633] DCM (2 mL) 중 중간체 **(ABP-1)** (70 mg, 1 당량, 137 μmol) 및 삼차-부틸 N-(2-{2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에톡시}에틸)카르바메이트**(ACZ-1)**(52 mg, 1.3 당량, 178 μmol)의 교반 용액에 $NaBH(OAc)_3$(87 mg, 3 당량, 411 μmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ACZ-2)**(93 mg, 123 μmol, 85%, 92% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 699.3 $(M+H)^+$ (ES+).

[1634] **단계 2: 6-(13-아미노-5,8,11-트리옥사-2-아자트리데칸-1-일)-2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일) 피라졸-3-일] 피리딘-2-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온) (ACZ-3)의 합성**

[1635] DCM (1 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ACZ-2)** (88 mg, 1 당량, 112 μmol)의 교반 용액에 TFA(0.3 mL)를 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 2% B 내지 17% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 9.67)의 분취-HPLC로 정제하여 부제 화합물**(ACZ-3)**(65 mg, 103 μmol, 86%, 95% 순도)을 연황색 고형분으로서 수득하였다.

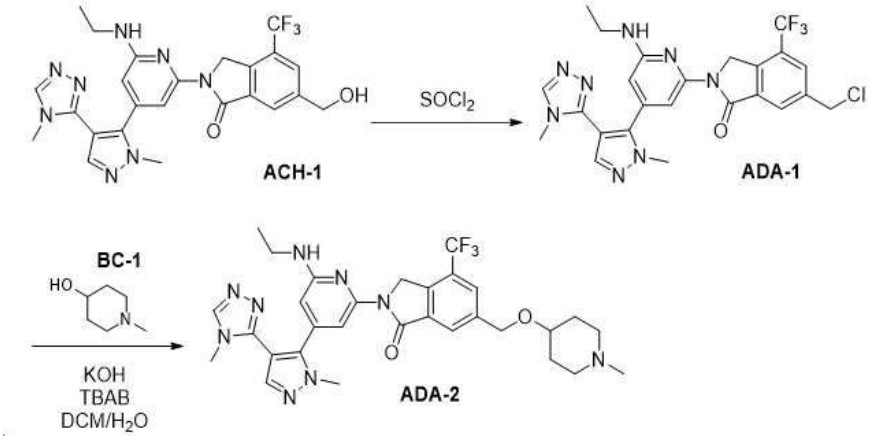
[1636] *m/z* 599.3 $(M+H)^+$ (ES+)

[1637] **단계 3: 4-{2-[(1-{2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일) 피라졸-3-일] 피리딘-2-일]-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1H-이소인돌-5-일}-5,8,11-트리옥사-2-아자트리데칸-13-일) 카르바모일]에틸}-2,2-디플루오로-12-(1H-피롤-2-일)-1람다5,3-디아자-2-보라트리시클로 [7.3.0.0^{3,7}]도데카-1(12),4,6,8,10-펜타엔-1-일륨-2-우이드) (ACZ-5)의 합성**

[1638] DMF (1 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ACZ-3)** (13 mg, 1 당량, 22 μmol) 및 Et_3N (6 mg, 3 당량, 57 μmol)의 교반 용액에 4-{3-[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]-3-옥소프로필}-2,2-디플루오로-12-(1H-피롤-2-일)-1람다5,3-디아자-2-보라트리시클로[7.3.0.0^{3,7}]도데카-1(12),4,6,8,10-펜타엔-1-일륨-2-우이드**(ACZ-4)**(6.5 mg, 0.8 당량, 15 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 40% B 내지 50% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 8.77)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ACZ-5)**(7.2 mg, 7.2 μmol, 38%, 98% 순도)을 보라색 고형

분으로서 수득하였다. *m/z* 998.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.49 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.84 (m, 3H), 7.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 4H), 6.94 - 6.79 (m, 2H), 6.34 - 6.15 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.02 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 10H), 3.54 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.37 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.25 - 1.19 (m, 3H).

[1639] **예 126: 2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-6-{[(1-메틸피페리딘-4-일)옥시]메틸}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(ADA-2)의 합성**

[1640] 

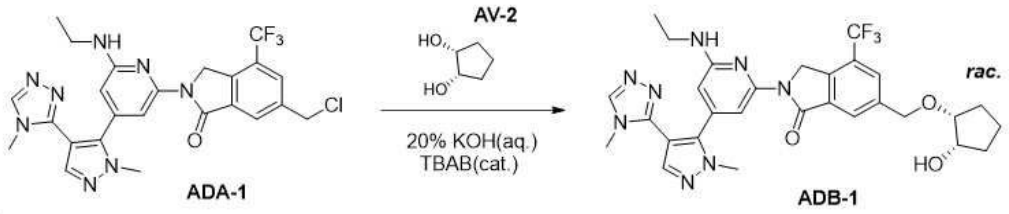
[1641] **단계 1: 6-(클로로메틸)-2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(ADA-1)의 합성**

[1642] DCM (39 mL) 중 중간체 **(ACH-1)** (197 mg, 1 당량, 384 μmol)의 교반 용액에 $SOCl_2$(137 mg, 3당량, 1.15 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH(5 mL)로 0℃에서 급냉시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ADA-1)**(171 mg, 271 μmol, 84%, 84% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 531.2/533.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1643] **단계 2: 2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-6-{[(1-메틸피페리딘-4-일)옥시]메틸}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(ADA-2)의 합성**

[1644] DCM (2 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ADA-1)** (23 mg, 43 μmol, 1당량) 및 1-메틸피페리딘-4-올 **(BC-1)** (25 mg, 5 당량, 215 μmol)의 교반 용액에 TBAB(7 mg, 0.5 당량, 21 μmol) 및 1 mL의 20% KOH 수용액을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 서서히 교반하였다. 생성된 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, DCM(3 x 20 mL)으로 추출하고, (Na_2SO_4)로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(6/1)가 포함된 분취-TLC 및 다음 조건의 Prep-HPLC(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1 % NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 32% B 내지 42% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 8.58)으로 정제하여 표제 화합물**(ADA-2)**(2.3 mg, 4.4 μmol, 8.5%, 97% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*. 522.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.30 (s, 5H), 2.01 (s, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

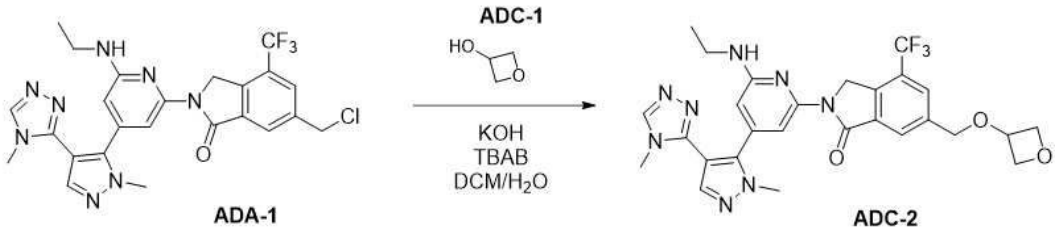
[1645] **예 127: (rac)-2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-6-({[(1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸]옥시}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(ADB-1)의 합성**



[1646]

[1647] DCM(2 mL) 중 중간체 **(ADA-1)**(88 mg, 1당량, 166 μmol) 및 (1R,2S)-시클로펜탄-1,2-디올**(AV-2)**(85 mg, 5당량, 830 μmol)의 교반 용액에 TBAB(27 mg, 0.5당량, 83 μmol) 및 1 mL의 20% KOH 수용액을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 서서히 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(3 x 30 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 41% B 내지 51% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ADB-1)**(3.9 mg, 6.5 μmol, 3.9%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 597.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s, 1H), 8.06 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.80 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.75 - 3.68 (td, J = 6.1, 3.7 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 1.82 - 1.64 (m, 4H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

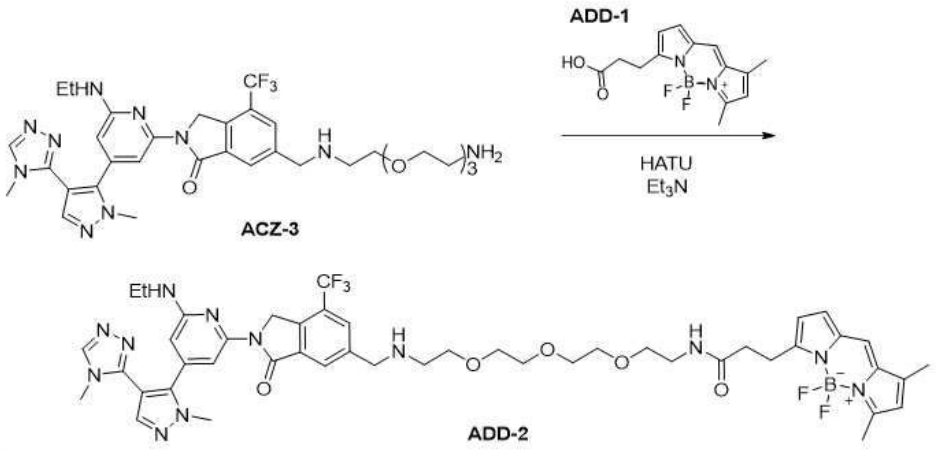
[1648] **예 128: 2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-6-[(옥세탄-3-일옥시)메틸]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(ADC-2)의 합성**



[1649]

[1650] DCM(1 mL) 중 중간체**(ADA-1)**(35 mg, 1당량, 66 μmol) 및 옥세탄-3-올**(ADC-1)**(50 mg, 10당량, 660 μmol)의 교반 용액에 TBAB(11 mg, 0.5당량, 33 μmol) 및 1 mL의 20% KOH 수용액을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 수성층을 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 35% B 내지 45% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 8.63)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ADC-2)**(4.2 mg, 7.4 μmol, 11%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*569.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.87 - 4.82 (m, 2H), 4.81 - 4.75 (m, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

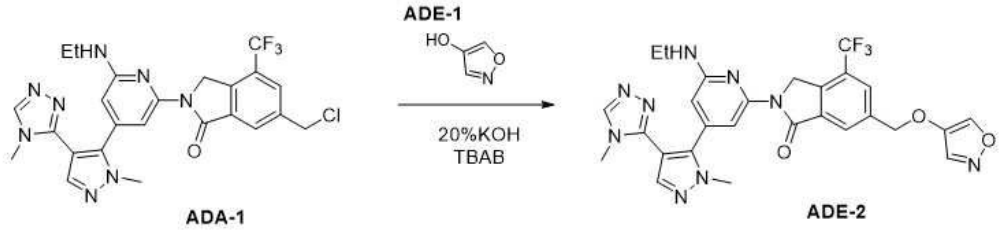
[1651] **예 129: 4-{2-[(1-{2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1H-이소인돌-5-일}-5,8,11-트리옥사-2-아자트리데칸-13-일)카르바모일]에틸}-2,2-디플루오로-10,12-디메틸-1람다5,3-디아자-2-보라트리시클로[7.3.0.0^{3,7}]도데카-1(12),4,6,8,10-펜타엔-1-일륨-2-우이드(ADD-2)의 합성**



[1652]

[1653] DMF(1.5 mL) 중 중간체 **(ACZ-3)**(7.8 mg, 0.8당량, 26 μmol) 및 Et_3N(10 mg, 3당량, 99 μmol)의 교반 용액에 HATU(17 mg, 1.3당량, 43 mmol) 및 6-({[2-(2-아미노에톡시)에틸]아미노}메틸)-2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온 **(ADD-1)**(20 mg, 1 당량, 33 μmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)가 포함된 분취-TLC 및 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 40% B 내지 50% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 8.73)의 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ADD-2)**(13.4 mg, 14 μmol, 41%, 98% 순도)을 주황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*. 961.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.92 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.70 - 3.58 (m, 10H), 3.52 (d, J = 9.4 Hz, 5H), 3.38 - 3.35 (m, 4H), 3.16 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1654] **예 130: 2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-6-[(1,2-옥사졸-4-일옥시)메틸]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(ADE-2)의 합성**

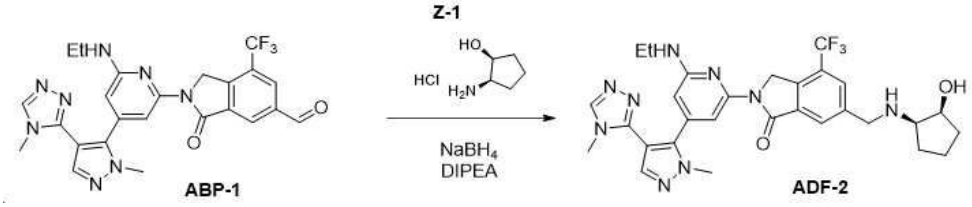


[1655]

[1656] DCM(2 mL) 중 중간체**(ADA-1)**(25 mg, 1당량, 47 μmol) 및 1,2-옥사졸-4-올**(ADE-1)**(0(20 mg, 5당량, 235 μmol)의 교반 용액에 TABA(8 mg, 0.5당량, 24 μmol) 및 1 mL의 20% KOH 수용액을 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 서서히 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 30*100 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 24% B 내지 54% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ADE-2)**(2.6 mg, 8.9%, 93% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 580.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.26 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.00-7.82 (m, 3H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.30-3.21 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1657] **예 131: 2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-6-**

({[(1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸]아미노}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(ADF-2)의 합성

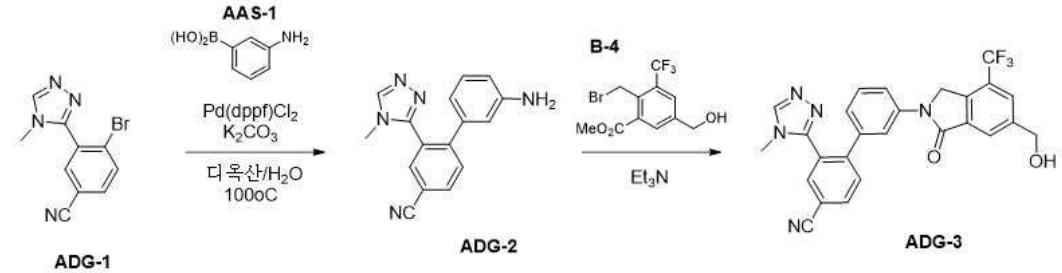


[1658]

[1659] MeOH(2 mL) 중 중간체 **(ABP-1)**(50 mg, 1당량, 98 μmol) 및 (1S,2R)-2-아미노시클로펜탄-1-올**(Z-1)**(20 mg, 2당량, 196 μmol)의 교반 용액에 DIPEA(38 mg, 3당량, 294 μmol)를 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(15 mg, 4당량, 392 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7% B 내지 31% B 7분; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 6.81)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ADF-2)**(15.1 mg, 25 μmol, 25%, 98% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*596.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 (s, 1H), 8.10 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.14 - 4.07 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.40 (m, 3H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1660] **예 132: 3'-[6-(하이드록시메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴(ADG-3)의 합성**

[1661] **단계 1: 3'-아미노-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴(ADG-2)의 합성**



[1662]

[1663] 8 mL 밀봉 튜브에, 1,4-디옥산 (2 mL) 물(0.2 mL) 중 4-브로모-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴**(ADG-1)** (60 mg, 1 당량, 228 μmol), 3-아미노페닐보론산 **(AAS-1)** (31 mg, 1 당량, 228 μmol) 및 K_2CO_3 (95 mg, 3 당량, 684 μmol)을 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$. DCM(17 mg, 0.1당량, 23 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(36% MeCN 최대 48%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ADG-2)**(35 mg, 114 μmol, 56%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 276.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1664] **단계 2: 3'-[6-(하이드록시메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴(ADG-3)의 합성**

[1665] 8 mL 밀봉 튜브에 EtOH (1 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ADG-2)** (20 mg, 1 당량, 73 μmol) 및 중간체 **(B-4)** (36 mg, 1.5 당량, 109 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 3분에 걸쳐 Et_3N (22 mg, 3 당량, 219 μmol)을 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 추가로 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 19X150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 30 B 내지 60 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 6.08, 표제 화합물 **(ADG-3)**(1.7 mg, 3.5 μmol, 4.7%,

98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*490.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (s, 1H), 8.25 - 8.10 (m, 1H), 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.08 - 7.87 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.60 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.71 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H).

[1666] **예 133: 2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-6-({[(1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸]옥시}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(ADH-1)의 합성**

[1667] 

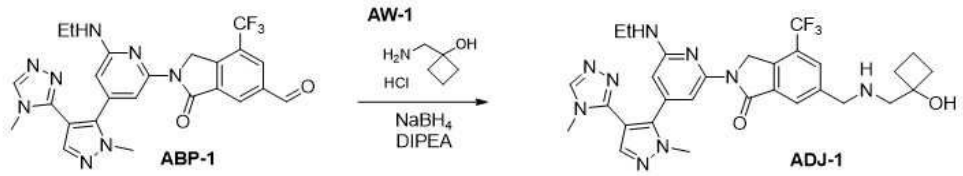
[1668] 라세미 화합물**(ADB-1)**(25 mg, 1 당량, 42 μmol)을 다음 조건(컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: MTBE: MEOH=2: 1, 이동상 B: Hex (0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC; 유속: 45 mL/분; 구배: 30분 동안 55% B 내지 55% B; 파장 길이: 220/254 nm; RT1(분): 23.4; RT2(분): 26.9)의 키랄 분취-HPLC로 분리하여 표제 화합물 **(ADH-1)** (10.8 mg, 18 μmol, 43%, 99 % 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 597.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s, 1H), 8.05 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.80 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78-3.64 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.31-3.20 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 4H), 1.64-1.50 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H). 컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4.6*100 mm, 3μm; 이동상 A: MTBE(0.1%DEA): Hex: MeOH=30: 55: 15; 유속: 1 mL/분; RT: 8.490.

[1669] **예 134: 2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-6-({[(1S,2R)-2-하이드록시시클로펜틸]옥시}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(ADI-1)의 합성**

[1670] 

[1671] 라세미 화합물**(ADB-1)**(25 mg, 1 당량, 42 μmol)을 다음 조건(컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: MTBE: MEOH=2: 1, 이동상 B: Hex (0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC; 유속: 45 mL/분; 구배: 30분 동안 55% B 내지 55% B; 파장 길이: 220/254 nm; RT1(분): 23.4; RT2(분): 26.9)의 키랄 분취-HPLC로 분리하여 표제 화합물 **(ADI-1)** (10.4 mg, 17 μmol, 41%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 597.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s, 1H), 8.05 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.80 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77-3.63 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 2H), 1.86-1.62 (m, 4H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.51-1.38 (m, 1H), 1.26-1.08 (m, 3H). 컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4.6*100 mm, 3μm; 이동상 A: MTBE(0.1%DEA): Hex: MeOH=30: 55: 15; 유속: 1 mL/분; RT: 9.545.

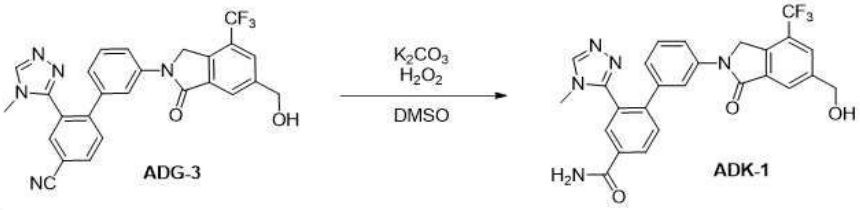
[1672] **예 135: 2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(ADJ-1)의 합성**



[1673]

[1674] MeOH (15 mL) 중 중간체 **(ABP-1)** (100 mg, 1 당량, 196 μmol) 및 1-(아미노메틸)시클로부탄-1-올, HCl**(AW-1)**(40 mg, 2당량, 392 μmol)의 교반 용액에 DIPEA(51 mg, 2당량, 392 μmol)를 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(30 mg, 4 당량, 784 μmol)를 0 °C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, 0 °C에서 5 mL의 얼음물을 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 8% B 내지 32% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 6.12)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ADJ-1)**(50.1 mg, 84 μmol, 43%, 99% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*596.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.14 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.25 - 4.19 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 2.94 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 2.18 - 2.05 (m, 4H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

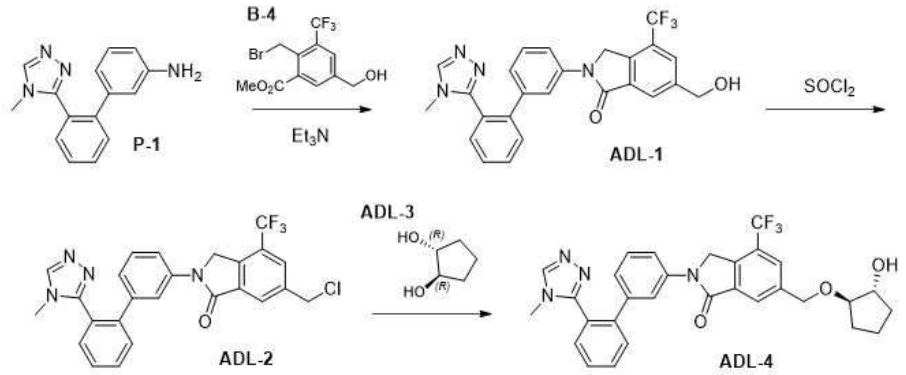
[1675] **예 136: 3'-[6-(하이드록시메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복사미드(ADK-1)의 합성**



[1676]

[1677] DMSO (1 mL) 중 화합물 **(ADG-3)** (30 mg, 1 당량, 60 μmol) 및 K_2CO_3 (25 mg, 3 당량, 180 μmol)의 교반 용액에 과산화수소 용액(0.5 mL, 30% Wt)을 0 °C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 추가로 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 MeCN(0% MeCN 최대 50%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 15% B 내지 35% B, 검출기, UV 254/220 nm; RT: 9.4. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(ADK-1)**(1.2 mg, 2.3 μmol, 3.9%, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 508.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.44 (s, 1H), 8.28-8.20 (m, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.95 - 7.79 (m, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz,1H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.24 (s, 3H).

[1678] **예 137: 6-({[(1R,2R)-2-하이드록시시클로펜틸]옥시}메틸)-2-[2'-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(ADL-4)의 합성**

[1679] 

[1680] **단계 1: 6-(하이드록시메틸)-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ADL-1)의 합성**

[1681] EtOH (5 mL) 중 중간체 **(P-1)** (104 mg, 0.42 mmol, 1당량) 및 중간체 **(B-4)** (136 mg, 1 당량, 0.42 mmol)의 교반 혼합물에 Et_3N(126 mg, 3 당량, 1.25 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60 °C에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 30%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물**(ADL-1)**(70 mg, 0.14 mmol, 36%, 91% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 465.1 $(M+H)^+$ (ES+).

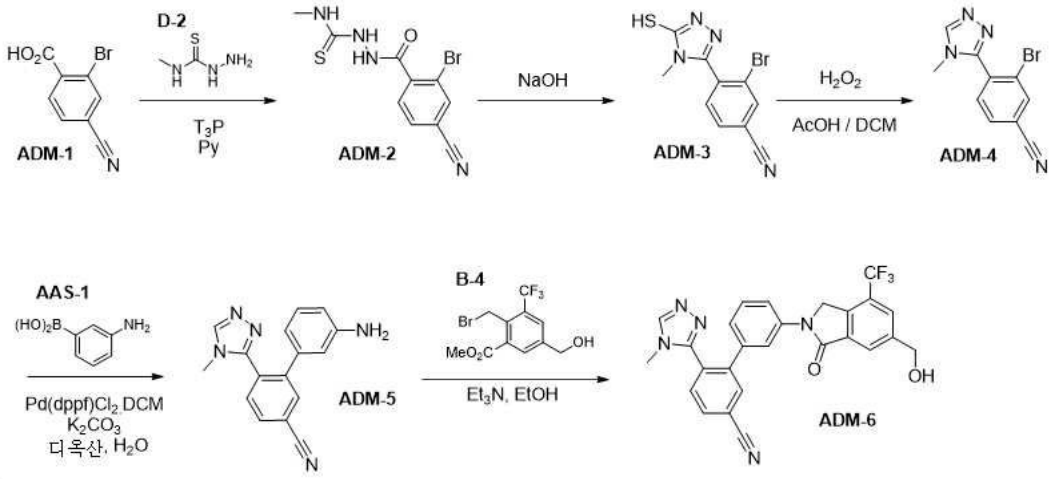
[1682] **단계 2: 6-(클로로메틸)-4-(1,1-디플루오로에틸)-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)이소인돌린-1-온(ADL-2)의 합성**

[1683] 25mL 둥근 바닥 플라스크에 DCM (3 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ADL-1)** (40 mg, 1 당량, 86 μmol) 및 $SOCl_2$ (31 mg, 3 당량, 0.26 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 30%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(ADL-2)**(25 mg, 47 μmol, 60%, 90% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 479.1/481.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1684] **단계 3: 6-((((1R,2R)-2-하이드록시시클로펜틸)옥시)메틸)-2-(2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ADL-4)의 합성**

[1685] DCM (1.5 mL) 및 H_2O (1.5 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ADL-2)** (20 mg, 1 당량, 41 μmol) 및 (1R,2R)-시클로펜탄-1,2-디올**(ADL-3)**(8.5 mg, 2당량, 82 μmol)의 교반 혼합물에 NaOH(5 mg, 3당량, 0.12 mmol) 및 TBAHS(14 mg, 1당량, 41 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 30*100 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 28% B 내지 53% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 8.87)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ADL-4)**(2.1 mg, 3.8 μmol, 9.2%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 549.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 3H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 3H), 1.66 - 1.54 (m, 1H).

[1686] **예 138: 합성 3'-[6-(하이드록시메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]-6-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-카르보니트릴 (ADM-6)**



[1687]

[1688] **단계 1: 2-브로모-4-시아노-N-[(메틸카바모티오일)-아미노]-벤즈아미드(ADM-2)의 합성**

[1689] DMF (15 mL) 중 2-브로모-4-시아노벤조산 **(ADM-1)** (500 mg, 1 당량, 2.21 mmol) 및 4-메틸-3-티오세미카바지드 **(D-2)**(698 mg, 3 당량, 6.63 mmol)의 교반 용액에 T_3P(2.82 g, 4 당량, 8.84 mmol) 및 피리딘(1.05 g, 6 당량, 13.3 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 미정제 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 313.0/315.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1690] **단계 2: 3-브로모-4-(4-메틸-5-설파닐-1,2,4-트리아졸-3-일)-벤조니트릴(ADM-3)의 합성**

[1691] 상기 단계 1의 생성된 혼합물**(ADM-2)** 및 수성 NaOH(22 mL, 1 M, 10 당량, 22.1 mmol)를 80 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 잔류물을 물로 희석하였다. 용액의 pH 값을 1N HCl로 4로 조정하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ADM-3)**(140 mg, 0.43 mmol, 21%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 295.0/297.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1692] **단계 3: 3-브로모-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-벤조니트릴(ADM-4)의 합성**

[1693] DCM (10 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ADM-3)** (50 mg, 1 당량, 160 μmol) 및 과산화수소(12 mg, 2 당량, 330 μmol)의 교반 용액에 AcOH(51 mg, 5 당량, 840 μmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(수성)으로 pH 9까지 염기화시켰다. 생성된 혼합물을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ADM-4)**(40 mg, 146 μmol, 89%, 96% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 263.0/265.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1694] **단계 4: 3'-아미노-6-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-카르보니트릴(ADM-5)의 합성**

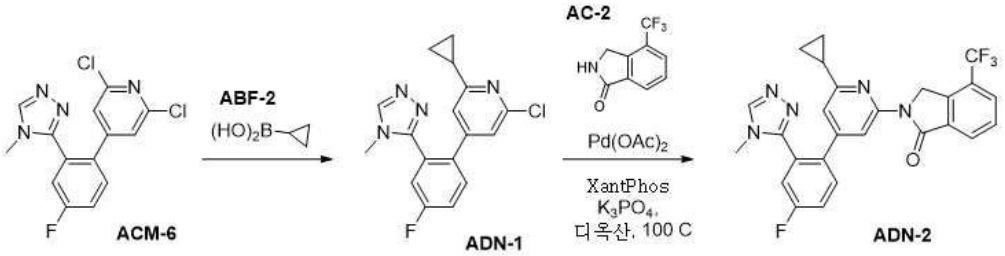
[1695] 1,4-디옥산 (4 mL) 및 물 (1 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(ADM-4)** (40 mg, 1 당량, 152 μmol) 및 3-아미노페닐보론산 **(AAS-1)** (23 mg, 1.1 당량, 160 μmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(63 mg, 3 당량, 450 μmol) 및 Pd(dppf)Cl_2.DCM(22 mg, 0.2 당량, 30 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ADM-5)**(30 mg, 101 μmol, 71%, 93% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 276.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1696] **단계 5: 3'-[6-(하이드록시메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]-6-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-카르보니트릴(ADM-6)의 합성**

[1697] EtOH (2 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(ADM-5)** (30 mg, 1 당량, 100 μmol) 및 중간체 **(B-4)** (89 mg, 2.5 당량,

270 μmol)의 교반 용액에 Et_3N(55 mg, 5 당량, 540 μmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 MeCN(30% MeCN, 10분 내 최대 45%; 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 30*100 mm,5 μm; 이동상 A: 물(0.05%TFA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 24 B 내지 46 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 6.75. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(ADM-6)**(4.6 mg, 8.9 μmol, 8%, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 490.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.45 (s, 1H), 8.17 - 8.07 (m, 2H), 8.03 - 7.92 (m, 3H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.23 (s, 3H).

[1698] **예 139: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(ADN-2)의 합성**



[1699]

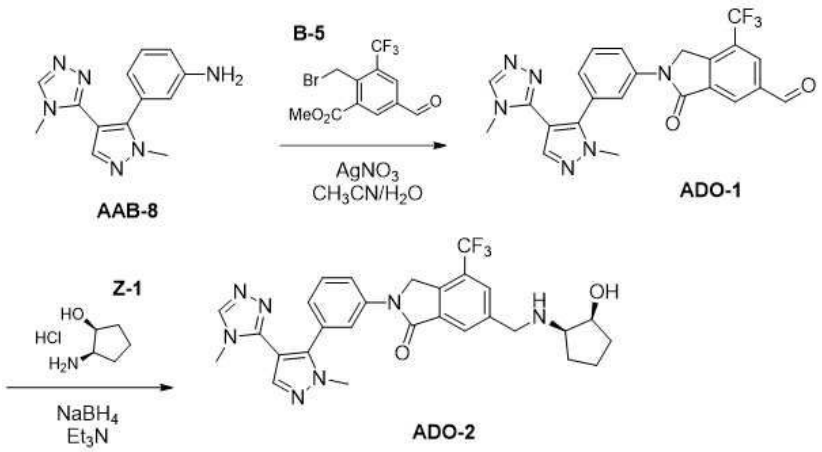
[1700] **단계 1: 2-클로로-6-시클로프로필-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘(ADN-1)의 합성.**

[1701] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 톨루엔(15 mL) 중 중간체 **(ACM-6)** (650 mg, 1 당량, 2.01 mmol), 시클로프로필보론산 **(ABF-2)** (207 mg, 1.2 당량, 2.41 mmol) 및 인산칼륨 (1.28 g, 3 당량, 6.03 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 넣었다. 그런 다음, $Pd(OAc)_2$(59 mg, 0.13당량, 261 μmol) 및 트리시클로헥실포스판(73 mg, 0.13당량, 261 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 이를 통해 부제 화합물 **(AND-1)**(310 mg, 945 μmol, 47%)을 갈색 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 329.1/331.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1702] **단계 2: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(ADN-2)의 합성**

[1703] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ADN-1)** (16 mg, 1 당량, 49 μmol), 중간체 **(AC-2)** (10 mg, 1 당량, 49 μmol) 및 K_3PO_4 (31 mg, 3 당량, 147 μmol)의 교반 혼합물에 $Pd(OAc)_2$ (2.2 mg, 0.2 당량, 10 μmol) 및 XantPhos (11 mg, 0.4 당량, 20 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 45% B 내지 60% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 9.9)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ADN-2)**(6.2 mg, 12 μmol, 25%, 97% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*494.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 2H), 7.61 - 7.33 (m, 2H), 6.91 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.05 - 0.98 (m, 4H).

[1704] **예 140: 6-({[(1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸]아미노}메틸)-2-{3-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]페닐}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(ADO-2)의 합성**



[1705]

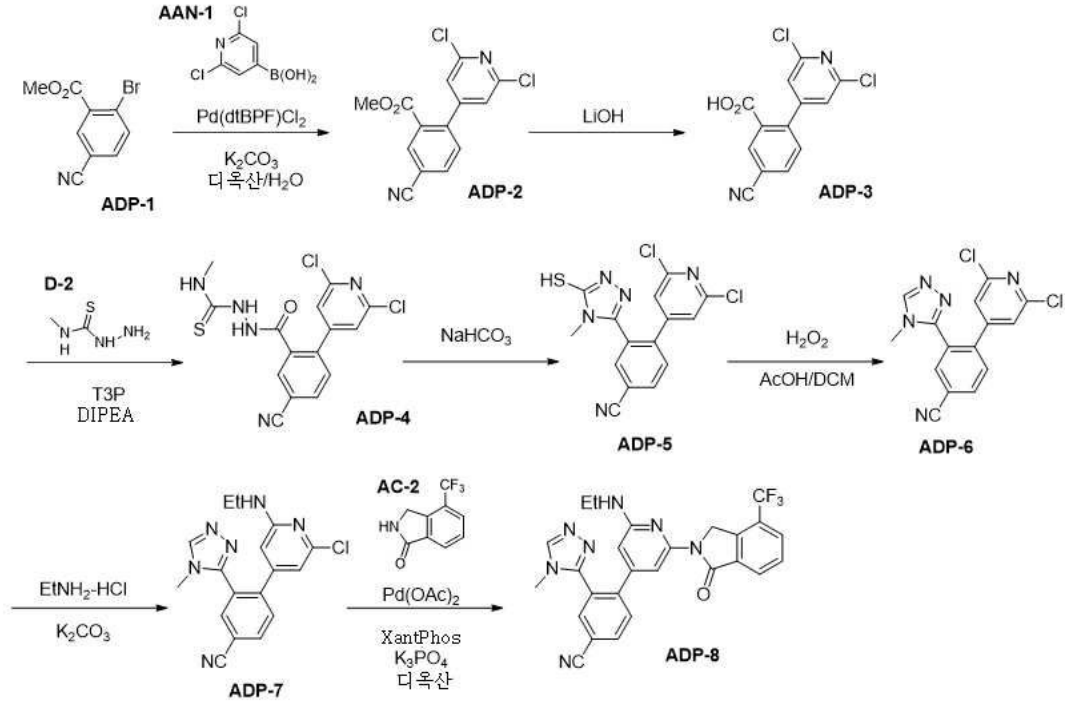
[1706] **단계 1: 2-{3-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]페닐}-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1H-이소인돌-5-카르브알데히드(ADO-1)의 합성**

[1707] 실온에서 MeCN (6 mL) 및 H_2O (3 mL) 중 중간체 **(B-5)** (150 mg, 1 당량, 461 μmol), 중간체 **(AAB-8)** (129 mg, 507 μmol, 1.1당량) 및 질산은(235 mg, 3당량, 1.38 mmol)의 교반 용액에. 생성된 혼합물을 60 °C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 50%, 24분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(ADO-1)**(90 mg, 177 μmol, 42%, 92% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 467.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1708] **단계 2: 6-({[(1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸]아미노}메틸)-2-{3-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]페닐}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(ADO-2)의 합성**

[1709] 실온에서 MeOH (10 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ADO-1)** (80 mg, 1 당량, 172 μmol) 및 (1S,2R)-2-아미노시클로펜탄-1-올, HCl **(Z-1)** (35 mg, 1.5 당량, 258 μmol) 및 Et_3N (52 mg, 3 당량, 516 μmol)의 교반 용액에. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(97 mg, 15 당량, 2.58 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30 °C에서 2일 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 그런 다음, 0 °C에서 2 mL의 얼음물을 첨가하여 반응물을 급냉시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 30% B 내지 50% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ADO-2)**(19.4 mg, 35 μmol, 21%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*552.0 $(M+H)^+$ (ES+). 1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.46 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 4.10 - 3.95 (m, 5H), 3.43 (s, 3H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 1.98 - 1.68 (m, 4H), 1.63 - 1.49 (m, 2H).

[1710] **예 141: 4-[2-(에틸아미노)-6-[1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ADP-8)의 합성**



[1711]

[1712] **단계 1: 메틸 5-시아노-2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)벤조에이트(ADP-2)의 합성**

[1713] 1,4-디옥산 (30 mL) 및 H_2O (3 mL) 중 메틸 2-브로모-5-시아노벤조에이트 **(ADP-1)** (2.40 g, 1 당량, 10.0 mmol), 2,6-디클로로피리딘-4-일보론산 **(AAN-1)** (1.92 g, 1 당량, 10.0 mmol) 및 K_2CO_3 (4.15 g, 3 당량, 30 mmol)의 교반 용액에 $Pd(dtBPF)Cl_2$(652 mg, 0.1 당량, 1.00 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 건조시켰다($Na"_2SO_4$). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(4/1)를 갖는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(ADP-2)**(2.2 g, 5.96 mmol, 72%, 83% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 307.0/309.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1714] **단계 2: 5-시아노-2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)벤조산(ADP-3)의 합성**

[1715] 실온에서 THF(30 mL) 및 H2O (10 mL) 중 상기 단계 1의 생성물(**ADP-2**) (2.20 g, 1 당량, 7.16 mmol) 및 LiOH (860 mg, 5 당량, 35.8 mmol)의 교반 용액에. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 HCl(4M)로 0 oC에서 pH3로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na2SO4). 여과 후, 여액을 진공에서 농축시켜 부제 화합물(**ADP-3**)(2.1 g, 6.11 mmol, 95%, 85% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. m/z 293.0/295.0 (M+H)+ (ES+).

[1716] **단계 3: 5-시아노-2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-N-[(메틸카르바모티오일)아미노]벤즈아미드(ADP-4)의 합성**

[1717] 실온에서 DMF (20 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ADP-3)** (2.10 g, 1 당량, 7.17 mmol), 4-메틸-3-티오세미카바지드**(D-2)**(753 mg, 1 당량, 7.17 mmol), T_3P(DMF 중 50%)(9.12 g, 50% Wt, 4 당량, 28.7 mmol), 및 DIPEA(5.56 g, 6 당량, 43.0 mmol)의 교반 용액에. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 40%, 24분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(ADP-4)**(1.9 g, 4.51 mmol, 70%, 90% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 380.0/382.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1718] **단계 4: 4-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-3-(4-메틸-5-설파닐-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ADP-5)의 합성**

[1719] $NaHCO_3$ (20 mL, 1 M)의 수용액 중 상기 단계 3의 생성물**(ADP-4)** (1.90 g, 1 당량, 5.00 mmol)의 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 40%, 25분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(ADP-5)**(1.3 g, 3.42 mmol, 61%, 95% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 362.0/364.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1720] **단계 5: 4-(2, 6-디클로로피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ADP-6)의 합성**

[1721] 실온에서 DCM (20 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(ADP-5)** (1.30 g, 1 당량, 3.59 mmol), H_2O_2 (610 mg, 30% Wt, 5 당량, 17.9 mmol), AcOH (431 mg, 2 당량, 7.18 mmol)의 교반 용액에. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 45%, 25분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(ADP-6)**(750 mg, 2.05 mmol, 63%, 90% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 330.0/332.0 $(M+H)^+$ (ES+).

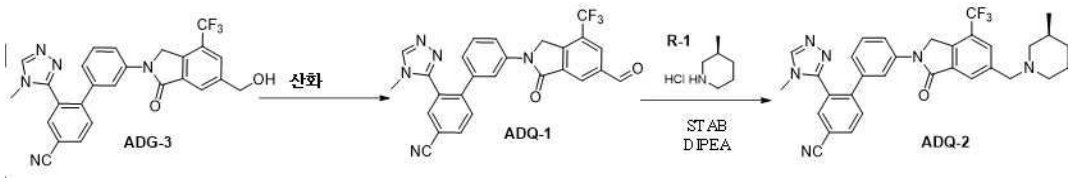
[1722] **단계 6: 4-[2-클로로-6-(에틸아미노)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1, 2, 4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ADP-7)의 합성**

[1723] 실온에서 NMP (20 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(ADP-6)** (350 mg, 1 당량, 1.06 mmol), $EtNH_2$-HCl (864 mg, 10 당량, 10.6 mmol) 및 K_2CO_3 (1.46 g, 10 당량, 10.6 mmol)의 교반 용액에. 생성된 혼합물을 120°C에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 50%, 27분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(ADP-7)**(260 mg, 0.71 mmol, 72%, 92% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 339.1/341.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1724] **단계 7: 4-[2-(에틸아미노)-6-[1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1, 2, 4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ADP-8)의 합성**

[1725] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(ADP-7)** (40 mg, 1 당량, 118 μmol), 4-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 **(AC-2)** (29 mg, 1.2 당량, 142 μmol) 및 K_3PO_4 (75 mg, 3 당량, 354 μmol)의 교반 용액에 $Pd(OAc)_2$(2.65 mg, 0.1 당량, 12 μmol) 및 Xantphos(14 mg, 0.2 당량, 24 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(40% MeCN 최대 80%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 46% B 내지 62% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ADP-8)**(7.7 mg, 15 μmol, 13%, 98% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 504.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.51 (s, 1H), 8.17-8.04 (m, 3H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.31-3.25 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1726] **예 142: 2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-3'-(6-{[(3S)-3-메틸 피페리딘-1-일]메틸}-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴(ADQ-2)의 합성**

[1727] 

[1728] **단계 1: 3'-(6-포르밀-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-**

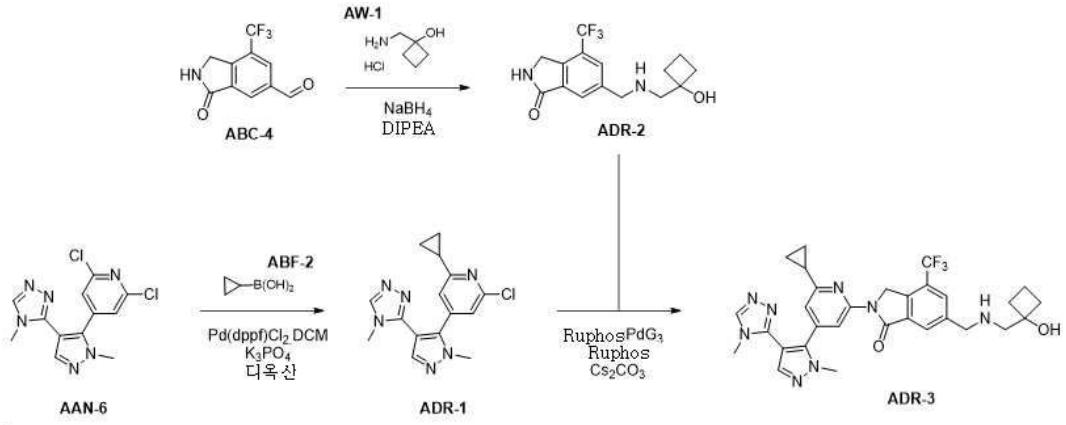
[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴

[1729] BE-3의 합성을 위해 단계 2와 유사한 방식으로 반응을 수행하였다 (예 122).

[1730] **단계 2: 2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-3'-(6-{[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일] 메틸}-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴(ADQ-2)의 합성**

[1731] DCM(10 mL) 중 중간체 **(ADQ-1)**(50 mg, 1당량, 103 μmol) 및 (S)-3-메틸피페리딘, HCl**(R-1)**(31 mg, 3당량, 309 μmol)의 교반 용액에 DIPEA(16 mg, 124 μmol, 1.2당량) 및 $NaBH(OAc)_3$(44 mg, 2당량, 206 μmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH(1 mL)로 0°C에서 급냉시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 50% B 내지 65% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ADQ-2)**(23.5 mg, 41 μmol, 40%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*571.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (s, 1H), 8.24-8.17 (m, 1H), 8.13 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96-7.86 (m, 2H), 7.72 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.77-2.68 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 4H), 1.52-1.44 (m, 1H), 0.92-0.80 (m, 4H).

[1732] **예 143: 2-{6-시클로프로필-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온)(ADR-3)의 합성**



[1733]

[1734] **단계 1: 2-클로로-6-시클로프로필-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘(ADR-1)의 합성**

[1735] 1,4-디옥산 (1 mL) 중 중간체 **(AAN-6)** (30 mg, 1 당량, 97 μmol), 시클로프로필보론산 **(ABF-2)** (14 mg, 1.7 당량, 165 μmol) 및 K_3PO_4 (41 mg, 2 당량, 194 μmol)의 교반 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2.DCM(7.1 mg, 0.1 당량, 10 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(ADR-1)**(20 mg, 57 μmol, 65%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 315.1/317.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1736] **단계 2: 6-((((1-하이드록시시클로부틸)메틸)아미노)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ADR-2)의 합성**

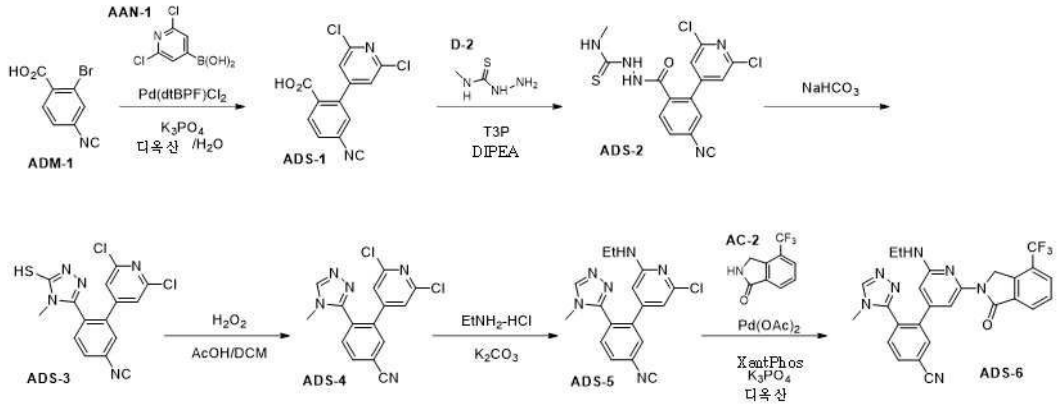
[1737] MeOH(6 mL) 중 1-(아미노메틸)시클로부탄-1-올**(AW-1)**(33 mg, 1.5 당량, 327 μmol) 및 DIPEA(85 mg, 3 당량, 654 μmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 중간체**(ABC-4)**(50 mg, 1당량, 218 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(41 mg, 5 당량, 1.09 mmol)를 실온에서 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, 0°C에서 2 mL의 얼음물을 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2

x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 잔류물을 DCM/석유 에테르(1/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ADR-2)**(36 mg, 105 μmol, 51%, 92% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 315.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1738] **단계 3: 2-{6-시클로프로필-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온)(ADR-3)의 합성**

[1739] 1,4-디옥산 (15 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ADR-2)** (100 mg, 1 당량, 318 μmol), 상기 단계 1의 생성물**(ADR-1)** (100 mg, 1 당량, 318 μmol) 및 Cs_2CO_3 (207 mg, 2 당량, 636 μmol)의 교반 용액에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(53 mg, 0.2 당량, 64 μmol) 및 RuPhos(59 mg, 0.4 당량, 127 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 11분 동안 12% B 내지 23% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 13.1)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ADR-3)**(64.1 mg, 106 μmol, 34%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 593.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s, 1H), 8.26 - 8.15 (m, 2H), 8.07 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.23 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.15 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.44 - 1.32 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 4H).

[1740] **예 144: 3-[2-(에틸아미노)-6-[1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일]-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ADS-6)의 합성**



[1741]

[1742] **단계 1: 4-시아노-2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)벤조산(ADS-1)의 합성**

[1743] 1,4-디옥산 (20 mL) 및 물 (1 mL) 중 2-브로모-4-시아노벤조산 **(ADM-1)** (2.00 g, 1 당량, 8.85 mmol), 2,6-디클로로피리딘-4-일보론산 **(AAN-1)** (1.19 g, 0.7 당량, 6.19 mmol) 및 K_3PO_4 (3.67 g, 3 당량, 26.5 mmol)의 교반 용액에 $Pd(dtBPF)Cl_2$(577 mg, 0.1 당량, 0.89 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 MeCN(50% MeCN 최대 70%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ADS-1)**(350 mg, 1.08 mmol, 14%, 90% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 293.0/295.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1744] **단계 2: 4-시아노-2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-N-[(메틸카르바모티오일)아미노]벤즈아미드 (ADS-2)**

[1745] DMF (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ADS-1)** (350 mg, 1 당량, 1.19 mmol) 및 4-메틸-3-티오세미카바지드**(D-**

2)(151 mg, 1.2 당량, 1.43 mmol)의 교반 용액에 T_3P(EA 중 50%)(2.28 g, 50% Wt, 6 당량, 7.16 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 MeCN(52% MeCN 최대 73%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ADS-2)**(330 mg, 0.80 mmol, 73%, 92% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 380.0/382.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1746] **단계 3: 3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-4-(4-메틸-5-설파닐-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ADS-3)의 합성**

[1747] 8 mL 바이알에 상기 단계 2의 생성물**(ADS-2)**(330 mg, 1 당량, 0.87 mmol) 및 수성 $NaHCO_3$(6 mL, 1 M)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(44% MeCN 최대 65%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ADS-3)**(300 mg, 0.79 mmol, 95%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 362.0/364.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1748] **단계 4: 3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ADS-4)의 합성**

[1749] DCM (10 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(ADS-3)** (300 mg, 1 당량, 0.83 mmol) 및 AcOH (100 mg, 2 당량, 1.66 mmol)의 교반 용액에 H_2O_2(469.7 mg, 30% Wt, 5 당량, 4.15 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 MeCN(56% MeCN 최대 83%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ADS-4)**(150 mg, 0.41 mmol, 50%, 91% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 330.0/332.0 $(M+H)^+$ (ES+).

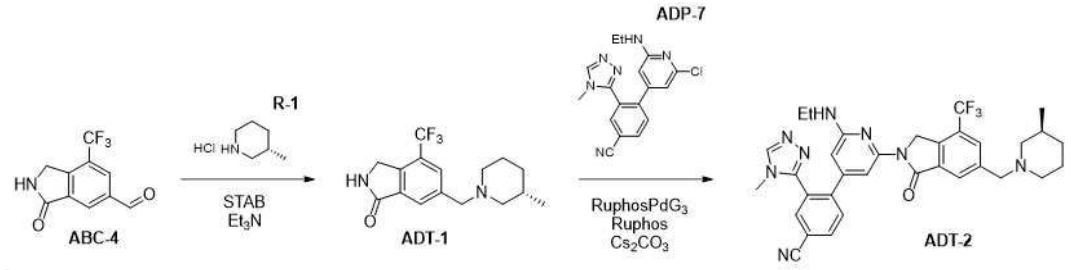
[1750] **단계 5: 3-[2-클로로-6-(에틸아미노)피리딘-4-일]-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ADS-5)의 합성**

[1751] NMP (10 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(ADS-4)** (100 mg, 1 당량, 0.30 mmol) 및 $EtNH_2$-HCl (741 mg, 30 당량, 9.09 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(1.26 g, 30 당량, 9.09 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 110°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 MeCN(60% MeCN 최대 80%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ADS-5)**(80 mg, 0.21 mmol, 78%, 90% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 339.1/341.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[1752] **단계 6: 3-[2-(에틸아미노)-6-[1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일]-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ADS-6)의 합성**

[1753] 1,4-디옥산 (3 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(ADS-5)** (80 mg, 1 당량, 0.24 mmol), 중간체 **(AC-2)** (57 mg, 1.2 당량, 0.28 mmol) 및 K_3PO_4 (150 mg, 3 당량, 0.71 mmol)의 교반 용액에 $Pd(OAc)_2$(5.3 mg, 0.1 당량, 24 μmol) 및 XantPhos(27 mg, 0.2 당량, 47 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(36% MeCN 최대 70%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 38% B 내지 65% B; 파 길이: 254/220 nm; RT: 8.48)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ADS-6)**(19.8 mg, 39 μmol, 17%, 99% 순도)를 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 504.0 $(M+H)^+$ (ES+) ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.51 (s, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.86 - 7.73 (m, 2H), 7.51 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.29 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1754] **예 145: 4-[2-(에틸아미노)-6-(6-{[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]메틸}-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ADT-2)의 합성**



[1755]

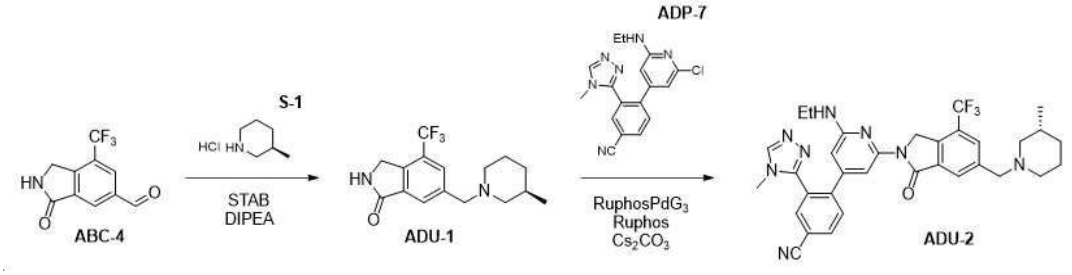
[1756] **단계 1: 6-{[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]메틸}-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온(ADT-1)의 합성**

[1757] 8 mL 밀봉 튜브에, DCM(3 mL) 중 **중간체(ABC-4)**(100 mg, 1 당량, 0.44 mmol), Et_3N(265 mg, 6 당량, 2.62 mmol) 및 (S)-3-메틸피페리딘, HCl**(R-1)**(43 mg, 1 당량, 0.44 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 $NaBH(OAc)_3$(555 mg, 6당량, 2.62 mmol)을 0℃에서 10분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 50%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물 **(ADT-1)** (41 mg, 0.12 mmol, 30%, 90% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 313.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1758] **단계 2: 합성 4-[2-(에틸아미노)-6-(6-{[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]메틸}-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (ADT-2)**

[1759] 1,4-디옥산 (8 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ADT-1)** (70 mg, 1 당량, 0.22 mmol), 중간체 **(ADP-7)** (75.93 mg, 1 당량, 0.22 mmol) 및 Cs_2CO_3 (146 mg, 2 당량, 0.45 mmol)의 교반 용액에 RuPhos(42 mg, 0.4 당량, 90 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(37 mg, 0.2 당량, 45 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 최종 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 마이크로파 방사선으로 조사하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1/1)로 분취-TLC로 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 2% B 내지 10% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 6.2)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ADT-2)**(9.9 mg, 16 μmol, 7.1%, 99% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 615.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.51 (s, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.23 - 5.19 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.81 - 1.56 (m, 5H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 - 0.89 (m, 4H).

[1760] **예 146: 4-[2-(에틸아미노)-6-(6-{[(3R)-3-메틸피페리딘-1-일]메틸}-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1, 2, 4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ADU-2)의 합성**



[1761]

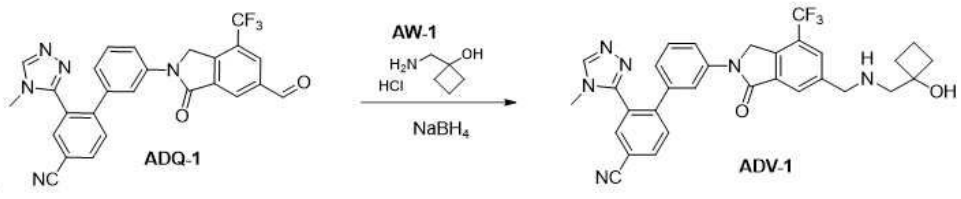
[1762] **단계 1: 6-{[(3R)-3-메틸피페리딘-1-일]메틸}-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온(ADU-1)의 합성**

[1763] 실온에서 DCM(10 mL) 중 (3R)-3-메틸피페리딘,HCl**(S-1)**(57 mg, 1.2 당량, 0.42 mmol) 및 DIPEA(68 mg, 1.5 당량, 0.52 mmol)의 교반 용액에. 생성된 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 중간체**(ABC-4)**(80 mg, 1 당량, 0.35 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH(OAc)_3$(370 mg, 5 당량, 1.75 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, Wwter(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 60%, 24분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(ADU-1)**(60 mg, 0.18 mmol, 55%, 92% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 313.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1764] **단계 2: 4-[2-(에틸아미노)-6-(6-{[(3R)-3-메틸피페리딘-1-일]메틸}-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1, 2, 4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ADU-2)의 합성**

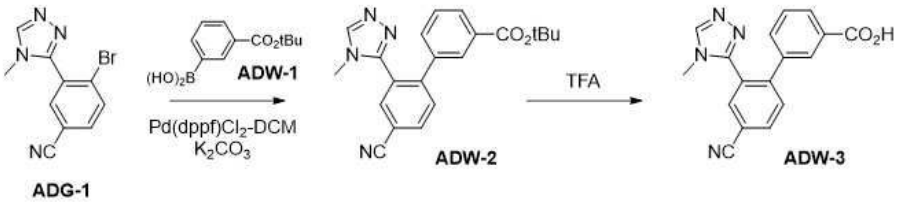
[1765] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ADU-1)** (60 mg, 1 당량, 0.19 mmol), 중간체 **(ADP-7)** (72 mg, 1.1 당량, 0.21 mmol) 및 Cs_2CO_3 (125 mg, 2 당량, 0.38 mmol)의 교반 용액에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(32 mg, 0.2 당량, 38 μmol) 및 RuPhos(36 mg, 0.4 당량, 77 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(20% MeCN 최대 100%, 25분); 검출기, UV 254/220 nm. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 65% B 내지 78% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ADU-2)**(27.3 mg, 44 μmol, 23%, 99% 순도)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 615.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.13 - 7.87 (m, 5H), 7.52 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 1H), 1.86 - 1.51 (m, 5H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 5.4 Hz, 4H).

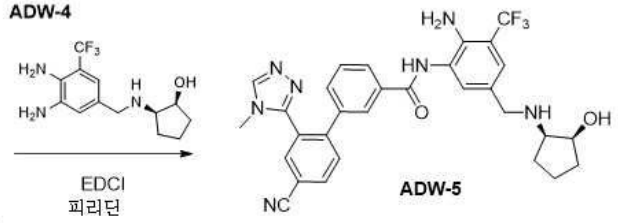
[1766] **예 147: 3'-[6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴(ADV-1)의 합성**

[1767] 

[1768] MeOH(10 mL) 중 중간체**(ADQ-1)** mg, 1당량, 0.10 mmol) 및 1-(아미노메틸)시클로부탄-1-올**(AW-1)**(31 mg, 3당량, 0.31 mmol)의 용액을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(8 mg, 2 당량, 0.21 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서 H_2O(1 mL)로 급냉시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 5% B 내지 25% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ADV-1)**(17.5 mg, 30 μmol, 30%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 573.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 2.06-1.86 (m, 4H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.48-1.34 (m, 1H).

[1769] **예 148: N-[2-아미노-5-({[(1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸] 아미노} 메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-4'-시아노-2'-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-카르복사미드(ADW-5)의 합성**





[1770]

[1771] **단계 1: 삼차-부틸 4'-시아노-2'-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-카르복실레이트(ADW-2)의 합성**

[1772] 디옥산 (5 mL) 및 물 (1 mL) 중 중간체 **(ADG-1)** (160 mg, 1 당량, 608 μmol) 및 (3-(삼차-부톡시카르보닐)페닐)보론산**(ADW-1)**(135 mg, 1당량, 608 μmol)의 용액에 K_2CO_3(252 mg, 3당량, 1.82 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2-DCM(45 mg, 0.1당량, 61 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 질소 분위기 하에 80℃에서 3시간 동안 교반한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)의 TLC로 정제하여 부제 화합물**(ADW-2)**(150 mg, 417 μmol, 68%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 361.2 $(M+H)^+$ (ES+).

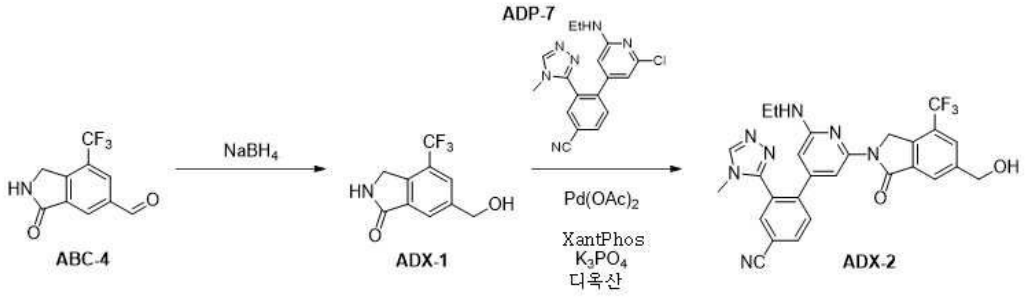
[1773] **단계 2: 4'-시아노-2'-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-카르복실산(ADW-3)의 합성**

[1774] DCM (3 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ADW-2)** (145 mg, 1 당량, 402 μmol)의 교반 용액에 TFA(1 mL)를 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 305.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1775] **단계 3: N-[2-아미노-5-({[(1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸]아미노}메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-4'-시아노-2'-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-카르복사미드(ADW-5)의 합성**

[1776] 피리딘 (1.5 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ADW-3)** (20 mg, 1 당량, 66 μmol) 및 (1S,2R)-2-({[3,4-디아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)시클로펜탄-1-올**(ADW-4)**(19 mg, 1 당량, 66 μmol)의 교반 용액에 EDCI(26 mg, 2 당량, 0.13 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: *MECN*; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 28% B 내지 38% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ADW-5)**(2.9 mg, 5.0 μmol, 7.7%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*576.0 $(M+H)^+$ (ES+) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.84 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.24 - 8.17 (m, 1H), 8.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.03 - 7.91 (m, 3H), 7.48 - 7.30 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.70 - 3.54 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.77 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.74 - 1.48 (m, 4H), 1.46 - 1.31 (m, 2H).

[1777] **예 149: 4-[2-(에틸아미노)-6-[6-(하이드록시메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ADX-2)의 합성**



[1778]

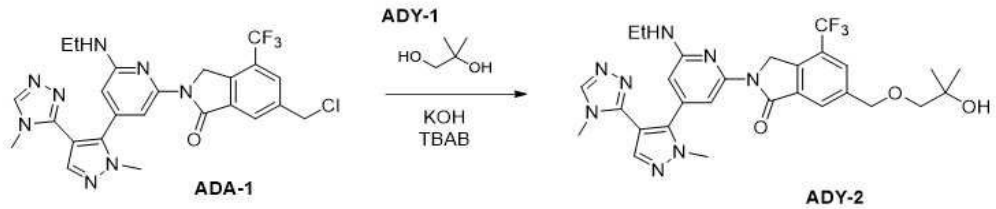
[1779] **단계 1: 6-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온(ADX-1)의 합성**

[1780] 실온에서 MeOH (10 mL) 중 중간체 **(ABC-4)** (90 mg, 1 당량, 0.39 mmol) 및 $NaBH_4$ (45 mg, 3 당량, 1.18 mmol)의 교반 용액에. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 40%, 24분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(ADX-1)**(70 mg, 0.29 mmol, 77%, 95% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 232.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1781] **단계 2: 4-[2-(에틸아미노)-6-[6-(하이드록시메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ADX-2)의 합성**

[1782] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ADX-1)** (50 mg, 1 당량, 0.22 mmol), 중간체 **(ADP-7)** (88 mg, 1.2 당량, 0.26 mmol) 및 K_3PO_4 (138 mg, 3 당량, 0.65 mmol)의 교반 용액에 Xantphos(25 mg, 0.2 당량, 43 μmol) 및 $Pd(OAc)_2$(5 mg, 0.1 당량, 22 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 6시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 50%, 25분); 검출기, UV 254/220 nm. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 11분 동안 33% B 내지 44% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ADX-2)**(7.2 mg, 13 μmol, 6.2%, 99% 순도)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 534.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 3H), 7.98 - 7.87 (m, 2H), 7.53 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1783] **예 150: 2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-6-[(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)메틸]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(ADY-2)의 합성**

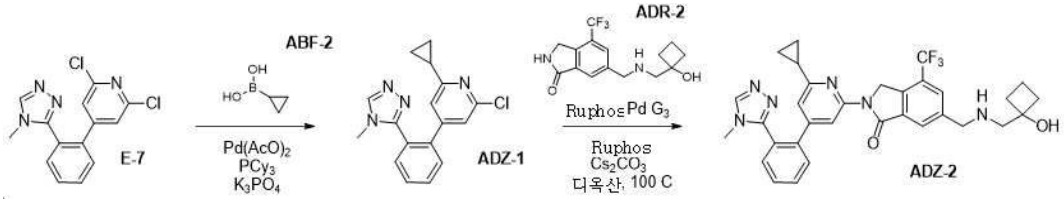


[1784]

[1785] DCM(5 mL) 중 중간체**(ADA-1)**(40 mg, 1당량, 75 μmol) 및 2-메틸-프로판-1,2-디올**(ADY-1)**(68 mg, 10당량, 0.75 mmol)의 교반 용액에 TBAB(13 mg, 0.5당량, 37 μmol) 및 수성 KOH(5 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 서서히 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)로 TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 35% B 내지 46% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ADY-2)**(3.6 mg, 6.1 μmol, 8.2%,

99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 585.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.43-3.32 (m, 4H), 1.33-1.20 (m, 9H).

[1786] **예 151: 2-{6-시클로프로필-4-[2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(ADZ-2)의 합성**

[1787] 

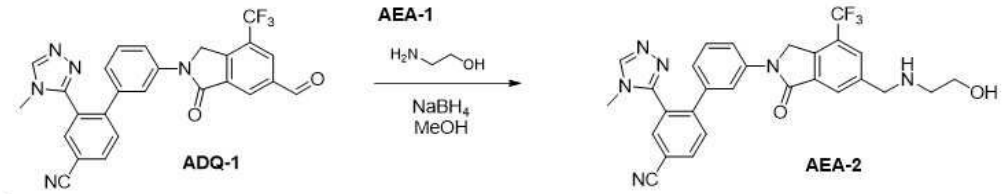
[1788] **단계 1: 2-클로로-6-시클로프로필-4-[2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-페닐]-피리딘(ADZ-1)의 합성**

[1789] 톨루엔(15 mL) 중 중간체 **(E-7)** (450 mg, 1 당량, 1.47 mmol) 및 시클로프로필보론산 **(ABF-2)** (177 mg, 1.4 당량, 2.06 mmol)의 교반 용액에 인산칼륨(939 mg, 3당량, 4.45 mmol), PCy_3(62 mg, 0.1당량, 220 μmol) 및 $Pd(AcO)_2$(50 mg, 0.1당량, 220 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: C18 실리카 겔; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(20% MeCN 최대 40%, 10분); 검출기, UV 254 nm. 이를 통해 부제 화합물**(ADZ-1)**(120 mg, 387 μmol, 26%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 311.1/313.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1790] **단계 2: 2-(6-시클로프로필-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((((1-하이드록시시클로부틸)메틸)아미노)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(ADZ-2)의 합성**

[1791] 1,4-디옥산(1 mL) 중 중간체**(ADR-2)**(40 mg, 1 당량, 0.13 mmol), 상기 단계 1의 생성물**(ADZ-1)**(40 mg, 1 당량, 0.13 mmol) 및 Cs_2CO_3(83 mg, 0.25 mmol, 2 당량)의 교반 용액에 RuPhos(24 mg, 0.4 당량, 51 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(21 mg, 0.2 당량, 25 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 19 X 150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 30 B 내지 60 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 6.08. 이를 통해 표제 화합물**(ADZ-2)**(17.3 mg, 29 μmol, 23%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 589.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 6.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 4H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 4H).

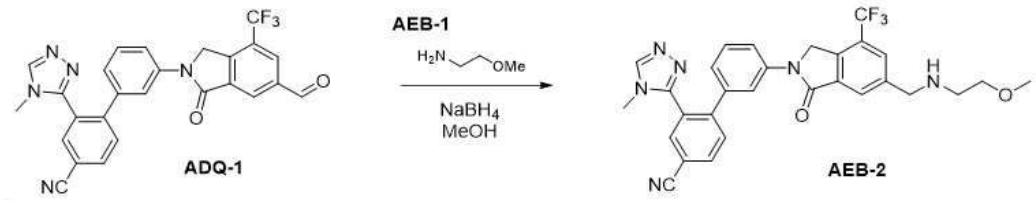
[1792] **예 152: 3'-(6-{[(2-하이드록시에틸)아미노]메틸}-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일)-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴(AEA-2)의 합성**

[1793] 

[1794] MeOH(5 mL) 중 중간체**(ADQ-1)**(20 mg, 1당량, 41 μmol) 및 에탄올아민**(AEA-1)**(26 mg, 10당량, 0.41 mmol)의 용액을 60°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(4 mg, 2 당량, 82 μmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 반응물을 0°C에서 H_2O(1 mL)로 급냉시키고 *진공에서*

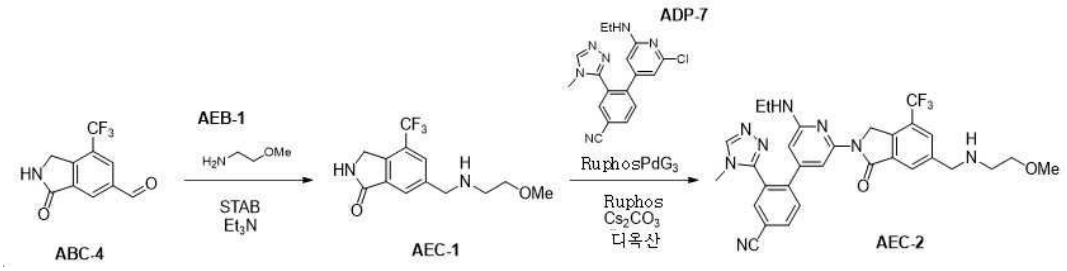
농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)로 TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 28% B 내지 37% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AEA-2)**(10.0 mg, 18 μmol, 45%, 97% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 533.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.44 (s, 1H), 8.15-8.08 (m, 2H), 8.08-8.00 (m, 2H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H).

[1795] **예 153: 3'-(6-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴(AEB-2)의 합성**

[1796] 

[1797] MeOH(5 mL) 중 중간체**(ADQ-1)**(20 mg, 1 당량, 41 μmol) 및 2-메톡시에틸아민**(AEB-1)**(31 mg, 10 당량, 0.41 mmol)의 용액을 60°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(4 mg, 2 당량, 82 μmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 0°C에서 H_2O로 급냉시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)로 TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 34% B 내지 44% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AEB-2)**(5.4 mg, 9.4 μmol, 23%, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 547.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.44 (s, 1H), 8.14-8.08 (m, 2H), 8.07-8.00 (m, 2H) 7.97-7.90 (m, 2H), 7.83 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.55 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.80 (t, J = 5.3 Hz, 2H).

[1798] **예 154: 4-[2-(에틸아미노)-6-(6-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AEC-2)의 합성**

[1799] 

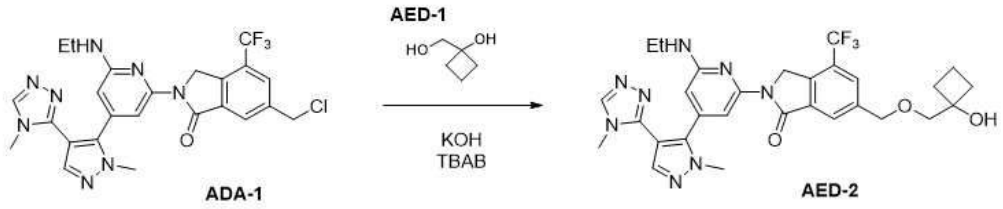
[1800] **단계 1: 6-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온(AEC-1)의 합성**

[1801] DCM (5 mL) 중 2-메톡시에탄-1-아민**(AEB-1)** (52 mg, 0.52 μmol, 1.2당량) 및 Et_3N (66 mg, 1.5 당량, 0.65 mmol)의 교반 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 중간체**(ABC-4)**(100 mg, 1당량, 0.44 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH(OAc)_3$(462 mg, 5당량, 2.18 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 50%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AEC-1)**(80 mg, 0.26 mmol, 64%, 94% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 289.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1802] **단계 2: 4-[2-(에틸아미노)-6-(6-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AEC-2)**

[1803] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 중간체 **(ADP-7)** (40 mg, 1 당량, 0.12 mmol), 상기 단계 1의 생성물**(AEC-1)**(41 mg, 1.2 당량, 0.14 μmol) 및 Cs_2CO_3(77 mg, 2 당량, 0.24 mmol)의 교반 용액에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(20 mg, 0.2 당량, 24 μmol) 및 RuPhos(22 mg, 0.4 당량, 47 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 50%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 40% B 내지 50% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AEC-2)**(10 mg, 16 μmol, 14%, 96% 순도)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 591.5 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.13 - 8.01 (m, 4H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.58 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

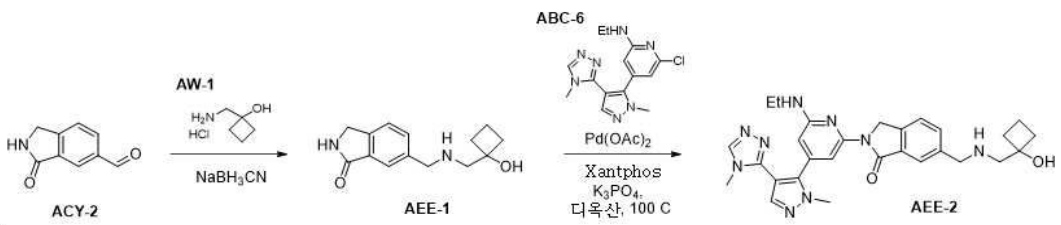
[1804] **예 155: 2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-6-{[(1-하이드록시시클로부틸) 메톡시]메틸}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AED-2)의 합성**



[1805]

[1806] DCM(5 mL) 중 중간체**(ADA-1)**(46 mg, 1당량, 87 μmol) 및 1-(하이드록시메틸)시클로부탄-1-올**(AED-1)**(89 mg, 10당량, 0.87 mmol)의 교반 용액에 TBAB(14 mg, 0.5당량, 43 μmol) 및 수성 KOH(5 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 서서히 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)로 TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 41% B 내지 51% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AED-2)**(4.8 mg, 8.0 μmol, 9.3%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 597.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.50-8.44 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.40-3.32 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1807] **예 156: 2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온(AEE-2)의 합성**



[1808]

[1809] **단계 1: 6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온(AEE-1)의 합성**

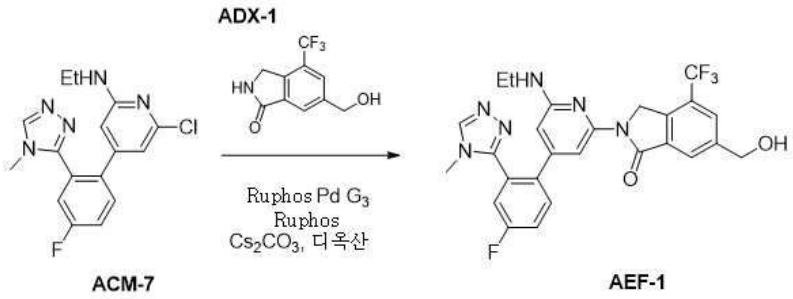
[1810] MeOH(10 mL) 중 중간체 **(ACY-2)**(170 mg, 1당량, 1.06 mmol) 및 1-(아미노메틸)시클로부탄-1-올**(AW-1)**(213 mg,

2당량, 2.11 mmol)의 교반 용액에 $NaBH_3CN$(265 mg, 4당량, 4.22 mmol) 및 AcOH(63 mg, 1당량, 1.06 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 40%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AEE-1)**(120 mg, 0.46 mmol, 46%, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 247.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1811] **단계 2: 2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온(AEE-2))의 합성**

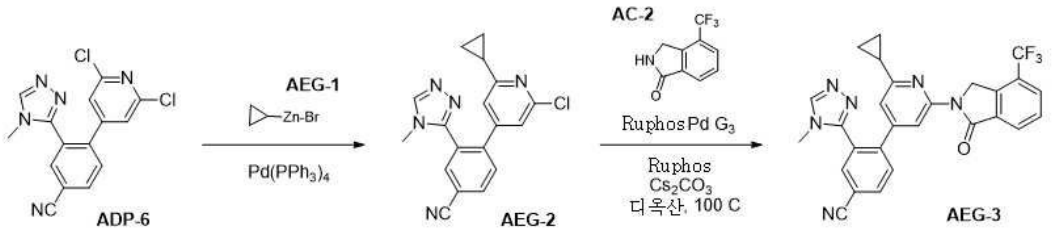
[1812] 1,4-디옥산(5 mL) 중 중간체**(ABC-6)**(50 mg, 1 당량, 0.16 mmol), 상기 단계 1의 생성물**(AEE-1)**(39 mg, 1 당량, 0.16 mmol) 및 K_3PO_4(67 mg, 0.31 mmol, 2 당량)의 교반 용액에 XantPhos(18 mg, 0.2 당량, 31 μmol) 및 $Pd(OAc)_2$(3.5 mg, 0.1 당량, 16 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 MeCN(5% MeCN 최대 50%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: Sunfire prep C18 컬럼 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 10% B 내지 35% B; 검출기, UV 254/220 nm; RT:6.7. 생성물 함유 분획을 합치고 진공에서 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(AEE-2)**(10.3 mg, 19 μmol, 12%, 98 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 528.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.89 (s, 5H), 3.53 - 3.42 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.05 - 1.83 (m, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 1H), 1.44-1.32 (m, 1H), 1.26 - 1.10 (m, 3H).

[1813] **예 157: 2-(6-(에틸아미노)-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AEF-1)의 합성**

[1814] 

[1815] 1,4-디옥산 (3 mL) 중 중간체 **(ACM-7)** (50 mg, 1 당량, 0.15 mmol), 중간체 **(ADX-1)** (35 mg, 1 당량, 0.15 mmol) 및 Cs_2CO_3 (98 mg, 2 당량, 0.30 mmol)의 교반 혼합물에 Ruphos (28 mg, 0.4 당량, 60 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3 (25 mg, 0.2 당량, 30 μmol)을 실온에서 질소 분위기 하에 수득하였다.생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다.혼합물을 실온으로 냉각시켰다.생성된 혼합물을 물로 희석하였다.생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 42% B 내지 52% B, UV 254/220 nm; RT: 7.07. 이를 통해 표제 화합물 **(AEF-1)**(29.6 mg, 56 μmol, 37%, 99% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 527.0 $(M+H)^+$ (ES+) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (s, 1H), 7.97 (d, J = 20.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.57 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1816] **예 158: 4-{2-시클로프로필-6-[1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AEG-3)의 합성**



[1817]

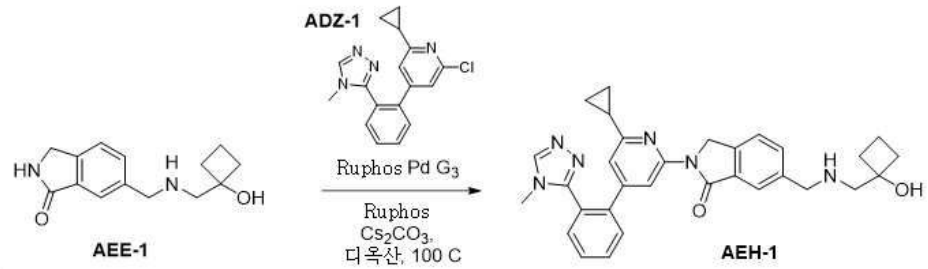
[1818] **단계 1: 4-(2-클로로-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AEG-2)의 합성**

[1819] THF(3 mL) 중 중간체**(ADP-6)**(80 mg, 1당량, 0.24 mmol) 및 브로모(시클로프로필)아연**(AEG-1)**(226 mg, 5당량, 1.21 mmol)의 교반 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$(56 mg, 0.2당량, 48 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 그런 다음, 0°C에서 2 mL의 얼음물을 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 60%, 25분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물**(AEG-2)**(25 mg, 69 μmol, 31%, 93% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 336.1/338.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1820] **단계 2: 4-{2-시클로프로필-6-[1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AEG-3)의 합성**

[1821] 1,4-디옥산(2 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AEG-2)**(13 mg, 1당량, 39 μmol), 중간체**(AC-2)**(9.3 mg, 1.2당량, 47 μmol), 및 Cs_2CO_3(25 mg, 2당량, 78 μmol)의 교반 용액에 RuPhos(7.2 mg, 0.4당량, 16 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(6.5 mg, 0.2당량, 8 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: *MECN*; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 50% B 내지 60% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 8.25)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AEG-3)**(3.1 mg, 6 μmol, 16%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다.*m/z* 501.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 2H), 8.15 - 7.96 (m, 3H), 7.91 - 7.75 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.04 - 1.88 (m, 4H).

[1822] **예 159: 2-{6-시클로프로필-4-[2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온(AEH-1)의 합성**

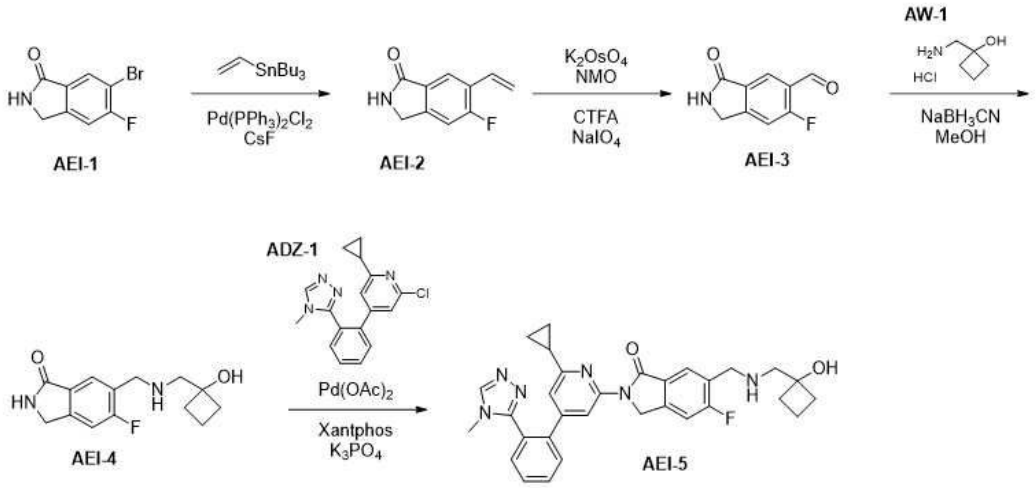


[1823]

[1824] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 중간체 **(AEE-1)** (40 mg, 1 당량, 0.16 mmol), 중간체 **(ADZ-1)** (50 mg, 1 당량, 0.16 mmol) 및 Cs_2CO_3 (106 mg, 0.32 mmol, 2당량)의 교반 용액에 RuPhos(30 mg, 0.4 당량, 0.06 mmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(27 mg, 0.2 당량, 0.03 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정

제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(50% MeCN 최대 80%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150mm 5um; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 72 B 내지 82 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 5.68. 생성물 함유 분획을 합치고 진공에서 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(AEH-1)**(20.8 mg, 39 μmol, 25%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 521.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.74 - 7.59 (m, 5H), 6.79 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 2.08-1.97 (m, 3H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.42 - 1.28 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 4H).

[1825] **예 160: 2-{6-시클로프로필-4-[2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-5-플루오로-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온(AEI-5)의 합성**



[1826]

[1827] **단계 1: 6-에테닐-5-플루오로-2,3-디하이드로이소인돌-1-온(AEI-2)의 합성**

[1828] 1,4-디옥산 (3 mL) 중 6-브로모-5-플루오로-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 **(AEI-1)** (200 mg, 1 당량, 0.87 mmol), 트리부틸(에테닐)스탄난(331 mg, 1.2 당량, 1.04 mmol) 및 CsF(265 mg, 2 당량, 1.74 mmol)의 교반 용액에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(61 mg, 0.1 당량, 87 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(30% MeCN 최대 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AEI-2)**(120 mg, 0.62 mmol, 78%, 92% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 178.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1829] **단계 2: 6-플루오로-3-옥소-1,2-디하이드로이소인돌-5-카르브알데히드(AEI-3)의 합성**

[1830] tBuOH (3 mL) 및 물 (3 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AEI-2)** (120 mg, 1 당량, 0.67 mmol) 및 NMO (106 mg, 1.3 당량 0.90 mmol,)의 교반 용액에 $K_2OsO_4.{}_2H_2O$(13 mg, 0.06 당량, 0.04 mmol) 및 2-하이드록시프로판-1,2,3-트리카르복실산(173 mg, 1.3 당량, 0.90 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 2시간 후, 상기 혼합물에 과요오드산나트륨(289 mg, 2 당량, 1.35 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(20% MeCN 최대 30%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AEI-3)**(100 mg, 0.50 mmol, 83%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 180.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1831] **단계 3: 5-플루오로-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온(AEI-4)의**

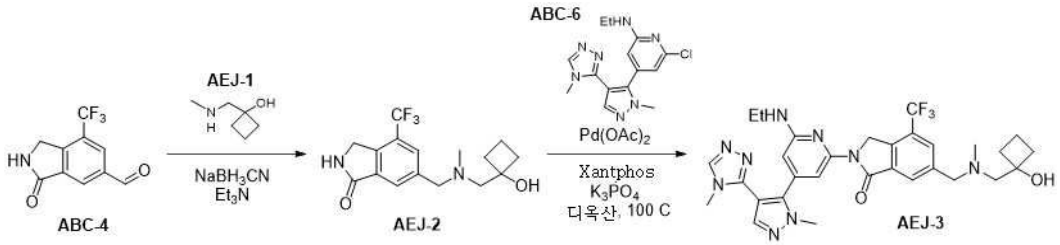
합성

[1832] MeOH (5 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AEI-3)** (100 mg, 1 당량, 0.56 mmol) 및 1-(아미노메틸)시클로부탄-1-올**(AW-1)**(153 mg, 2 당량, 1.12 mmol)의 교반 용액에 $NaBH_3CN$(105 mg, 3 당량, 1.67 mmol) 및 AcOH(3.4 mg, 0.1 당량, 56 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AEI-4)**(100 mg, 0.34 mmol, 68%, 91% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 265.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1833] **단계 4: 2-{6-시클로프로필-4-[2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-5-플루오로-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온 (AEI-5)**

[1834] DMF (3 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AEI-4)** (50 mg, 1 당량, 0.19 mmol), 중간체 **(ADZ-1)** (65 mg, 1.1 당량, 0.21 mmol) 및 Cs_2CO_3 (185 mg, 0.57 mmol, 3당량)의 교반 용액에 $Pd(OAc)_2$(8.5 mg, 0.2 당량, 38 μmol) 및 XantPhos(44 mg, 0.4 당량, 76 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(70% MeCN 최대 90%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 10% B 내지 40% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 6.3)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AEI-5)**(5.0 mg, 9.1 μmol, 4.9%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 539.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 3H), 7.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.62 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 0.96 - 0.83 (m, 4H).

[1835] **예 161: 2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-((((1-하이드록시시클로부틸)메틸)(메틸)아미노)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AEJ-3)의 합성**



[1836]

[1837] **단계 1: 6-((((1-하이드록시시클로부틸)메틸)(메틸)아미노)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AEJ-2)**

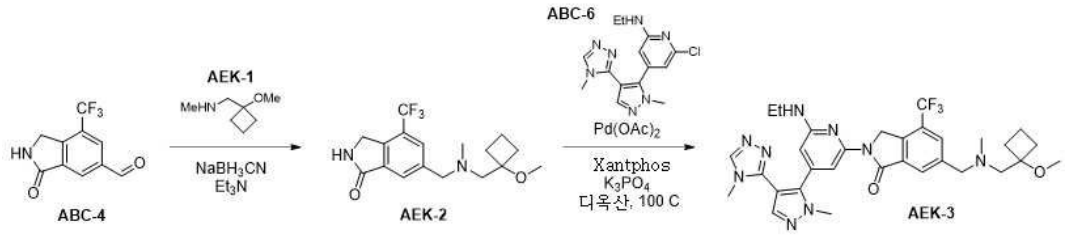
[1838] MeOH (5 mL) 중 중간체 **(ABC-4)** (75 mg, 0.327 mmol, 1.00당량) 및 1-[(메틸아미노)메틸]시클로부탄-1-올**(AEJ-1)**(75 mg, 2 당량, 0.65 mmol)의 교반 혼합물에 Et_3N(66 mg, 2 당량, 0.65 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_3CN$(82 mg, 4 당량, 1.31 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 60%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물**(AEJ-2)**(86 mg, 0.23 mmol, 80%, 89% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 329.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1839] **단계 2: 2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-((((1-하이드록시시클로부틸)메틸)(메틸)아미노)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AEJ-3)의 합성**

[1840] 디옥산 (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AEJ-2)** (50 mg, 1 당량, 0.15 mmol), 중간체 **(ABC-6)** (48 mg, 1 당량, 0.15 mmol) 및 Cs_2CO_3 (99 mg, 2 당량, 0.30 mmol)의 교반 혼합물에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(25 mg, 0.2당량, 30 μmol) 및 RuPhos(28 mg, 0.4당량, 61 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된

혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 34% B 내지 42% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 8.35)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AEJ-3)**(36.1 mg, 58 μmol, 35%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*610.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.46 (s, 1H), 8.08 (d, J = 21.3 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 17.0 Hz, 5H), 3.48 (s, 3H), 3.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.20 - 2.01 (m, 4H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.59 - 1.43 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1841] **예 162: 2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸](메틸)아미노}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AEK-3)의 합성**



[1842]

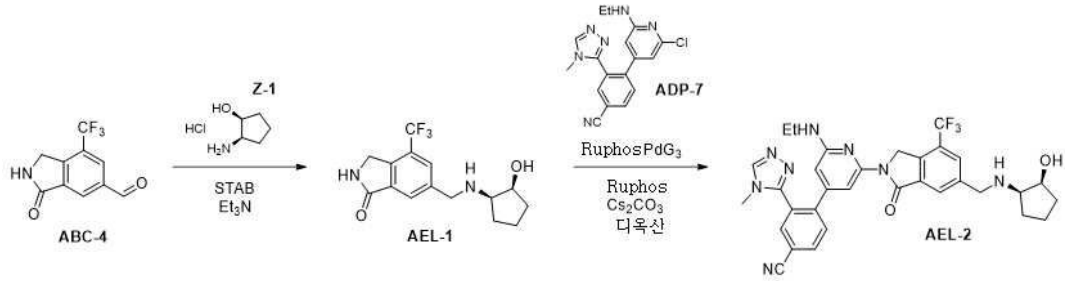
[1843] **단계 1: 6-((((1-메톡시시클로부틸)메틸)(메틸)아미노)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AEK-2)의 합성**

[1844] MeOH (5 mL) 중 중간체 **(ABC-4)** (50 mg, 1 당량, 0.22 mmol) 및 [(1-메톡시시클로부틸)메틸](메틸)아민**(AEK-1)**(56 mg, 2당량, 0.45 mmol)의 교반 혼합물에 Et_3N(44 mg, 2당량, 0.44 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_3CN$(55 mg, 4 당량, 0.87 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 40%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물 **(AEK-2)** (65 mg, 0.17 mmol, 87%, 90% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 343.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1845] **단계 2: 2-(6-(에틸아미노)-4-(1-메틸-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-6-((((1-메톡시시클로부틸)메틸)(메틸)아미노)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AEK-3)의 합성**

[1846] 1,4-디옥산(5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AEK-2)**(60 mg, 1 당량, 0.18 mmol), 중간체**(ABC-6)**(56 mg, 1 당량, 0.18 mmol), 및 Cs_2CO_3(99 mg, 0.30 mmol, 2 당량)의 교반 혼합물에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(29 mg, 0.2 당량, 35 μmol) 및 RuPhos(33 mg, 0.4 당량, 70 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 MeCN(0% MeCN, 10분내 30%까지); 검출기, UV 254/220 nm. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire 분취 C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 11% B 내지 26% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 11.5)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AEK-3)**(11.0 mg, 17 μmol, 10%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 624.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.47 (s, 1H), 8.02 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.66 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.59 - 1.43 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1847] **예 163: 4-[2-(에틸아미노)-6-[6-({[(1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸]아미노}메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AEL-2)의 합성**



[1848]

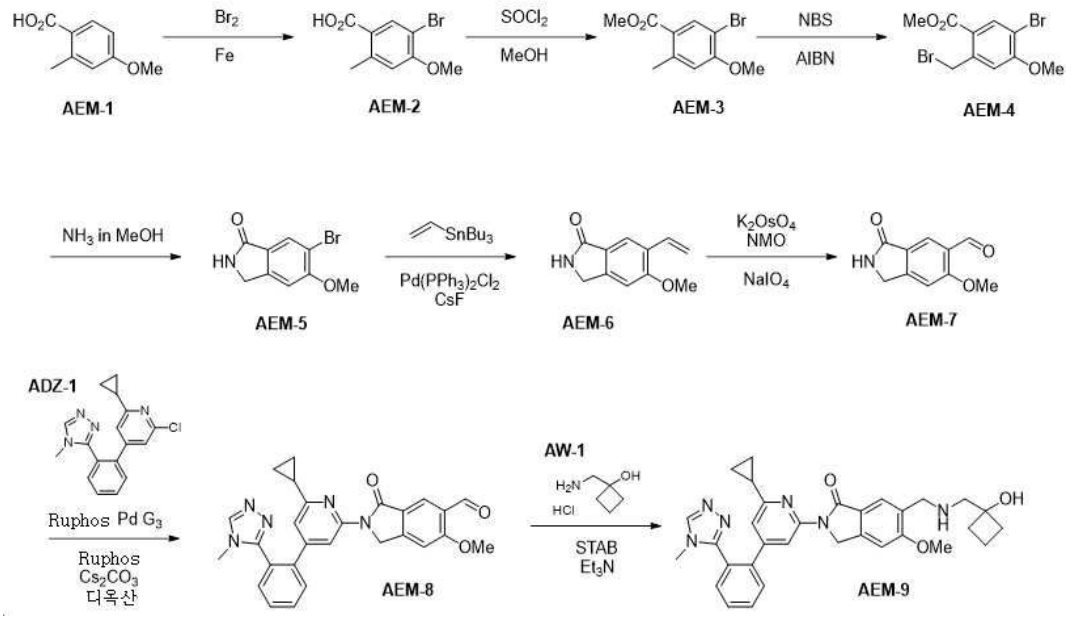
[1849] **단계 1: 6-({[(1R, 2S)-2-하이드록시시클로펜틸]아미노}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온(AEL-1)의 합성**

[1850] 실온에서 DCM(3 mL) 중 (1S,2R)-2-아미노시클로펜탄-1-올, HCl**(Z-1)**(144 mg, 1.2당량, 1.05 mmol) 및 Et_3N(339 mg, 3당량, 2.62 mmol)의 교반 용액에. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 중간체 **(ABC-4)**(200 mg, 1당량, 0.87 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH(OAc)_2$(925 mg, 5 당량, 4.37 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물 **(AEL-1)**(200 mg, 0.60 mmol, 73%, 94% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 315.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1851] **단계 2: 4-[2-(에틸아미노)-6-[6-({[(1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸]아미노}메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AEL-2)의 합성**

[1852] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 중간체 **(ADP-7)** (40 mg, 1 당량, 0.12 mmol), 상기 단계 1의 생성물**(AEL-1)**(41 mg, 1.1 당량, 0.13 mmol) 및 Cs_2CO_3(115 mg, 3 당량, 0.35 mmol)의 교반 용액에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(20 mg, 0.2 당량, 24 μmol) 및 RuPhos(22 mg, 0.4 당량, 47 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 40% B 내지 50% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AEL-2)**(19.6 mg, 31 μmol, 27%, 98% 순도)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 617.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.47 (s, 1H), 8.12 - 7.97 (m, 4H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 4.04 - 3.88 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 1.93 - 1.66 (m, 4H), 1.65 - 1.46 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1853] **예 164: 2-(6-시클로프로필-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((((1-하이드록시시클로부틸)메틸)아미노)메틸)-5-메톡시이소인돌린-1-온(AEM-9)의 합성**



[1854]

[1855] **단계 1: 5-브로모-4-메톡시-2-메틸벤조산(AEM-2)의 합성**

[1856] $CHCl_3$ (40 mL) 중 4-메톡시-2-메틸벤조산 **(AEM-1)** (3.00 g, 1 당량, 18.1 mmol) 및 Fe (710 mg, 0.7 당량, 12.6 mmol)의 교반 혼합물에 질소 분위기 하에 실온에서 Br_2 (2.89 g, 1 당량, 18.1 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 DCM(3 x 200 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 30%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AEM-2)**(2.85 g, 10.4 mmol, 64%, 89% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 245.0/247.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1857] **단계 2: 메틸 5-브로모-4-메톡시-2-메틸벤조에이트(AEM-3)의 합성**

[1858] MeOH (30 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AEM-2)** (2.83 g, 1 당량, 11.5 mmol)의 교반 혼합물에 염화티오닐(962 mg, 0.7 당량, 8.08 mmol)을 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 DCM(3 x 150 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 150 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(3/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AEM-3)**(2.46 g, 8.58 mmol, 82%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 259.0/261.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1859] **단계 3: 메틸 5-브로모-2-(브로모메틸)-4-메톡시벤조에이트(AEM-4)의 합성**

[1860] $CHCl_3$ (30 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AEM-3)** (2.44 g, 1 당량, 9.42 mmol) 및 AIBN (1.55 g, 1 당량, 9.42 mmol)의 교반 혼합물에 NBS(1.76 g, 1.05 당량, 10.0 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 DCM(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(1/1)를 갖는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AEM-4)**(1.64 g, 4.27 mmol, 52%, 88% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 338.9/340.9 $(M+H)^+$ (ES+).

[1861] **단계 4: 6-브로모-5-메톡시이소인돌린-1-온(AEM-5)의 합성**

[1862] 질소 분위기 하에 실온에서 MeOH (30 mL, 7 M) 중 NH_3 중 상기 단계 3의 생성물**(AEM-4)** (1.44 g, 1 당량, 4.26 mmol)의 교반 혼합물에. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으

로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 DCM(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(20/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AEM-5)**(760 mg, 2.9 mmol, 74%, 92% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 242.0/244.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1863] **단계 5: 5-메톡시-6-비닐이소인돌린-1-온(AEM-6)의 합성**

[1864] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(AEM-5)** (750 mg, 1 당량, 3.10 mmol), 트리부틸(에테닐)스탄난 (1.18 g, 1.2 당량, 3.72 mmol), 및 CsF(941 mg, 2 당량, 6.20 mmol)의 교반 혼합물에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(435 mg, 0.2 당량, 0.62 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 DCM(3 x 80 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(20/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AEM-6)**(550 mg, 2.62 mmol, 94%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 190.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1865] **단계 6: 6-메톡시-3-옥소이소인돌린-5-카르브알데히드(AEM-7)의 합성**

[1866] tBuOH (3 mL) 및 물 (3 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(AEM-6)** (550 mg, 1 당량, 2.91 mmol) 및 NMO (443 mg, 1.3 당량, 3.78 mmol)의 교반 혼합물에 구연산(726 mg, 1.3당량, 3.78 mmol) 및 K_2OsO_4(97 mg, 0.1당량, 0.29 mmol) 및 과요오드산나트륨(1.24 g, 2당량, 5.81 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 DCM(3 x 80 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(25% MeCN 최대 35%, 9분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AEM-7)**(130 mg, 0.65 mmol, 23%, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 192.1 $(M+H)^+$ (ES+).

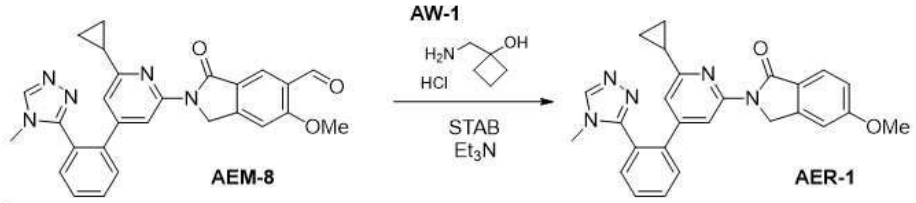
[1867] **단계 7: 2-(6-시클로프로필-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-메톡시-3-옥소이소인돌린-5-카르브알데히드(AEM-8)의 합성**

[1868] 1,4-디옥산 (3 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(AEM-7)** (100 mg, 1 당량, 0.52 mmol), 중간체 **(ADZ-1)** (163 mg, 1 당량, 0.52 mmol) 및 Cs_2CO_3 (342 mg, 2 당량, 1.05 mmol)의 교반 혼합물에 Ruphos(98 mg, 0.4 당량, 0.21 mmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(87 mg, 0.2 당량, 0.11 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AEM-8)**(70 mg, 0.14 mmol, 29%, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 466.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1869] **단계 8: 2-(6-시클로프로필-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((((1-하이드록시시클로부틸)메틸)아미노)메틸)-5-메톡시이소인돌린-1-온(AEM-9)의 합성**

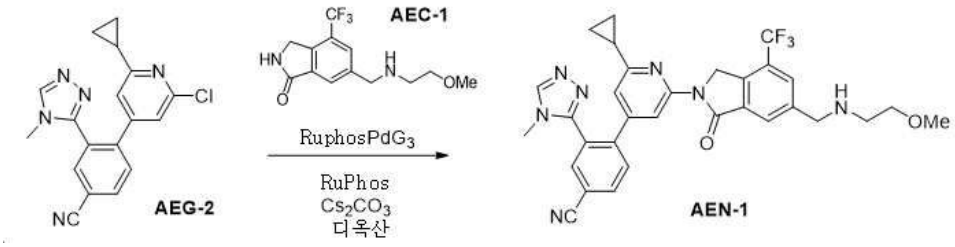
[1870] DCM (3 mL) 중 상기 단계 7의 생성물**(AEM-8)** (40 mg, 1 당량, 86 μmol) 및 1-(아미노메틸)시클로부탄-1-올 **(AW-1)**(26 mg, 3 당량, 0.26 mmol)의 교반 혼합물에 Et_3N(17 mg, 2 당량, 0.17 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$(73 mg, 4 당량, 0.34 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다($Na_2SO"_4$). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 33% B 내지 45% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 8.2. 이를 통해 표제 화합물**(AEM-9)**(13.4 mg, 24 μmol, 28%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 551.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.58 (m, 5H), 7.32 (s, 1H), 6.76 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 3.84 (d, J = 51.3

Hz, 5H), 3.38 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 2.03 - 1.98 (m, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.50 - 1.37 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 4H).

[1871] 

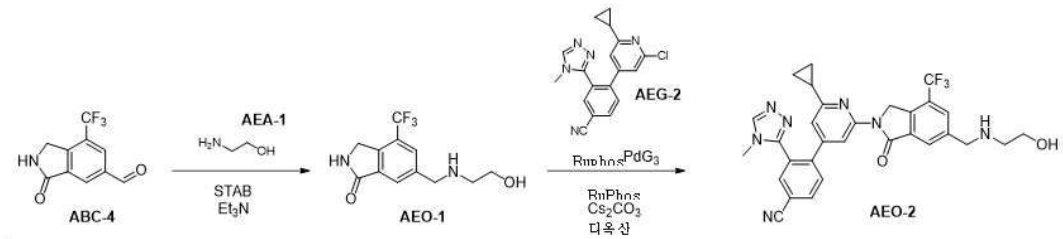
[1872] 부산물을 정제로부터 단리하고, 이를 통해 화합물 (**AER-1**)(6.3 mg, 14 μmol, 22%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 438.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.57 (m, 5H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 0.98 - 0.91 (m, 4H).

[1873] **예 165: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[(2-메톡시에틸)아미노] 메틸}-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AEN-1)의 합성**

[1874] 

[1875] 1,4-디옥산 (4 mL) 중 중간체 (**AEG-2**) (30 mg, 1 당량, 89 μmol), 중간체 (**AEC-1**) (31 mg, 1.2 당량, 0.11 mmol) 및 Cs_2CO_3 (58 mg, 2 당량, 0.18 mmol)의 교반 용액에 RuPhos(17 mg, 0.4 당량, 36 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(15 mg, 0.2 당량, 18 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 30% B 내지 60% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 8.83)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물(**AEN-1**)(7.8 mg, 13 μmol, 15%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*588.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 - 8.16 (m, 2H), 8.05 - 7.96 (m, 3H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.25 - 3.22 (m, 3H), 2.64 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.04 - 0.87 (m, 4H).

[1876] **예 166: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[(2-하이드록시에틸)아미노]메틸} -1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AEO-2)의 합성**

[1877] 

[1878] **단계 1: 6-(((2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AEO-1)의 합성**

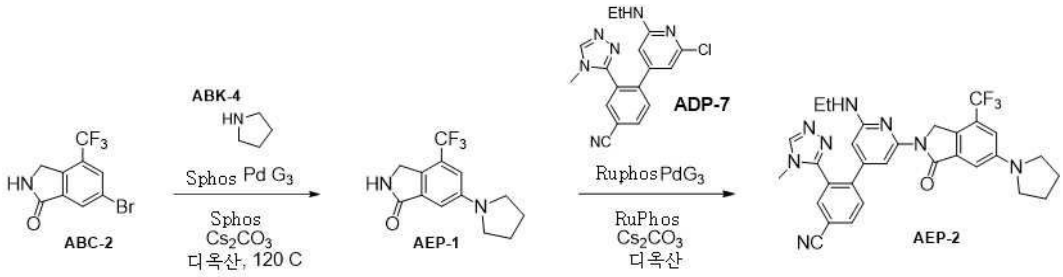
[1879] DCM(20 mL) 중 중간체 (**ABC-4**) (150 mg, 1 당량, 0.66 mmol) 및 에탄올아민(**AEA-1**)(48 mg, 1.2 당량, 0.79 mmol)의 교반 용액에 $NaBH(OAc)_3$(694 mg, 5 당량, 3.28 mmol) 및 Et_3N(99 mg, 1.5 당량, 0.98 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰

다. 잔류물을 DCM/MeOH(5/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 이를 통해 부제 화합물**(AEO-1)**(180 mg, 0.56 mmol, 99%, 85% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 275.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1880] **단계 2: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[(2-하이드록시에틸)아미노]메틸}-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AEO-2)의 합성**

[1881] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 중간체 **(AEG-2)** (40 mg, 1 당량, 0.12 mmol), 상기 단계 1의 생성물**(AEO-1)**(39 mg, 1.2 당량, 0.14 mmol) 및 Cs_2CO_3(78 mg, 2 당량, 0.24 mmol)의 교반 용액에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(20 mg, 0.2 당량, 24 μmol) 및 RuPhos(22 mg, 0.4 당량, 48 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(5/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 38% B 내지 52% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 7.33)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AEO-2)**(12.9 mg, 22 μmol, 19%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 574.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.24 - 7.95 (m, 5H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.48 (d, J = 9.7 Hz, 5H), 2.60 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.02 - 0.89 (m, 4H).

[1882] **예 167: 4-[2-(에틸아미노)-6-[1-옥소-6-(피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AEP-2)의 합성**

[1883] 

[1884] **단계 1: 6-(피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AEP-1)의 합성**

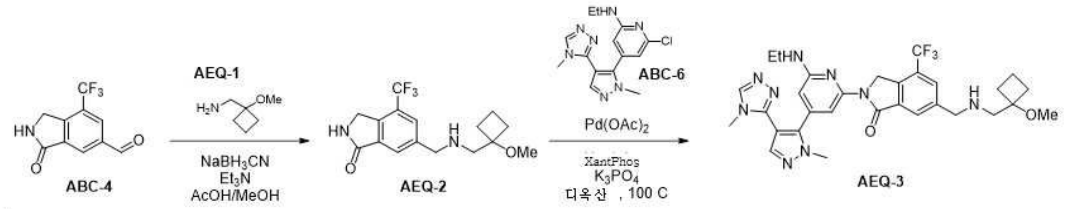
[1885] 1,4-디옥산(5 mL) 중 중간체**(ABC-2)**(140 mg, 1 당량, 0.50 mmol) 및 피롤리딘**(ABK-4)**(356 mg, 10 당량, 5.00 mmol)의 교반 혼합물에 Cs_2CO_3(407 mg, 2.5 당량, 1.25 mmol) 및 SPhos Pd Gen.3(41 mg, 0.2 당량, 0.10 mmol) 및 SPhos(82 mg, 0.4 당량, 0.20 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(36% MeCN 최대 48%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AEP-1)**(40 mg, 0.13 mmol, 30%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 271.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1886] **단계 2: 4-(2-(에틸아미노)-6-(1-옥소-6-(피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AEP-2)의 합성**

[1887] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 중간체 **(ADP-7)** (35 mg, 1 당량, 0.13 mmol), 상기 단계 1의 생성물**(AEP-1)**(44 mg, 1.0 당량, 0.13 mmol) 및 Cs_2CO_3(84 mg, 2 당량, 0.26 mmol)의 교반 용액에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(22 mg, 0.2 당량, 26 μmol) 및 RuPhos(24 mg, 0.4 당량, 52 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 120℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 19X150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 30 B 내지 60 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 6.08. 이를 통해 표제 화합물**(AEP-2)**(15.7 mg, 26 μmol, 20%, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 573.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (s, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H),

5.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H),3.40 (s, 3H), 3.38 - 3.32 (m, 4H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 4H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1888] **예 168: 2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-6-({[(1-메톡시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AEQ-3)의 합성**



[1889]

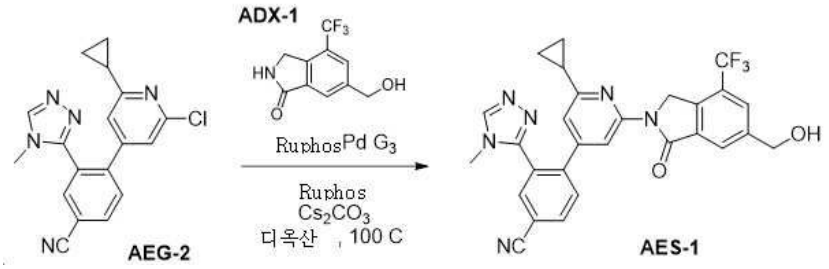
[1890] **단계 1: 6-({[(1-메톡시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온(AEQ-2)의 합성**

[1891] MeOH(1 mL) 중 중간체**(ABC-4)**(60 mg, 1 당량, 0.26 mmol) 및 1-(1-메톡시시클로부틸)메탄아민**(AEQ-1)**(60 mg, 2 당량, 0.52 mmol)의 교반 혼합물에 Et_3N(53 mg, 2 당량, 0.52 mmol) 및 AcOH(16 mg, 1 당량, 0.26 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_3CN$(66 mg, 4 당량, 1.05 mmol)을 0℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 30%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물 **(AEQ-2)** (40 mg, 0.14 mmol, 47%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 271.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1892] **단계 2: 2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-6-({[(1-메톡시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AEQ-3)의 합성**

[1893] 1,4-디옥산(5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AEQ-2)**(40 mg, 1 당량, 0.12 mmol), 6-중간체**(ABC-6)**(39 mg, 1 당량, 0.12 mmol) 및 Cs_2CO_3(79 mg, 0.24 mmol, 2 당량)의 교반 혼합물에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(11 mg, 0.2 당량, 24 μmol) 및 RuPhos(23 mg, 0.4 당량, 49 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10% B 내지 30% B 10분; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 9.3)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AEQ-3)**(3.2 mg, 5.1 μmol, 4.2%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*610.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.46 (s, 1H), 8.07 (d, J = 18.9 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 1H), 1.62 - 1.48 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1894] **예 170: 4-(2-시클로프로필-6-(6-(하이드록시메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AES-1)의 합성**

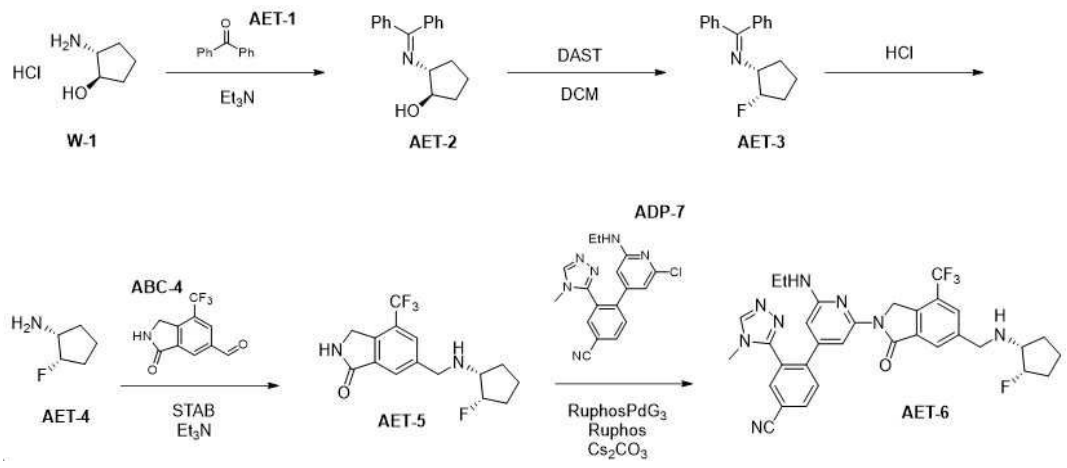


[1895]

[1896] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 중간체 **(AEG-2)** (25 mg, 74 μmol, 1당량), 중간체 **(ADX-1)** (17 mg, 1 당량, 74 μmol)

및 Cs_2CO_3 (49 mg, 0.15 mmol, 2당량)의 교반 혼합물에 Ruphos(14 mg, 0.4당량, 30 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(12 mg, 0.2당량, 15 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 DCM(3 x 5 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 5 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 30% B 내지 50% B, UV 254/220 nm; RT: 10.17. 이를 통해 표제 화합물 **(AES-1)**(4.7 mg, 8.8 μmol, 12%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 531.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 8.04 - 7.94 (m, 3H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.58 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.00 - 0.91 (m, 4H).

[1897] **예 171: 4-[2-(에틸아미노)-6-[6-({[(1R,2S)-2-플루오로시클로펜틸] 아미노} 메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일] 피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일) 벤조니트릴(AET-6)의 합성**

[1898] 

[1899] **단계 1: (1R,2R)-2-[(디메틸리덴)아미노]시클로펜탄-1-올(AET-2)의 합성**

[1900] DCM(20 mL) 중 (1R,2R)-2-아미노시클로펜탄-1-올, HCl**(W-1)**(500 mg, 1당량, 3.63 mmol), 벤조페논**(AET-1)**(659 mg, 1당량, 3.63 mmol), 및 Et_3N(735 mg, 2당량, 7.27 mmol)의 교반 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1/5)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AET-2)**(400 mg, 1.39 mmol, 41%, 92% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다. *m/z* 266.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[1901] **단계 2: N-[(1R,2S)-2-플루오로시클로펜틸]-1,1-디페닐메탄이민(AET-3)의 합성**

[1902] DCM (10 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AET-2)** (500 mg, 1 당량, 1.88 mmol)의 교반 용액에 DAST(607 mg, 2당량, 3.78 mmol)를 -20℃에서 적가하였다. 반응 액체를 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AET-3)**(500 mg, 1.78 mmol, 99%, 95% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다. *m/z* 268.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1903] **단계 3: (1R,2S)-2-플루오로시클로펜탄-1-아민(AET-4)의 합성**

[1904] 디옥산 (10 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AET-3)** (500 mg, 1 당량, 1.87 mmol)의 교반 용액에 HCl(가스)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AET-4)**(180 mg, 1.55 mmol, 93%, 89% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다. *m/z* 104.1 $(M+H)^+$ (ES+).

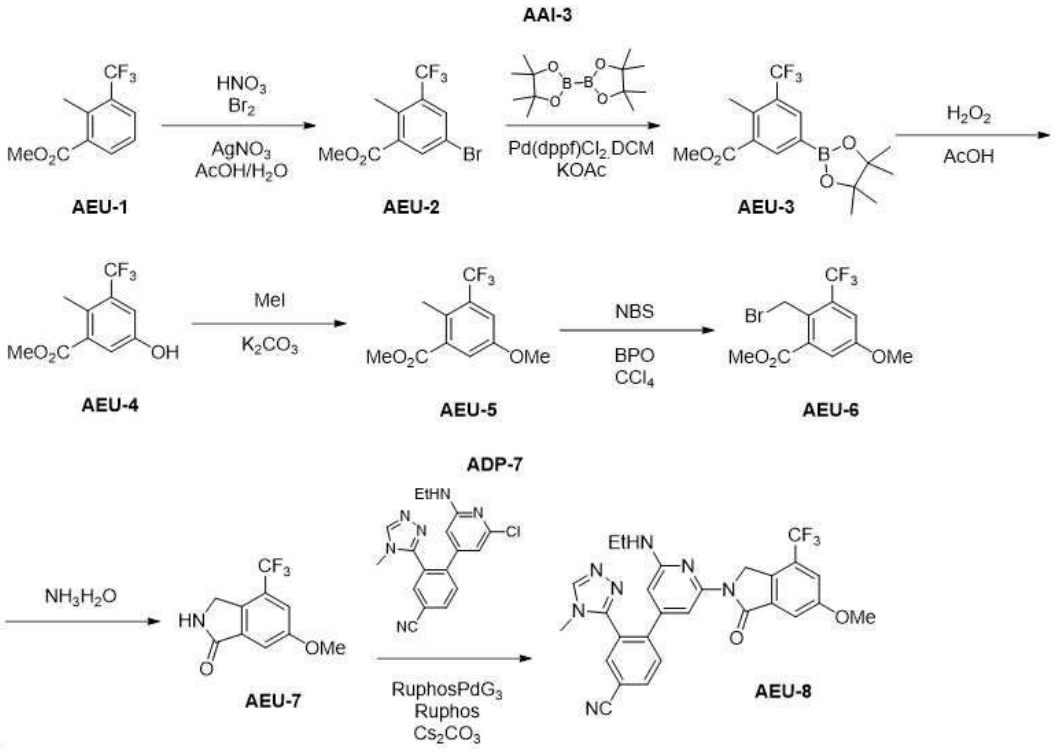
[1905] **단계 4: 6-({[(1R,2S)-2-플루오로시클로펜틸] 아미노} 메틸)-4-(트리플루오로메틸)-2, 3-디하이드로이소인돌-1-온(AET-5)의 합성**

[1906] 실온에서 DCM (10 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AET-4)** (81 mg, 1.2 당량, 0.79 mmol), Et_3N (338 mg, 4 당량, 2.62 mmol)의 교반 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 중간체**(ABC-4)**(150 mg, 1당량, 0.66 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH(OAc)_3$(124 mg, 5당량, 3.28 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 0°C에서 2 mL의 얼음물을 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 40%, 18분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AET-5)**(70 mg, 0.21 mmol, 34%, 93% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다. *m/z* 317.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1907] **단계 5: 4-[2-(에틸아미노)-6-[6-({[(1R,2S)-2-플루오로시클로펜틸]아미노}메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AET-6)의 합성**

[1908] 1,4-디옥산(10 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(AET-5)**(50 mg, 1 당량, 0.16 mmol), 중간체**(ADP-7)**(59 mg, 0.17 mmol, 1.1 당량) 및 Cs_2CO_3(103 mg, 2 당량, 0.32 mmol)의 교반 용액에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(26 mg, 0.2 당량, 32 μmol) 및 RuPhos(30 mg, 0.4 당량, 63 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(30% MeCN 최대 60%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 50% B 내지 55% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AET-6)**(8.3 mg, 13 μmol, 8.5%, 98% 순도)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*619.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.47 (s, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.99 - 4.78 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.11 - 1.84 (m, 3H), 1.81 - 1.69 (m, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1909] **예 172: 6-{[(1-아미노시클로부틸)메톡시]메틸}-2-{4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-(메틸아미노)피리딘-2-일}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AEU-8)의 합성**



[1910]

[1911] **단계 1: 메틸 5-브로모-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트(AEU-2)의 합성**

[1912] AcOH(20 mL) 중 메틸 2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트**(AEU-1)**(1.00 g, 1 당량, 4.58 mmol)의 교반 혼합물에 HNO_3(2.89 g, 10 당량, 45.8 mmol) 및 Br_2(952 mg, 1.3 당량, 5.96 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 H_2O(1 mg) 중 $AgNO_3$(1.01 mg, 1.3 당량, 5.96 mmol)을 0℃에서 10분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1/5)를 갖는 분취-TLC로 정제하여 메틸 부제 화합물**(AEU-2)**(1.25 g, 3.80 mmol, 92%, 90% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 297.0/299.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1913] **단계 2: 메틸 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트(AEU-3)의 합성**

[1914] 1,4-디옥산(20 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AEU-2)**(2.40 g, 1 당량, 6.06 mmol), 비스(피나콜라토)디보론**(AAI-3)**(1.69 g, 1.1 당량, 6.67 mmol) 및 KOAc(1.78 g, 18.2 mmol, 3 당량)의 교반 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2.DCM(490 mg, 0.1 당량, 0.61 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 12시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 EtOAc(15 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 343.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1915] **단계 3: 메틸 5-하이드록시-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트(AEU-4)의 합성**

[1916] AcOH (20 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AEU-3)** (2.40 g, 1 당량, 6.97mmol)의 교반 혼합물에 H_2O2(5 mL, 30%Wt)를 첨가하였다: 실온에서 THF(5mL) = 1:1. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(5/1)를 갖는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AEU-4)**(1.3 g, 5.27 mmol, 76%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 235.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1917] **단계 4: 메틸 5-하이드록시-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트(AEU-5)의 합성**

[1918] DMF (10 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AEU-4)** (1.30 g, 1 당량, 5.27mmol) 및 CH_3I (898 mg, 1.2 당량, 6.33 mmol)의 교반 혼합물에 K_2CO_3(2.19 g, 3 당량, 15.8 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(1/1)를 갖는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AEU-5)**(1.1 g, 3.99 mmol, 76%, 90% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 249.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1919] **단계 5: 메틸 2-(브로모메틸)-5-메톡시-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트(AEU-6)의 합성**

[1920] $CHCl_3$ (20 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(AEU-5)** (1.10 g, 1 당량, 4.43 mmol) 및 NBS (1.18 g, 1.5 당량, 6.65 mmol)의 교반 혼합물에 BPO(341 mg, 0.3당량, 1.33 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 327.0/329.0 $(M+H)^+$ (ES+).

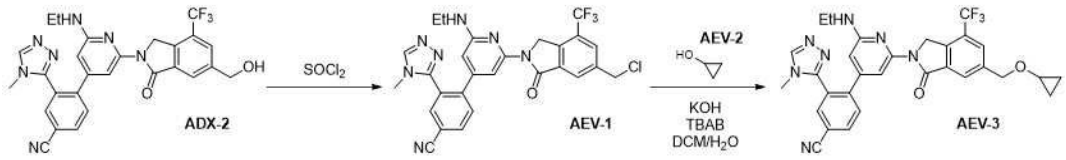
[1921] **단계 6: 6-메톡시-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온(AEU-7)의 합성**

[1922] MeOH(20 mL) 중 NH_3의 교반 혼합물에 상기 단계 5의 생성물**(AEU-6)**(1.1 g, 1당량, 3.36 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(1/1)를 갖는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AEU-7)**(1.0 g, 3.98 mmol, 90%, 92% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 232.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1923] **단계 7: 4-[2-(에틸아미노)-6-[6-메톡시-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AEU-8)의 합성**

[1924] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(AEU-7)** (500 mg, 14.7 당량, 2.17 mmol), 중간체 **(ADP-7)** (50 mg, 1 당량, 0.15 mmol) 및 Cs_2CO_3 (144 mg, 3 당량, 0.44 mmol)의 교반 혼합물에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(23 mg, 0.2 당량, 30 μmol) 및 RuPhos(28 mg, 0.4 당량, 59 μmol)를 질소 분위기 하에 100℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 45% B 내지 65% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AEU-8)**(25.7 mg, 48 μmol, 33%, 99% 순도)을 녹색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*534.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (s, 1H), 8.23-8.09 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.14-5.05 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.26-3.14 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1925] **예 173: 4-{2-[6-(시클로프로폭시메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]-6-(에틸아미노)피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AEV-3)의 합성**



[1926]

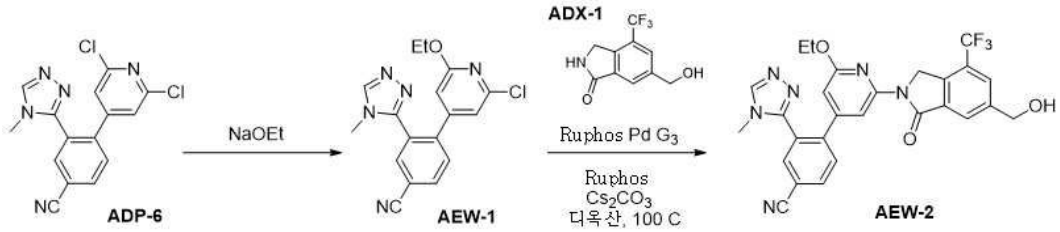
[1927] **단계 1: 4-{2-[6-(클로로메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]-6-(에틸 아미노)피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AEV-1)의 합성**

[1928] DCM (8 mL) 중 중간체 **(ADX-2)** (89 mg, 1 당량, 0.17 mmol)의 교반 용액에 $SOCl_2$(60 mg, 3당량, 0.50 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 0°C에서 MeOH(2 mL)로 급냉시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)의 TLC로 정제하여 부제 화합물**(AEV-1)**(50 mg, 86 μmol, 54%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 552.1/554.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1929] **단계 2: 4-{2-[6-(시클로프로폭시메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]-6-(에틸아미노)피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AEV-3)의 합성**

[1930] DCM (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AEV-1)** (43 mg, 1 당량, 78 μmol) 및 시클로프로판올**(AEV-2)**(45 mg, 10 당량, 0.78 mmol)의 교반 용액에 TBAB(13 mg, 0.5당량, 39 μmol) 및 수성 KOH(5 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 서서히 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)로 TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 50% B 내지 65% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AEV-3)**(6.9 mg, 12 μmol, 15%, 99% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*574.0 $(M+H)^+$ (ES+) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (s, 1H), 8.20-8.11 (m, 2H), 7.96 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.47-3.38 (m, 4H), 3.25-3.15 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.66-0.57 (m, 2H), 0.54-0.46 (m, 2H).

[1931] **예 174: 4-{2-에톡시-6-[6-(하이드록시메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AEW-2)의 합성**



[1932]

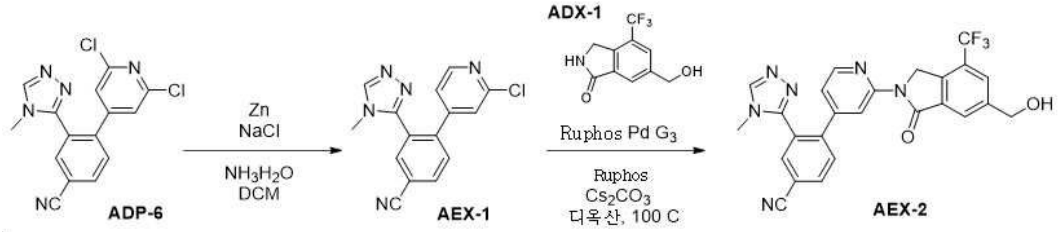
[1933] **단계 1: 4-(2-클로로-6-에톡시피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AEW-1)의 합성**

[1934] EtOH (4 mL) 중 중간체 **(ADP-6)** (68 mg, 1 당량, 0.21 mmol)의 교반 용액에 EtONa(17 mg, 1.2 당량, 0.25 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc/석유 에테르(1/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 이를 통해 부제 화합물**(AEW-1)**(60 mg, 0.15 mmol, 86%, 85% 순도)을 백색 오일로서 수득하였다. *m/z* 340.1/342.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1935] **단계 2: 4-{2-에톡시-6-[6-(하이드록시메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AEW-2)의 합성**

[1936] 1,4-디옥산 (3mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AEW-1)** (50 mg, 1 당량, 0.14 mmol), 중간체 **(ADX-1)** (68 mg, 2 당량, 0.29 mmol) 및 Cs_2CO_3 (96 mg, 0.29 mmol, 2.0당량)의 교반 용액에 RuPhos(27 mg, 0.4 당량, 59 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(25 mg, 0.2 당량, 29 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3) 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 72 B 내지 82 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 5.68. 생성물 함유 분획을 합치고 진공에서 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(AEW-2)**(7.1 mg, 13 μmol, 9%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 535.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.45-4.35 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1937] **예 175: 4-{2-[6-(하이드록시메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AEX-2)의 합성**



[1938]

[1939] **단계 1: 4-(2-클로로피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AEX-1)의 합성**

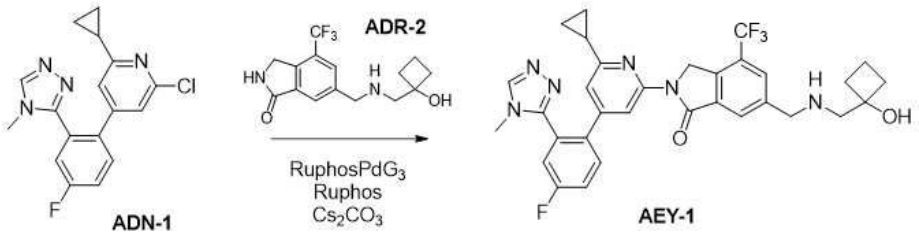
[1940] DCM(2 mL) 중 중간체 **(ADP-6)** (200 mg, 1 당량, 0.61 mmol) 및 Zn (396 mg, 10 당량, 6.06 mmol), 수성 NaCl(1.2 mL, 12 M), NH_3H_2O(0.2 mL, 25% Wt)의 교반 용액에 50°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 60%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AEX-1)**(60 mg, 0.18 mmol, 33%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 296.1/298.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1941] **단계 2: 4-{2-[6-(하이드록시메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일] 피리딘-4-일}-3-(4-메틸-**

1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AEX-2)

[1942] 1.4-디옥산 (10 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AEX-1)** (60 mg, 1 당량, 0.20 mmol), 중간체 **(ADX-1)** (52 mg, 1.1 당량, 0.22 mmol) 및 Cs_2CO_3 (132 mg, 2 당량, 0.41 mmol)의 교반 용액에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(34 mg, 0.2 당량, 41 μmol) 및 RuPhos(38 mg, 0.4 당량, 81 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(30% MeCN 최대 50%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 11분 동안 33% B 내지 44% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AEX-2)**(25.3 mg, 51 μmol, 25%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 491.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.56 - 8.40 (m, 2H), 8.34 - 8.30 (m, 1H), 8.18 - 8.03 (m, 3H), 8.00 - 7.90 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.53 (s, 3H).

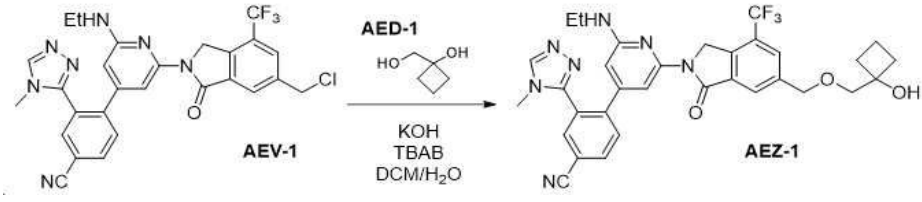
[1943] **예 176: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노} 메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AEY-1)의 합성**



[1944]

[1945] 1,4-디옥산 (3 mL) 중 중간체 **(ADN-1)** (50 mg, 0.15 mmol, 1당량), 중간체 **(ADR-2)** (48 mg, 1 당량, 0.15 mmol) 및 Cs_2CO_3 (99 mg, 0.304 mmol, 2.0당량)의 교반 혼합물에 RuPhos(28 mg, 0.4 당량, 61 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(25 mg, 0.2 당량, 30 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 19X150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 30 B 내지 60 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 6.08. 이를 통해 표제 화합물**(AEY-1)**(30.8 mg, 49 μmol, 92%, 97% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 607.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 6.88 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.80 (s, 2H), 2.17 - 1.98 (m, 5H), 1.81 - 1.68 ((m, 1H), 1.59 - 1.45 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 4H).

[1946] **예 177: 4-[2-(에틸아미노)-6-(6-{[(1-하이드록시시클로부틸) 메톡시]메틸}-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AEZ-1)의 합성**

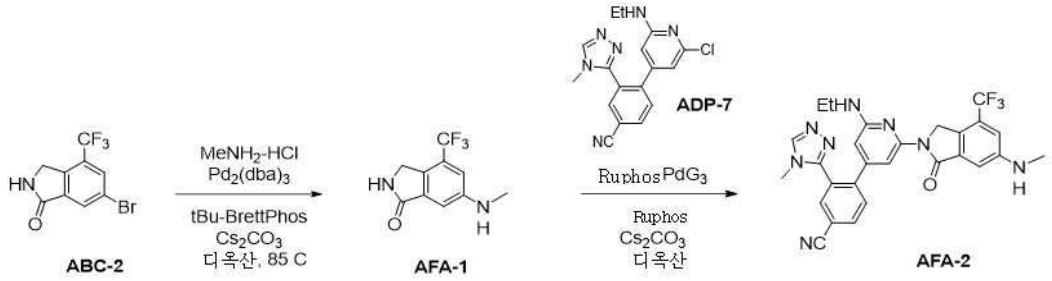


[1947]

[1948] DCM(5 mL) 중 중간체**(AEV-1)**(40 mg, 1당량, 74 μmol) 및 1-(하이드록시메틸)시클로부탄-1-올**(AED-1)**(76 mg, 10당량, 0.74 mmol)의 교반 용액에 TBAB(12 mg, 0.5당량, 37 μmol) 및 수성 KOH(5 m, 20% Wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 서서히 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)로 TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge

Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 40% B 내지 60% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AEZ-1)**(9.6 mg, 15 μmol, 21%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 618.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (s, 1H), 8.23-8.08 (m, 2H), 8.01 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.22-5.08 (m, 3H), 4.76 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 1H), 1.55-1.39 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1949] **예 178: 4-[2-(에틸아미노)-6-[6-(메틸아미노)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AFA-2)의 합성**



[1950]

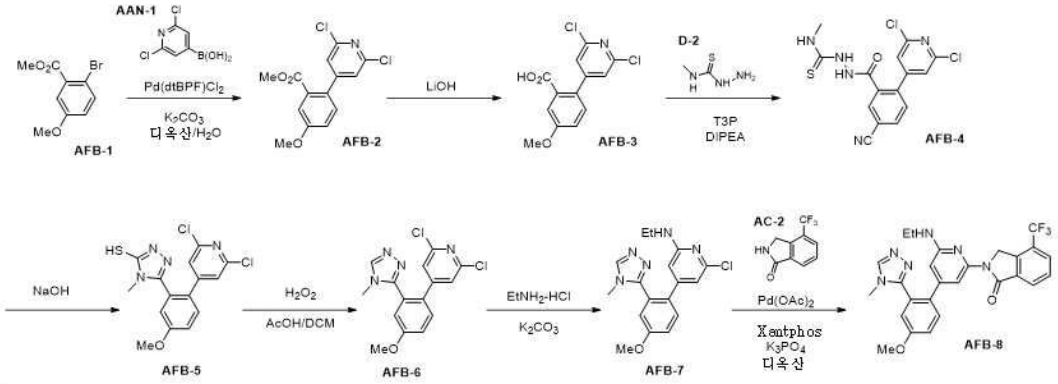
[1951] **단계 1: 6-(메틸아미노)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AFA-1)의 합성**

[1952] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 중간체 **(ABC-2)** (280 mg, 1 당량, 1.00 mmol) 및 메틸아민, HCl (155 mg, 5 당량, 5.00 mmol) 및 Cs_2CO_3 (2.28 g, 7.00 mmol, 7당량)의 교반 혼합물에 $Pd_2(dba)_3$(92 mg, 0.1 당량, 0.10 mmol) 및 t-BuBrettPhos(48 mg, 0.1 당량, 0.10 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 60%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물**(AFA-1)**(39 mg, 0.16 mmol, 17%, 93% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 231.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1953] **단계 2: 4-[2-(에틸아미노)-6-[6-(메틸아미노)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AFA-2)의 합성**

[1954] 1,4-디옥산(5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AFA-1)**(35 mg, 1 당량, 0.15 mmol) 및 중간체**(ADP-7)**(52 mg, 1 당량, 0.15 mmol)의 교반 혼합물에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(13 mg, 0.1 당량, 15 μmol) 및 RuPhos(14 mg, 0.2 당량, 30 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19*250 mm, 10 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 25 mL/분; 구배: 9분 동안 48% B 내지 60% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 8.03)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AFA-2)**(11.7 mg, 22 μmol, 14%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 533.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (s, 1H), 8.22 - 8.10 (m, 2H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 2.78 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1955] **예 179: 2-[6-(에틸아미노)-4-[4-메톡시-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFB-8)의 합성**



[1956]

[1957] **단계 1: 2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-메톡시벤조에이트(AFB-2)의 합성**

[1958] 1,4- 디옥산 (15 ml) 및 H_2O (1.5 mL) 중 메틸 2-브로모-5-메톡시벤조에이트 **(AFB-1)** (1.00 g, 1 당량, 4.08 mmol), 2,6-디클로로피리딘-4-일보론산 **(AAN-1)** (860 mg, 1.1 당량, 4.49 mmol) 및 K_2CO_3 (1.69 g, 12.2 mmol, 3당량)의 교반 혼합물에 Pd(dtBPF)Cl_2(530 mg, 0.2 당량, 0.82 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(20% MeCN 최대 80%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물**(AFB-2)**(871 mg, 2.58 mmol, 66%, 92% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 312.0/314.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1959] **단계 2: 2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-메톡시벤조산(AFB-3)의 합성**

[1960] THF (12 mL) 및 H_2O (4 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AFB-2)** (821 mg, 1 당량, 2.63 mmol)의 용액을 LiOH(310 g, 5 당량, 13.2 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 농축 HCl로 pH 2로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 298.0/230.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1961] **단계 3: 2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-메톡시-N-[(메틸카르바모티오일)아미노]벤즈아미드(AFB-4)의 합성**

[1962] DMF (15 ml) 중 상기 단계 2의 생성물**(AFB-3)** (583 mg, 1 당량, 2.63mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(2.03 g, 6 당량, 15.8 mmol) 및 T_3P(EA 중 50%)(5.01 g, 50% Wt, 6 당량, 15.8 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 4-메틸-3-티오세미카바지드**(D-2)**(206 mg, 1당량, 1.96 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AFB-4)**(500 mg, 1.24 mmol, 49%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 365.0/367.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[1963] **단계 4: 5-[2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-메톡시페닐]-4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-티올(AFB-5)의 합성**

[1964] DMF (10ml) 중 상기 단계 3의 생성물**(AFB-4)** (500 mg, 1당량, 1.30 mmol)의 교반 혼합물에 수성 NaOH(5.2 mL, 10 M, 4 당량, 5.20 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 혼합물을 농축 HCl로 pH 4로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 70%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물 **(AFB-5)** (225mg, 0.57 mmol, 77%, 93% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 367.0/369.0

$(M+H)^+$ (ES+).

[1965] **단계 5: 2,6-디클로로-4-[4-메톡시-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘(AFB-6)의 합성**

[1966] DCM (10 ml) 중 상기 단계 4의 생성물**(AFB-5)** (225 mg, 1 당량, 0.62 mmol)의 교반 혼합물에 AcOH(184 mg, 5 당량, 3.07 mmol) 및 H_2O_2(347 mg, 30% Wt, 15 당량, 10.2 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 혼합물을 $NaHCO_3$의 포화 수용액으로 pH 8로 염기화시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 염수(3 x 3 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 40%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AFB-6)**(92 mg, 0.27 mmol, 70%, 97% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 335.0/337.0 $(M+H)^+$ (ES+).

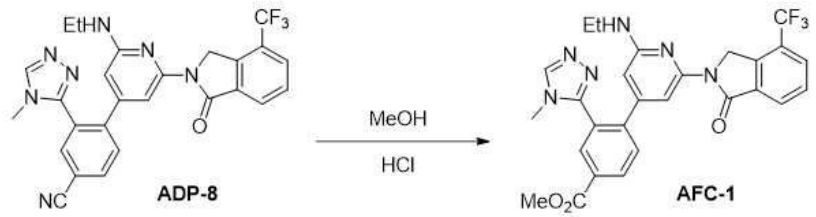
[1967] **단계 6: 6-클로로-N-에틸-4-[4-메톡시-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-아민(AFB-7)의 합성**

[1968] NMP (15 ml) 중 상기 단계 5의 생성물**(AFB-6)** (168 mg, 1 당량 0.50, mmol)의 교반 혼합물에 K_2CO_3(2.08 g, 15.0 mmol, 30 당량) 및 $EtNH_2$-HCl(123 mg, 3 당량, 1.50 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 7시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AFB-7)**(126 mg, 0.33 mmol, 67%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 344.1/346.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1969] **단계 7: 2-[6-(에틸아미노)-4-[4-메톡시-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFB-8)의 합성**

[1970] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(AFB-7)** (120 mg, 1 당량, 0.35 mmol) 및 중간체 **(AC-2)** (78 mg, 1.1 당량, 0.39 mmol)의 교반 혼합물에 Cs_2CO_3(227 mg, 2 당량, 0.70 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물에 RuPhos(67 mg, 0.4당량, 0.14 mmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(58 mg, 0.2당량, 0.07 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 45% B 내지 65% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AFB-8)**(58.8 mg, 0.11 mmol, 33%, 99% 순도)을 녹색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 509.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.78 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56-7.43 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.87 (s, 3H),3.32 (s, 3H), 3.23-3.09 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1971] **예 180: 메틸 4-[2-(에틸아미노)-6-[1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조에이트(AFC-1)의 합성**

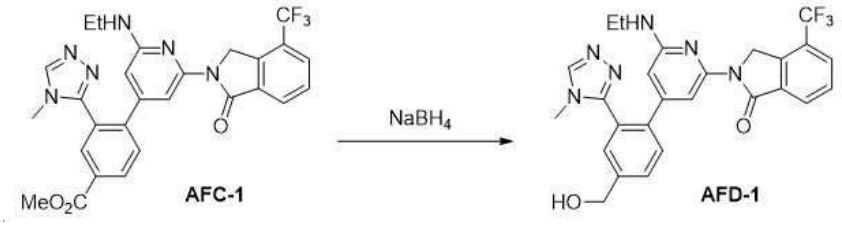


[1972]

[1973] MeOH (1 mL) 중 화합물**(ADP-8)** (10 mg, 1 당량, 20 μmol)의 교반 용액에 1,4-디옥산(1 mL, 4 M) 중 HCl(기체)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼:

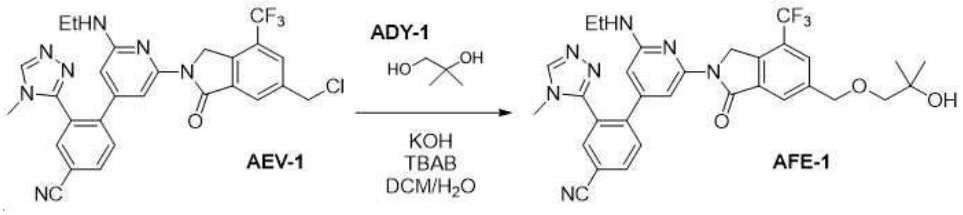
XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 40% B 내지 51% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 8.05)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AFC-1)**(2.7 mg, 4.8 μmol, 24%, 96% 순도)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*537.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s, 1H), 8.28 - 8.23 (m, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 3H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.79 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.92 (s, 3H),3.31 (s, 3H) 3.21 - 3.12 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1974] **예 181: 2-[6-(에틸아미노)-4-[4-(하이드록시메틸)-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFD-1)의 합성**

[1975] 

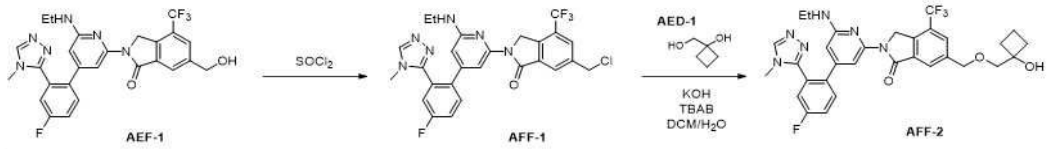
[1976] MeOH (5 mL) 중 화합물 **(AFC-1)** (40 mg, 1 당량, 75 μmol)의 교반 용액에 $NaBH_4$(28 mg, 10 당량, 0.75 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2일 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 40% B 내지 51% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 8.05)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AFD-1)**(5.4 mg, 11 μmol, 14%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 509.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 2H), 7.78 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 6.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.63 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.22 - 3.07 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1977] **예 182: 4-[2-(에틸아미노)-6-{6-[(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)메틸]-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AFE-1)의 합성**

[1978] 

[1979] DCM(5 mL) 중 중간체**(AEV-1)**(40 mg, 1당량, 72 μmol) 및 2-메틸-프로판-1,2-디올**(ADY-1)**(65 mg, 10당량, 0.72 mmol)의 교반 용액에 TBAB(12 mg, 0.5당량, 36 μmol) 및 수성 KOH(5 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 서서히 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)로 TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 42% B 내지 62% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AFE-1)**(3.4 mg, 5.6 μmol, 7.7%, 99% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 606.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (s, 1H), 8.22-8.11 (m, 2H), 8.00 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 1H), 6.81 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.01-5.93 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.47 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 1.19-1.05 (m, 9H).

[1980] **예 183: 2-[6-(에틸아미노)-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일]-6-{[(1-하이드록시시클로부틸)메톡시]메틸}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFF-2)의 합성**

[1981] 

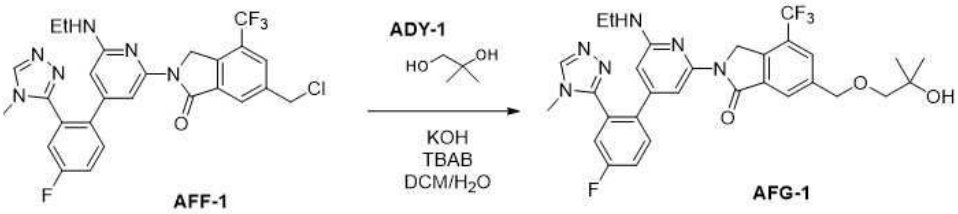
[1982] **단계 1: 6-(클로로메틸)-2-[6-(에틸아미노)-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFF-1)의 합성**

[1983] DCM (15 mL) 중 화합물 **(AEF-1)** (417 mg, 1 당량, 0.79 mmol)의 교반 용액에 $SOCl_2$(283 mg, 3당량, 2.38 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH(1 mL)로 0℃에서 급냉시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 TLC로 정제하여 부제 화합물**(AFF-1)**(351 mg, 0.59 mmol, 81%, 92% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 545.1/547.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[1984] **단계 2: 2-[6-(에틸아미노)-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐] 피리딘-2-일]-6-{[(1-하이드록시시클로부틸)메톡시]메틸}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFF-2)의 합성**

[1985] DCM (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AFF-1)** (40 mg, 1 당량, 73 μmol) 및 1-(하이드록시메틸)시클로부탄-1-올**(AED-1)**(75 mg, 10당량, 0.73 mmol)의 교반 용액에 TBAB(12 mg, 0.5당량, 36 μmol) 및 수성 KOH(5 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 서서히 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)의 TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 52% B 내지 64% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AFF-2)**(5.8 mg, 9.4 μmol, 13%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*611.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s, 1H), 8.01 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 7.68-7.50 (m, 3H), 7.47-7.43 (m, 1H), 6.72 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.97-5.88 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.83-4.74 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.38 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 3.24-3.14 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

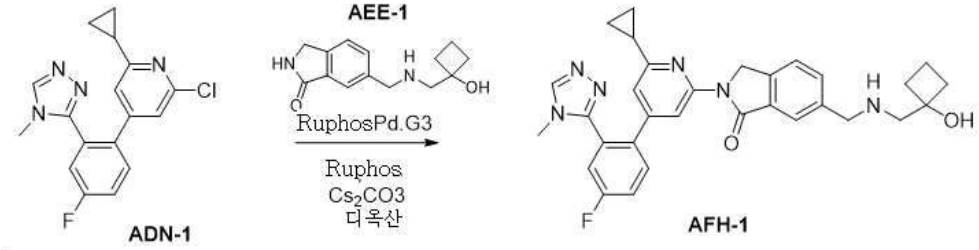
[1986] **예 184: 2-[6-(에틸아미노)-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일]-6-[(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)메틸]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFG-1)의 합성**

[1987] 

[1988] DCM(5 mL) 중 중간체**(AFF-1)**(35 mg, 1당량, 64 μmol) 및 2-메틸-프로판-1,2-디올**(ADY-1)**(58 mg, 10당량, 0.64 μmol)의 교반 용액에 TBAB(11 mg, 0.5당량, 32 μmol) 및 수성 KOH(5 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 서서히 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 40% B 내지 60% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AFG-1)**(3.3 mg, 5.4 μmol, 8.5%, 98% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 599.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s, 1H),7.99 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 7.68-7.41 (m, 4H), 6.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 3.23-3.10 (m, 2H), 1.21-1.06 (m, 9H).

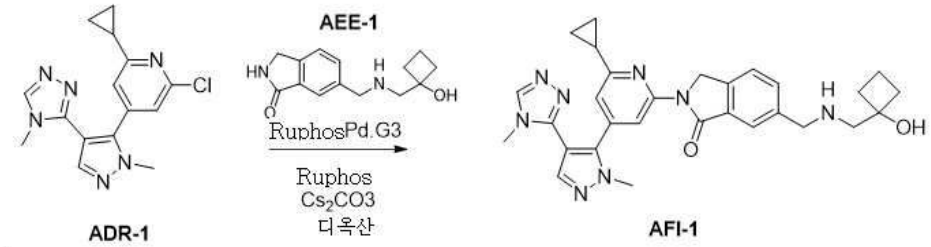
[1989] **예 185: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드**

록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFH-1)의 합성

[1990] 

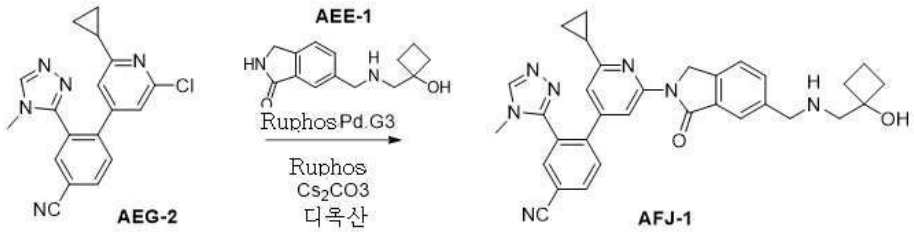
[1991] 1,4-디옥산 (8 mL) 중 중간체 **(ADN-1)** (60 mg, 1 당량, 0.18 mmol), 중간체 **(AEE-1)** (54 mg, 1.2 당량, 0.22 mmol) 및 Cs_2CO_3 (119 mg, 2 당량, 0.36 mmol)의 교반 용액에 RuPhos(34 mg, 0.4 당량, 73 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(31 mg, 0.2 당량, 36 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 10% B 내지 40% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 6.6)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AFH-1)**(22.8 mg, 42 μmol, 23%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*539.6 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 35.4 Hz, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 1.99 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.60 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.46 - 1.32 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 4H).

[1992] **예 186: 2-{6-시클로프로필-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFI-1)의 합성**

[1993] 

[1994] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 중간체 **(ADR-1)** (50 mg, 1 당량, 0.16 mmol), 중간체 **(AEE-1)** (39 mg, 1 당량, 0.16 mmol) 및 Cs_2CO_3 (104 mg, 0.32 mmol, 2당량)의 교반 혼합물에 RuPhos(30 mg, 0.4 당량, 64 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(27 mg, 0.2 당량, 32 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 27% B 내지 37% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 8.9, 표제 화합물 **(AFI-1)**(19 mg, 35 μmol, 22%, 96% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*525.5 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.48 (s, 1H), 8.23 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.72 (s, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 5H), 1.73 (s, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 1H), 1.15 - 1.06 (m, 2H), 1.06 - 0.97 (m, 2H).

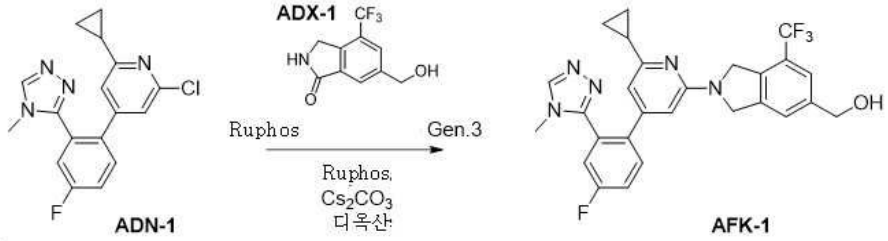
[1995] **예 187: 4-{2-시클로프로필-6-[6-({[(1-하이드록시시클로부틸) 메틸]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AFJ-1)의 합성**



[1996]

[1997] 1,4-디옥산 (8 mL) 중 중간체 **(AEG-2)** (60 mg, 1 당량, 0.18 mmol), 중간체 **(AEE-1)** (57 mg, 1.3 당량, 0.23 mmol) 및 Cs_2CO_3 (116 mg, 2 당량, 0.36 mmol)의 교반 용액에 RuPhos(33 mg, 0.4 당량, 72 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(30 mg, 0.2 당량, 36 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 38% B 내지 48% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 7.3)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AFJ-1)**(3.7 mg, 6.6 μmol, 3.8%, 97% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*546.5 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.99 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (t, J = 1.3 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 3H), 1.89 (d, J = 12.1, 9.4 Hz, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 1H), 1.40 (d, J = 10.9, 8.9 Hz, 1H), 1.00 - 0.93 (m, 4H).

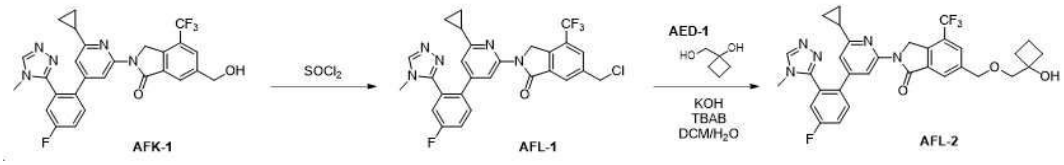
[1998] **예 188: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFK-1)의 합성**



[1999]

[2000] 1,4- 디옥산 (3 mL) 중 중간체 **(ADN-1)** (45 mg, 1 당량, 0.14 mmol), 중간체 **(ADX-1)** (38 mg, 1.2 당량, 0.16 mmol) 및 Cs_2CO_3 (134 mg, 3 당량, 0.41 mmol)의 교반 용액에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(23 mg, 0.2당량, 27 μmol) 및 Ruphos(26 mg, 0.4당량, 55 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: mater (0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 34% B 내지 64% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 6.3)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AFK-1)**(19.4 mg, 37 μmol, 27%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 524.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (s, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 3H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 6.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 0.99 - 0.93 (m, 4H).

[2001] **예 189: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-{[(1-하이드록시시클로부틸)메톡시]메틸}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFL-2)의 합성**

[2002] 

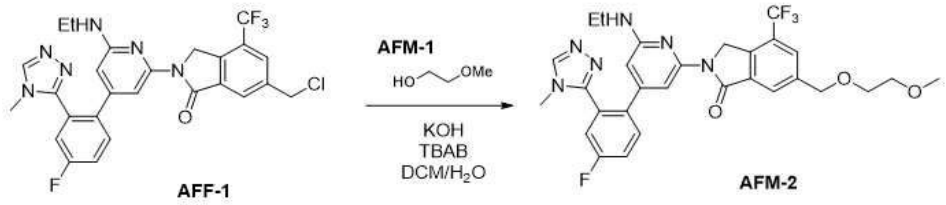
[2003] **단계 1: 6-(클로로메틸)-2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFL-1)의 합성**

[2004] DCM (3 mL) 중 화합물 **(AFK-1)** (40 mg, 1 당량, 76 μmol)의 교반 용액에 $SOCl_2$(14 mg, 1.5당량, 0.11 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH 15:1)로 정제하여 부제 화합물**(AFL-1)**(25 mg, 44 μmol, 60%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 542.1/544.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2005] **단계 2: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-{[(1-하이드록시시클로부틸)메톡시]메틸}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFL-2)의 합성**

[2006] DCM (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AFL-1)** (25 mg, 1 당량, 46 μmol) 및 1-(하이드록시메틸)시클로부탄-1-올**(AED-1)**(47 mg, 10 당량, 0.46 mmol)의 교반 용액에 TBAB(7.4 mg, 0.5 당량, 23 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 수성 KOH(5 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 20% B 내지 50% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 6.3)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AFL-2)**(4.8 mg, 7.5 μmol, 16%, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*608.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.47 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 - 8.00 (m, 2H), 7.79 - 7.77 (m, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 6.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 3H), 1.79 - 1.76 (m, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 1H), 1.00 - 0.98 (m, 4H).

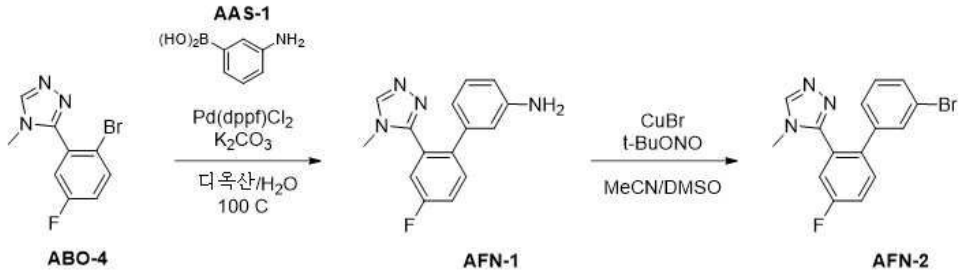
[2007] **예 190: 2-[6-(에틸아미노)-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일]-6-[(메톡시)메틸]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFM-2)의 합성**

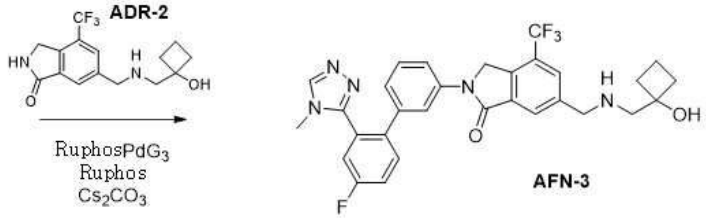
[2008] 

[2009] DCM(5 mL) 중 중간체**(AFF-1)**(35 mg, 1당량, 64 μmol) 및 2-메톡시에탄올**(AFM-1)**(49 mg, 10당량, 0.64 mmol)의 교반 용액에 TBAB(11 mg, 0.5당량, 32 μmol) 및 수성 KOH(5 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 서서히 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 55% B 내지 65% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AFM-2)**(3.5 mg, 5.9 μmol, 9.5%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 585.5 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (s, 1H), 7.98 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 7.67-7.50 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.53-3.51 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.22-3.15 (m, 2H),

1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2010] **예 191: 2-[4'-플루오로-2'-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일]-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFN-3)의 합성**





[2011]

[2012] **단계 1: 4'-플루오로-2'-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-아민)(AFN-1)의 합성**

[2013] 1,4-디옥산 (15 mL) 및 H_2O (1.5 mL) 중 중간체 **(ABO-4)** (400 mg, 1 당량, 1.56 mmol), 3-아미노페닐보론산 **(AAS-1)** (235 mg, 1.1 당량, 1.72 mmol) 및 K_2CO_3 (649 mg, 3 당량, 4.68 mmol)의 교반 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2.DCM(127 mg, 0.1 당량, 0.16 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AFN-1)**(283 mg, 0.97 mmol, 67%, 92% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 269.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2014] **단계 2: 3-{3'-브로모-4-플루오로-[1,1'-바이페닐]-2-일}-4-메틸-1,2,4-트리아졸(AFN-2)의 합성**

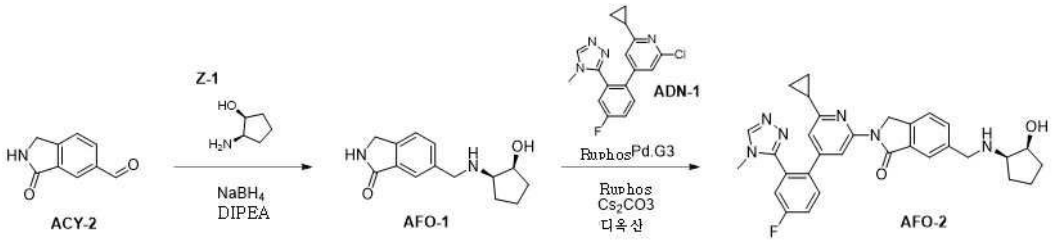
[2015] MeCN(8 mL) 중 t-$BuNO_2$(231 mg, 6당량, 2.24 mmol)의 교반 혼합물에 CuBr(80 mg, 1.5당량, 0.56 mmol)을 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 MeCN (1 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AFN-1)** (100 mg, 1 당량, 0.37 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 생성된 혼합물을 50℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AFN-2)**(64 mg, 0.18 mmol, 52%, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 332.0/334.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2016] **단계 3: 2-[4'-플루오로-2'-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일]-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFN-3)의 합성**

[2017] 1,4-디옥산 (15 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AFN-2)** (46 mg, 1 당량, 0.14 mmol) 및 중간체 **(ADR-2)** (48 mg, 1.1 당량, 0.15 mmol)의 교반 혼합물에 Cs_2CO_3(90 mg, 2 당량, 0.28 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 RuPhos(26 mg, 0.4당량, 55 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(24 mg, 0.2당량, 29 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼, XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물

(0.1% NH_4HCO_3); 이동상 B: MeCN; 구배: 38% MeCN 최대 48% 9분; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AFN-3)**(6.2 mg, 11 μmol, 7.7%, 96% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 566.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.42 (s, 1H), 8.01 (m, 3H), 7.76-7.33 (m, 5H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.05-1.86 (m, 4H), 1.61 (m,1H), 1.44-1.34 (m, 1H).

[2018] **예 192: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-({[(1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸]아미노} 메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFO-2)의 합성**



[2019]

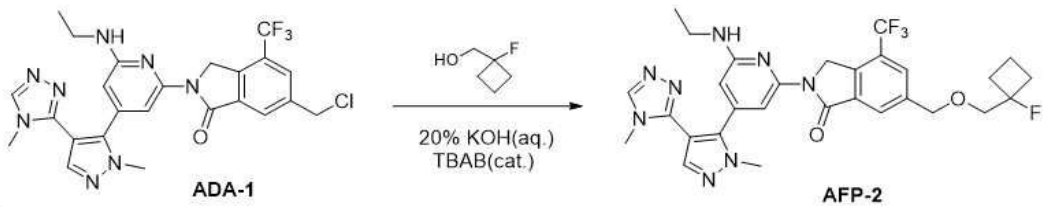
[2020] **단계 1: 6-((((1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸)아미노)메틸)이소인돌린-1-온(AFO-1)의 합성**

[2021] MeOH(10 mL) 중 교반 용액(1S,2R)-2-아미노시클로펜탄-1-올**(Z-1)**(151 mg, 1.2 당량, 1.49 mmol)에 DIPEA(642 mg, 4 당량, 5.00 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 중간체**(ACY-2)**(200 mg, 1당량, 1.24 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(235 mg, 5 당량, 6.21 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 생성물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 20% 20분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물 **(AFO-1)** (144 mg, 0.51 mmol, 47%, 88% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 247.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2022] **단계 2: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일) 페닐] 피리딘-2-일}-6-({[(1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸] 아미노} 메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFO-2)의 합성**

[2023] 1,4-디옥산 (6 mL) 중 중간체 **(ADN-1)** (50 mg, 1 당량, 0.15 mmol), 상기 단계 1의 생성물**(AFO-1)**(37 mg, 1 당량, 0.15 mmol) 및 Cs_2CO_3(99 mg, 2 당량, 0.30 mmol)의 교반 용액에 RuPhos(28 mg, 0.4 당량, 61 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(25 mg, 0.2 당량, 30 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 35% B 내지 52% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 8.03)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AFO-2)**(23.0 mg, 42 μmol, 28%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*539.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 2H), 7.68 - 7.53 (m, 4H), 6.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.91 - 3.73 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.77 - 1.47 (m, 4H), 1.48 - 1.31 (m, 2H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 4H).

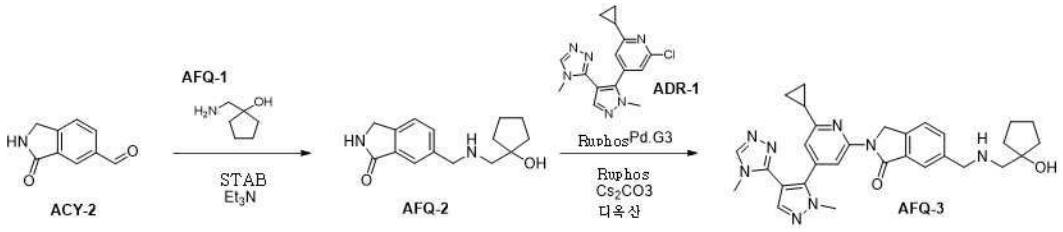
[2024] **예 193: 2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-6-{[(1-플루오로시클로부틸) 메톡시]메틸}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFP-2)의 합성**



[2025]

[2026] DCM(3 mL) 중 중간체 **(ADA-1)** (40 mg, 1 당량, 75 μmol) 및 (1-플루오로시클로부틸) MeOH (78 mg, 10 당량, 0.75 mmol)의 교반 용액에 TBAB(49 mg, 2 당량, 0.15 mmol) 및 수성 KOH(3 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 43% B 내지 67% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 6.8)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AFP-2)**(14.9 mg, 25 μmol, 33%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*599.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (s, 1H), 8.00 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (d, J = 24.6 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.28 - 2.15 (m, 4H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2027] **예 194: 2-{6-시클로프로필-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로펜틸)메틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFQ-3)의 합성**



[2028]

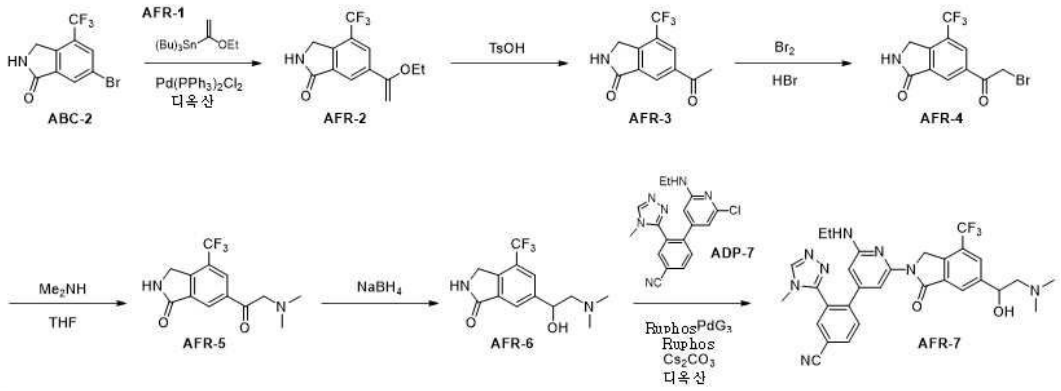
[2029] **단계 1: 6-((((1-하이드록시시클로펜틸)메틸)아미노)메틸)이소인돌린-1-온(AFQ-2)의 합성**

[2030] MeOH (10 mL) 중 교반 용액 1-(아미노메틸)시클로펜탄-1-올 **(AFQ-1)** (172 mg, 1.2 당량, 1.49 mmol)에 DIPEA(642 mg, 4 당량, 4.96 mmol) 및 중간체**(ACY-2)**(200 mg, 1 당량, 1.24 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, $NaBH_4$(235 mg, 5 당량, 6.21 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 0°C에서 2 mL의 얼음물을 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN, 20분 내 최대 30%; 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물 **(AFQ-2)** (131 mg, 0.45 mmol, 40%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 261.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2031] **단계 2: 2-{6-시클로프로필-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로펜틸)메틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFQ-3)의 합성**

[2032] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 중간체 **(ADR-1)** (60 mg, 1 당량, 0.19 mmol), 상기 단계 1의 생성물**(AFQ-2)**(50 mg, 1 당량, 0.19 mmol) 및 Cs_2CO_3(124 mg, 2 당량, 0.38 mmol)의 교반 혼합물에 RuPhos(36 mg, 0.4 당량, 76 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(32 mg, 0.2 당량, 38 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 19X 150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 30 B 내지 60 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 6.08. 이를 통해 표제 화합물**(AFQ-3)**(24.5 mg, 45 μmol, 24%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 539.5 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, MeOH-d4) δ 8.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.83 - 7.69 (m, 2H), 7.10 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.70 (t, J = 7.8 Hz, 8H), 1.64 (s, 2H), 1.16 - 1.07 (m, 2H).

[2033] **예 195: 4-(2-{6-[2-(디메틸아미노)-1-하이드록시에틸]-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일}-6-(에틸아미노)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AFR-7)의 합성**



[2034]

[2035] **단계 1: 6-(1-에톡시에테닐)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온(AFR-2)의 합성**

[2036] 1,4-디옥산 (15 mL) 중 중간체 **(ABC-2)** (1.5 g, 1 당량, 5.36 mmol) 및 트리부틸(1-에톡시에테닐) 스탄난**(AFR-1)**(2.32 g, 1.2 당량, 6.43 mmol)의 교반 용액에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(376 mg, 0.1 당량, 0.54 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(1/3)와 함께 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AFR-2)**(1.2 g, 3.76 mmol, 83%, 85% 순도)을 갈색 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 272.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2037] **단계 2: 6-아세틸-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온(AFR-3)의 합성**

[2038] 실온에서 DCM (20 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AFR-2)** (600 mg, 1 당량, 2.21 mmol) 및 TsOH (1.90 g, 5 당량, 11.1 mmol)의 교반 용액에. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(3/1)로 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AFR-3)**(420 mg, 1.59 mmol, 78%, 92% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 244.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2039] **단계 3: 6-(2-브로모아세틸)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온(AFR-4)의 합성**

[2040] 실온에서 HBr (10 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AFR-3)** (300 mg, 1 당량, 1.23 mmol) 및 브롬(197 mg, 1 당량, 1.23 mmol)의 교반 용액을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AFR-4)**(170 mg, 0.48 mmol, 43%, 90% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 322.0/324.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2041] **단계 4: 6-[2-(디메틸아미노)아세틸]-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온(AFR-5)의 합성**

[2042] 실온에서 THF (3 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AFR-4)** (230 mg, 1 당량, 0.71 mmol) 및 디메틸아민 (THF 중 2 M)(0.02 mL, 10 당량, 0.31 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 287.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2043] **단계 5: 6-[2-(디메틸아미노)-1-하이드록시에틸]-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온(AFR-6)의 합성**

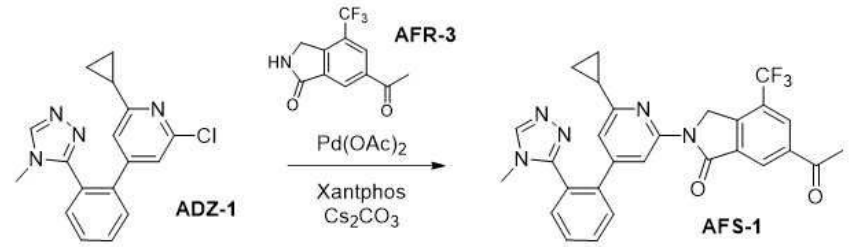
[2044] 상기 혼합물에 $NaBH_4$(152 mg, 5 당량, 4.02 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, 0°C에서 2 mL의 MeOH를 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AFR-6)**(130 mg, 0.40 mmol, 56%, 89% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 289.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2045] **단계 6: 4-(2-{6-[2-(디메틸아미노)-1-하이드록시에틸]-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일}-6-(에틸아미노)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AFR-7)의 합성**

[2046] 1,4-디옥산(10 mL) 중 중간체**(ADP-7)**(130 mg, 1 당량, 0.38 mmol), 상기 단계 5의 생성물**(AFR-6)**(122 mg, 1.1

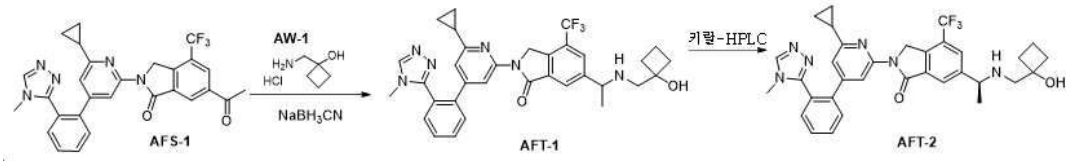
당량, 0.42 mmol) 및 Cs_2CO_3(250 mg, 2 당량, 0.77 mmol)의 교반 용액에 RuPhos(72 mg, 0.4 당량, 0.15 mmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(64 mg, 0.2 당량, 77 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 20% B 내지 30% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AFR-7)**(55 mg, 92 μmol, 24%, 99% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*591.6 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.48 (s, 1H), 8.12 - 7.96 (m, 4H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 2H), 5.02 - 4.98 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.55 - 2.49 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2047] **예 196: 6-아세틸-2-{6-시클로프로필-4-[2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFS-1)의 합성**

[2048] 

[2049] 8 mL 밀봉 튜브에 1,4-디옥산 (1 mL) 중 중간체 **(ADZ-1)** (30 mg, 1 당량, 97 μmol), 중간체 **(AFR-3)** (35 mg, 1.5 당량, 0.15 mmol) 및 Cs_2CO_3 (94 mg, 3 당량, 0.29 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 $Pd(OAc)_2$(2.2 mg, 0.1당량, 10 μmol) 및 XantPhos(11 mg, 0.2당량, 19 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 2분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 19X150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 30 B 내지 60 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 6.08로 표제 화합물 **(AFS-1)**(5.0 mg, 9.5 μmol, 9.8%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 518.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.61 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.07 - 0.92 (m, 4H).

[2050] **예 197: 2-{6-시클로프로필-4-[2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-[(1S)-1-{[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}에틸]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFT-2)의 합성. 입체화학은 임의로 할당된다.**

[2051] 

[2052] **단계 1: 2-{6-시클로프로필-4-[2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-(1-{[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}에틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFT-1)의 합성**

[2053] 8 mL 밀봉 튜브에 MeOH(1 mL) 중 화합물 **(AFS-1)**(40 mg, 1당량, 77 μmol), 1-(아미노메틸)시클로부탄-1-올, HCl **(AW-1)**(16 mg, 2당량, 0.15 mmol) 및 AcOH(14 mg, 3당량, 0.23 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_3CN$(24 mg, 5 당량, 0.39 mmol)을 실온에서 2분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 MeOH(2 x 2 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물

(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 48%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AFT-1)**(11 mg, 17 μmol, 24%, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 603.4 $(M+H)^+$ (ES+).

[2054] **단계 2: 2-{6-시클로프로필-4-[2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-[(1S)-1-{[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}에틸]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFT-2)의 합성**

[2055] 상기 단계 1의 생성물**(AFT-1)**(40 mg, 1 당량, 77 μmol)을 다음 조건의 키랄 분취-HPLC로 분리하였다: 컬럼: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1 (0.5% 2M NH_3-MeOH) --HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 30분 동안 30% B 내지 30% B; 파장 길이: 220/254 nm; RT1(분): 14.24; RT2(분): 21.388; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주입량: 4 mL. 이를 통해 표제 화합물**(AFT-2)**(2.0 mg, 3.2 μmol, 18%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 603.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.45 (s, 1H), 8.14 - 7.98 (m, 3H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.73 - 7.60 (m, 2H), 6.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.10 - 3.95 (m, J = 6.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.65 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.15 - 1.92 (m, 5H), 1.82 - 1.63 (m, 1H), 1.53 - 1.35 (m, 4H), 1.05 - 0.83 (m, 4H). 컬럼: CHIRALPAK IG-3, 4.6*50mm 3um; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1) (0.1%DEA): EtOH=70: 30; 유속: 1 mL/분; RT: 2.712.

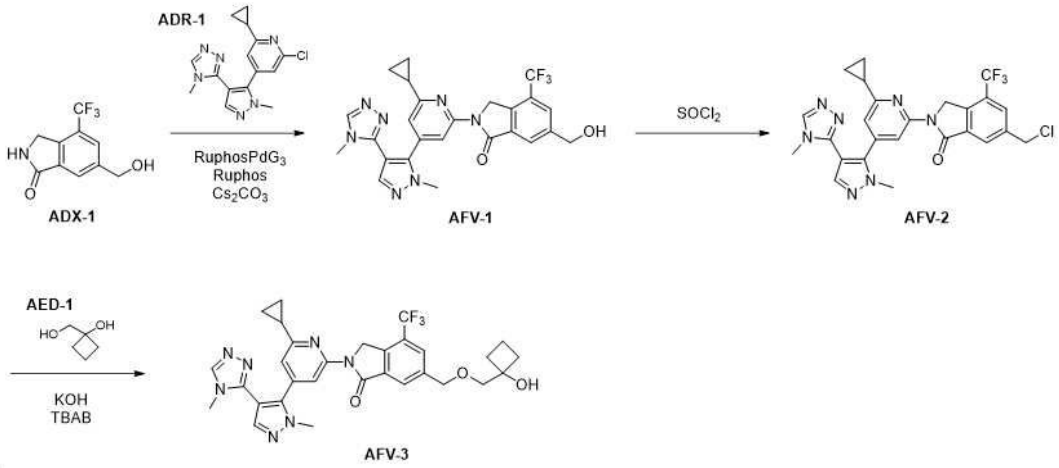
[2056] **예 198: 2-{6-시클로프로필-4-[2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-[(1R)-1-{[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}에틸]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFU-1)의 합성. 입체화학은 임의로 할당된다.**

[2057] 

AFT-1 AFU-1

[2058] 라세미 생성물**(AFT-1)**(40 mg, 1 당량, 77 μmol)을 다음 조건의 키랄 분취-HPLC로 분리하였다: 컬럼: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1 (0.5% 2M NH_3-MeOH) --HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 30분 동안 30% B 내지 30% B; 파장 길이: 220/254 nm; RT1(분): 14.24; RT2(분): 21.388; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주입량: 4 mL. 이를 통해 표제 화합물 **(AFU-1)**(2.5 mg, 4.0 μmol, 23%, 97% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 603.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.45 (s, 1H), 8.14 - 7.99 (m, 3H), 7.84 - 7.72 (m, 2H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 6.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.65 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.15 - 1.96 (m, 5H), 1.79 - 1.63 (m, 1H), 1.52 - 1.35 (m, 4H), 1.06 - 0.94 (m, 4H). 컬럼: CHIRALPAK IG-3, 4.6*50mm, 3μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1) (0.1%DEA): EtOH=70: 30; 유속: 1 mL/분; RT: 4.162.

[2059] **예 199: 2-{6-시클로프로필-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일}-6-{[(1-하이드록시시클로부틸)메톡시]메틸}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFV-3)의 합성**



[2060]

[2061] **단계 1: 2-{6-시클로프로필-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일}-6-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFV-1)의 합성**

[2062] 1,4-디옥산 (4 mL) 중 중간체 **(ADX-1)** (100 mg, 1 당량, 0.43 mmol), 중간체 **(ADR-1)** (150 mg, 1.1 당량, 0.48 mmol) 및 Cs_2CO_3 (423 mg, 3 당량, 1.30 mmol)의 교반 용액에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(72 mg, 0.2당량, 87 μmol) 및 RuPhos(81 mg, 0.4당량, 0.17 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AFV-1)**(150 mg, 0.26 mmol, 68%, 90% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 510.2 $(M+H)^+$ (ES+).

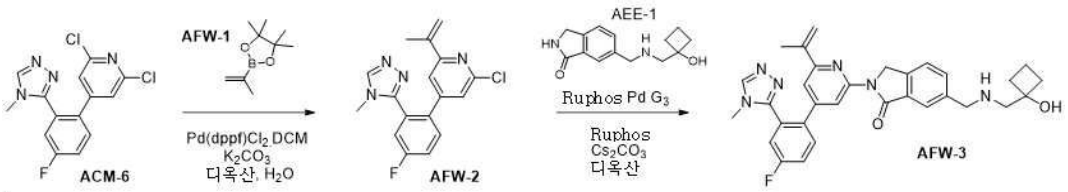
[2063] **단계 2: 6-(클로로메틸)-2-{6-시클로프로필-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFV-2)의 합성**

[2064] DCM (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AFV-1)** (100 mg, 1 당량, 0.20 mmol)의 교반 용액에 $SOCl_2$(35 mg, 1.5 당량, 0.29 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH(2 mL)로 0℃에서 급냉시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AFV-2)**(80 mg, 0.14 mmol, 77%, 92% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 528.1/530.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2065] **단계 3: 2-{6-시클로프로필-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일}-6-{[(1-하이드록시시클로부틸)메톡시]메틸}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFV-3)의 합성**

[2066] DCM (3 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AFV-2)** (40 mg, 1 당량, 76 μmol) 및 1-(하이드록시메틸)시클로부탄-1-올**(AED-1)**(77 mg, 10 당량, 0.76 mmol)의 교반 용액에 TBAB(12 mg, 0.5 당량, 38 μmol) 및 수성 KOH(5 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 15% B 내지 75% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 6.48)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AFV-3)**(9.3 mg, 15 μmol, 21%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*594.1 $(M+H)^+$ (ES+) ^1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.23 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.10 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.56 (d, J = 4.8 Hz, 5H), 2.19 - 2.01 (m, 5H), 1.78 - 1.72 (m, 1H), 1.61 - 1.53 (m, 1H), 1.11 - 1.01 (m, 4H).

[2067] **예 200: 2-{4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFW-3)의 합성**



[2068]

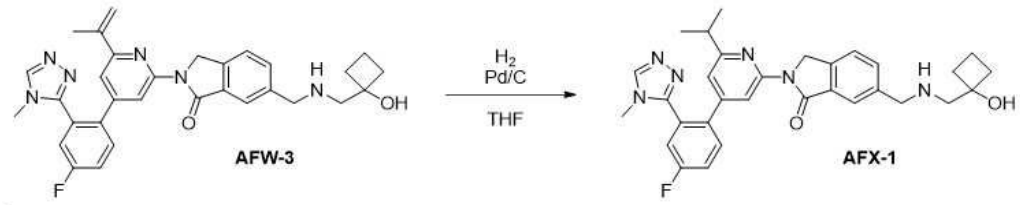
[2069] **단계 1: 2-클로로-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘(AFW-2)의 합성**

[2070] 1,4-디옥산 (10 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 중간체 **(ACM-6)** (200 mg, 1 당량, 0.62 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 **(AFW-1)** (62 mg, 0.6 당량, 0.37 mmol) 및 K_2CO_3 (257 mg, 3 당량, 1.86 mmol)의 교반 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$를 첨가하였다. 질소 분위기 하에 실온에서 DCM(101 mg, 0.2당량, 0.12 mmol). 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN, 27분 내 50%까지); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AFW-2)**(50 mg, 0.14 mmol, 25%, 95% 순도)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 329.1/331.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2071] **단계 2: 2-{4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노} 메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFW-3)의 합성**

[2072] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AFW-2)** (40 mg, 1 당량, 0.12 mmol), 중간체 **(AEE-1)** (33 mg, 1.1 당량, 0.13 mmol) 및 Cs_2CO_3 (79 mg, 2 당량, 0.24 mmol)의 교반 용액에 RuPhos(23 mg, 0.4 당량, 49 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(20 mg, 0.2 당량, 24 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 50%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 38% B 내지 48% B; 파장 길이: 254/220 nm)로 정제하여 표제 화합물 **(AFW-3)**(9.6 mg, 17 μmol, 15%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 539.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.76 (m, 2H), 7.74 - 7.56 (m, 4H), 7.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.94 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.45 - 1.32 (m, 1H).

[2073] **예 201: 2-{4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-이소프로필피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노} 메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFX-1)의 합성**

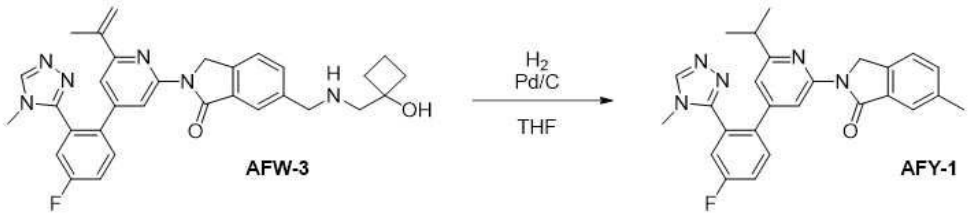


[2074]

[2075] 질소 분위기 하에 실온에서 THF (10 mL) 중 화합물 **(AFW-3)** (65 mg, 1 당량, 0.12 mmol) 및 Pd/C type 87 L (10 mg, 0.78 당량, 94 μmol)의 교반 용액에. 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 MeOH(3 x 5 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 31% B 내지 48% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AFX-1)**(2.2 mg, 3.5 μmol, 3.4%,

95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 541.5 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 6.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.15 - 1.97 (m, 4H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.58 - 1.44 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

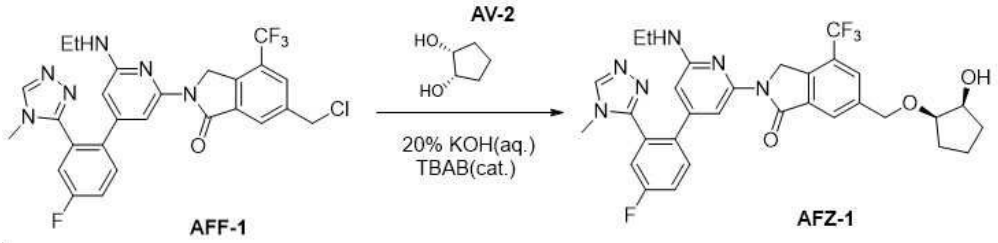
[2076] **예 202: 2-(4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-이소프로필피리딘-2-일)-6-메틸이소인돌린-1-온(AFY-1)의 합성**



[2077]

[2078] 예 201의 부산물을 화합물 **(AFY-1)**(2 mg, 4.5 μmol, 3.8%, 99% 순도)로서 백색 고형분으로서수득하였다. *m/z*442.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.47 (s, 1H), 8.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 4H), 6.75 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H)..

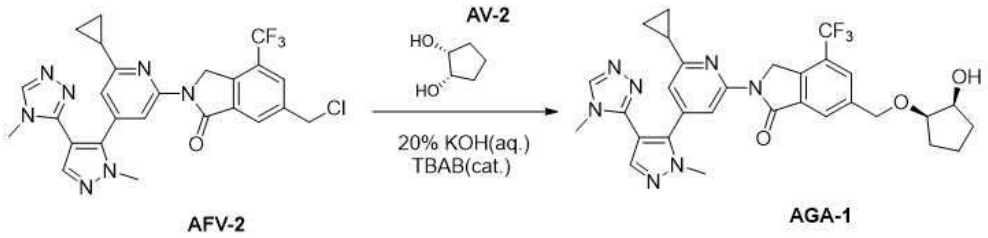
[2079] **예 203: 2-[6-(에틸아미노)-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일]-6-({[(1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸]옥시}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AFZ-1)의 합성**



[2080]

[2081] DCM(2 mL) 중 중간체 **(AFF-1)**(40 mg, 1당량, 75 μmol) 및 (1R,2S)-시클로펜탄-1,2-디올**(AV-2)**(38 mg, 5당량, 0.38 mmol)의 교반 용액에 TBAB(12 mg, 0.5당량, 37 μmol) 및 수성 KOH(2 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(20/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 35% B 내지 68% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 8.73)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AFZ-1)**(10.2 mg, 16 μmol, 22%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*611.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s, 1H), 8.04 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.79 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.39 - 3.34 (s, 3H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 2H), 1.84 - 1.64 (m, 4H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

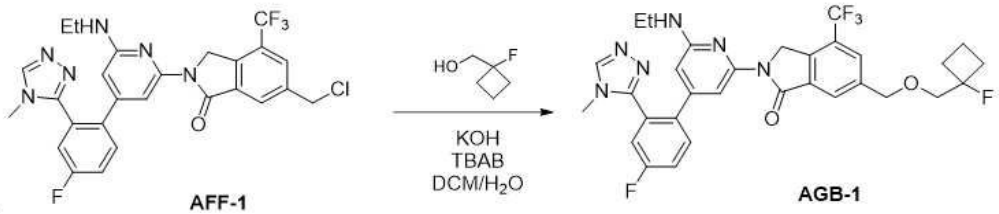
[2082] **예 204: 2-{6-시클로프로필-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일}-6-({[(1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸]옥시}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGA-1)의 합성**



[2083]

[2084] DCM(3 mL) 중 6-(클로로메틸)-2-{6-시클로프로필-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온 **(AFV-2)** (40 mg, 1 당량, 76 μmol) 및 (1R,2S)-시클로펜탄-1,2-디올**(AV-2)**(77 mg, 10 당량, 0.76 mmol)의 교반 용액에 TBAB(12 mg, 0.5 당량, 38 μmol), 수성 KOH(3 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 5% B 내지 95% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 5.75)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AGA-1)**(13.1 mg, 22 μmol, 29%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 594.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.10 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.84 - 4.72 (m, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.86 - 3.82 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 4H), 1.73 - 1.70 (m, 1H), 1.59 - 1.55 (m, 1H), 1.10 - 1.01 (m, 4H).

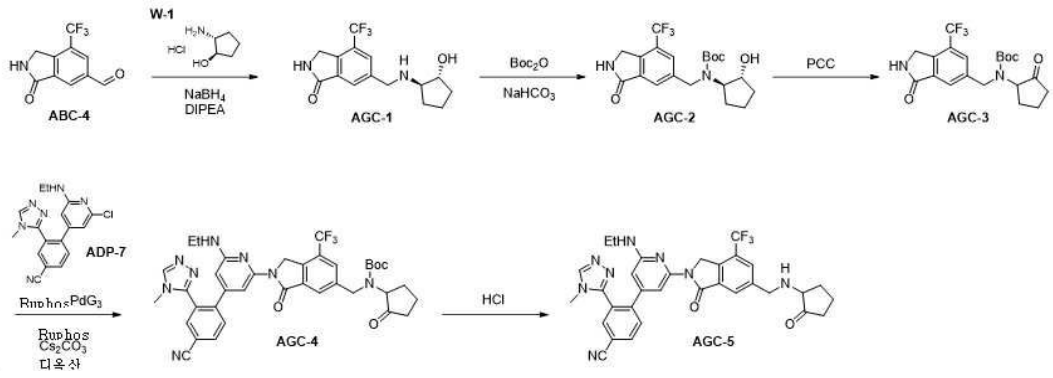
[2085] **예 205: 2-[6-(에틸아미노)-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일]-6-{[(1-플루오로시클로부틸)메톡시]메틸}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGB-1)의 합성**



[2086]

[2087] DCM(2 mL) 중 중간체 **(AFF-1)**(40 mg, 1 당량, 75 μmol) 및 (1-플루오로시클로부틸) MeOH(39 mg, 5 당량, 0.38 mmol)의 교반 용액에 TBAB(12 mg, 0.5 당량, 37 μmol) 및 수성 KOH(2 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 서서히 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(20/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 49% B 내지 69% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 9.22)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AGB-1)**(9.0 mg, 15 μmol, 19%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 614.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s, 1H), 7.99 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 7.67 - 7.42 (m, 4H), 6.72 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.21 - 5.11 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 2.29 - 2.11 (m, 4H), 1.82 - 1.69 (m, 1H), 1.57 - 1.43 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2088] **예 206: 4-[2-(에틸아미노)-6-(1-옥소-6-{[(2-옥소시클로펜틸)아미노]메틸}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AGC-5)의 합성**

[2089] 

[2090] **단계 1: 6-({[(1R,2R)-2-하이드록시시클로펜틸]아미노}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온(AGC-1)의 합성**

[2091] MeOH(20 mL) 중 중간체 **(ABC-4)**(200 mg, 1당량, 0.87 mmol) 및 (1R,2R)-2-아미노시클로펜탄-1-올, HCl**(W-1)**(132 mg, 1.5당량, 1.31 mmol)의 용액을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(132 mg, 4 당량, 3.49 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, 5 mL의 얼음물을 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1/1)로 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AGC-1)**(210 mg, 0.60 mmol, 69%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 315.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2092] **단계 2: 삼차-부틸 N-[(1R,2R)-2-하이드록시시클로펜틸]-N-{[3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1,2-디하이드로이소인돌-5-일]메틸}카르바메이트(AGC-2)의 합성**

[2093] THF (15 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AGC-1)** (200 mg, 1 당량, 0.64 mmol) 및 $(Boc)_2O$ (153 mg, 1.1 당량, 0.70 mmol)의 교반 용액에 $NaHCO_3$(160 mg, 3 당량 1.91, mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1/5)로 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AGC-2)**(100 mg, 0.21 mmol, 34%, 88% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 415.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2094] **단계 3: 삼차-부틸 N-{[3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1,2-디하이드로이소인돌-5-일]메틸}-N-(2-옥소시클로펜틸)카르바메이트(AGC-3)의 합성**

[2095] DCM (15 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AGC-2)** (100 mg, 1 당량, 0.24 mmol) 및 PCC (156 mg, 3 당량, 0.72 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 DCM(3 x 5 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AGC-3)**(70 mg, 0.15 mmol, 63%, 90% 순도)을 갈색 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 413.2 $(M+H)^+$ (ES+).

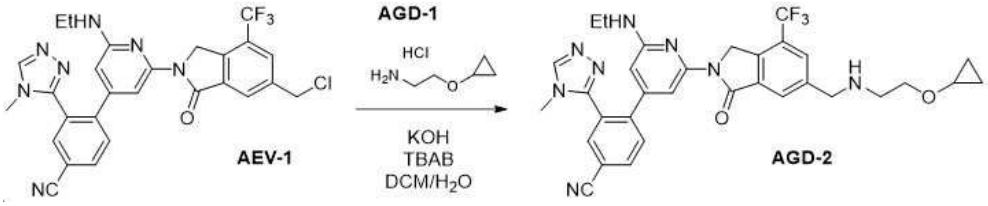
[2096] **단계 4: 삼차-부틸 N-[(2-{4-[4-시아노-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-(에틸아미노)피리딘-2-일}-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1H-이소인돌-5-일)메틸]-N-(2-옥소시클로펜틸)카르바메이트(AGC-4)의 합성**

[2097] 1,4-디옥산(10 mL) 중 중간체**(ADP-7)**(40 mg, 1 당량, 0.12 mmol)의 교반 용액에, 상기 단계 3의 생성물**(AGC-3)**(54 mg, 1.1 당량, 0.13 mmol) 및 Cs_2CO_3(18 mg, 2 당량, 0.24 mmol)을 RuPhos(22 mg, 0.4 당량, 47 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(20 mg, 0.2 당량, 24 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 MeOH(2 x 2 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AGC-4)**(35 mg, 47 μmol, 37%, 96% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 715.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2098] **단계 5: 4-[2-(에틸아미노)-6-(1-옥소-6-{[(2-옥소시클로펜틸)아미노]메틸}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AGC-5)의 합성**

[2099] 25mL 둥근 바닥 플라스크에, 실온에서 1,4-디옥산**(5 mL) 중 상기 단계 4의 생성물(AGC-4)**(30 mg, 1 당량, 42 μmol) 및 HCl(가스)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 45% B 내지 55% B, 55% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 7.2)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AGC-5)**(2.4 mg, 3.8 μmol, 9.0%, 96% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*615.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, CHC13-d) δ 8.43 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.10 - 7.97 (m, 4H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 6.09 - 6.00 (m, 1H), 5.23 - 5.09 (m, 2H), 4.44 - 4.11 (m, 2H), 3.50 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 3.22 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.30 - 1.96 (m, 2H), 1.89 - 1.55 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

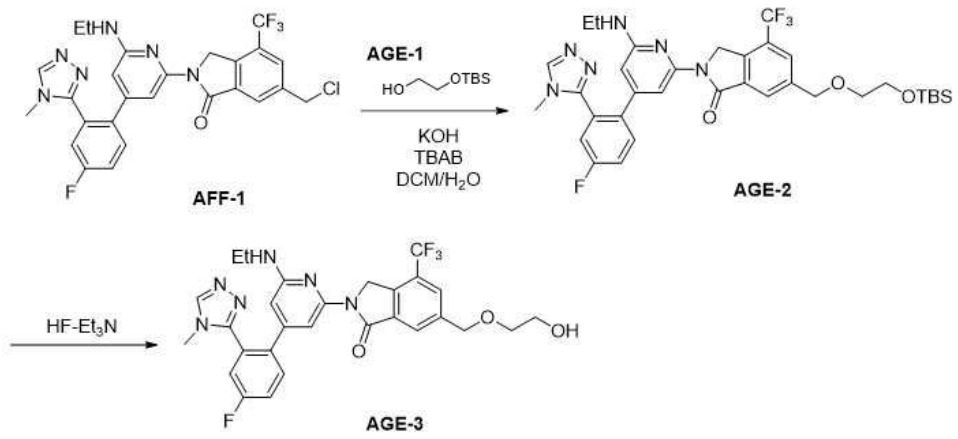
[2100] **예 207: 4-[2-(6-{[(2-시클로프로폭시에틸)아미노]메틸}-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일)-6-(에틸아미노)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AGD-2)의 합성**



[2101]

[2102] DCM(5 mL) 중 중간체**(AEV-1)**(50 mg, 1당량, 91 μmol) 및 2-시클로프로폭시에탄-1-아민, HCl**(AGD-1)**(92 mg, 10 당량, 0.91 mmol)의 교반 용액에 TBAB(12 mg, 0.5당량, 36 μmol) 및 수성 KOH(5 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 서서히 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 10mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 44% B 내지 54% B 9분; 파장: 254/220 nm; RT: 8.9)로 정제하여 표제 화합물**(AGD-2)**(6.5 mg, 10 μmol, 12%, 99% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*617.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.47 (s, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.64 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.58 - 0.48 (m, 2H), 0.47 - 0.42 (m, 2H).

[2103] **예 208: 2-[6-(에틸아미노)-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일]-6-[(2-하이드록시에톡시)메틸]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGE-3)의 합성**



[2104]

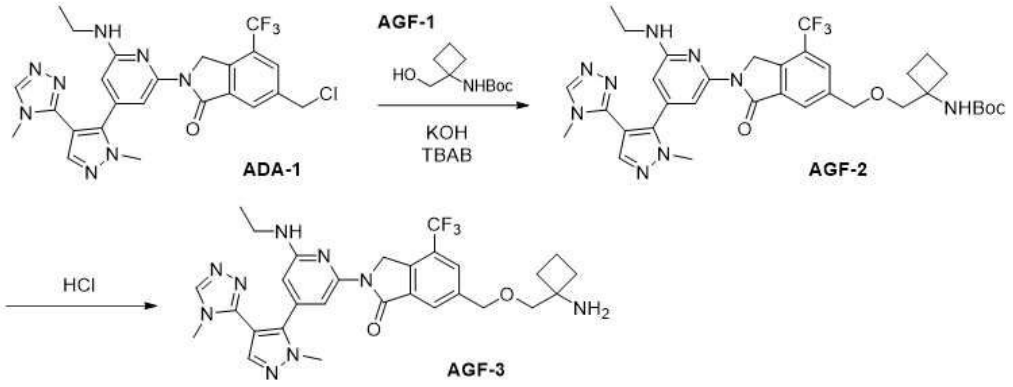
[2105] **단계 1: 6-({2-[(삼차-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}메틸)-2-[6-(에틸아미노)-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGE-2)의 합성**

[2106] DCM (5 mL) 중 중간체 **(AFF-1)** (40 mg, 1 당량, 73 μmol) 및 2-[(삼차-부틸디메틸실릴)옥시]에탄올**(AGE-1)**(129 mg, 10당량, 0.73 mmol)의 교반 용액에 TBAB(12 mg, 0.5당량, 36 μmol) 및 수성 KOH(5 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 서서히 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 10mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물 **(AGE-2)**(26 mg, 36 μmol, 47%, 95% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 685.3 $(M+H)^+$ (ES+).

[2107] **단계 2: 2-[6-(에틸아미노)-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일]-6-[(2-하이드록시에톡시)메틸]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGE-3)의 합성**

[2108] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 THF (5 ml) 중 상기 단계 1의 생성물**(AGE-2)** (30 mg, 1 당량, 44 μmol) 및 TEA.3HF (0.5 mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH F-페닐 OBD 컬럼, 19*250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeOH--HPLC; 유속: 25 mL/분; 구배: 9분 동안 65% B 내지 70% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 8.67)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AGE-3)**(10.5 mg, 18 μmol, 42%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 571.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s, 1H), 8.00 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 7.70 - 7.45 (m, 3H), 7.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.28 - 3.01 (m, 2H), 1.17 - 1.08 (m, 3H).

[2109] **예 209: 6-{[(1-아미노시클로부틸)메톡시]메틸}-2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGF-3)의 합성**



[2110]

[2111] **단계 1: 삼차-부틸 N-{1-[({2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1H-이소인돌-5-일}메톡시)메틸]시클로부틸}카바메이트(AGF-2)의 합성**

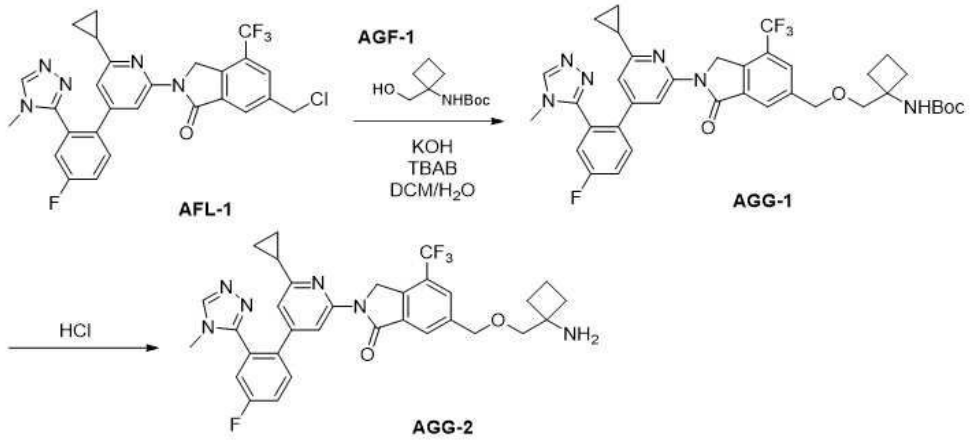
[2112] DCM (3 mL) 중 중간체 **(ADA-1)** (30 mg, 1 당량, 57 μmol) 및 삼차-부틸 N-[1-(하이드록시메틸)시클로부틸]카르바메이트**(AGF-1)**(114 mg, 10당량, 0.57 mmol)의 교반 용액에 TBAB(9 mg, 0.5당량, 29 μmol) 및 수성 KOH(3 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)의 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AGF-2)**(25 mg, 34 μmol, 64%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 696.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2113] **단계 2: 6-{[(1-아미노시클로부틸)메톡시]메틸}-2-[6-(에틸아미노)-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGF-3)의 합성**

[2114] DCM (4 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AGF-2)** (25 mg, 1 당량, 36 μmol)의 교반 용액에 1,4-디옥산(2 mL, 4 M) 중 HCl(가스)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 30% B 내지 40% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 9.09)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AGF-3)**(12.6 mg, 20 μmol, 59%, 96% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*596.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (s, 1H), 8.02 (d, J = 16.3

Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.29 - 3.05 (m, 2H), 2.00 - 1.94 (m, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2115] **예 210: 6-{[(1-아미노시클로부틸)메톡시]메틸}-2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGG-2)의 합성**



[2116]

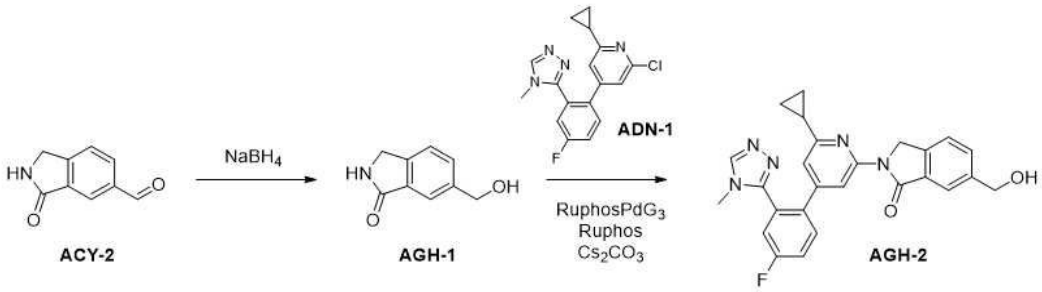
[2117] **단계 1: 삼차-부틸 N-(1-{[(2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1H-이소인돌-5-일)메톡시]메틸}시클로부틸)카르바메이트(AGG-1)의 합성**

[2118] DCM (8 mL) 중 중간체 **(AFL-1)** (50 mg, 1 당량, 92 μmol) 및 삼차-부틸 N-[1-(하이드록시메틸)시클로부틸]카르바메이트**(AGF-1)**(279 mg, 15당량, 1.38 mmol)의 교반 용액에 TBAB(15 mg, 0.5당량, 46 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 수성 KOH(8 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH 12:1)로 정제하여 부제 화합물**(AGG-1)**(35 mg, 45 μmol, 54%, 90% 순도). *m/z* 707.1 $(M+H)^+$ (ES+)을 수득하였다.

[2119] **단계 2: 6-{[(1-아미노시클로부틸)메톡시]메틸}-2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸 -1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGG-2)의 합성**

[2120] DCM (2 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AGG-1)** (35 mg, 1 당량, 50 μmol)의 교반 용액에 1,4-디옥산(1 mL, 4 M) 중 HCl(가스)을 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였다. 혼합물을 포화 중탄산암모늄으로 pH 7까지 중화시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 44% B 내지 54% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 7.93)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AGG-2)**(3.2 mg, 5.2 μmol, 11%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 607.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.46 (s, 1H), 8.11 - 7.96 (m, 3H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.58 - 7.43 (m, 2H), 6.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.60 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.14 - 1.99 (m, 5H), 1.92 - 1.70 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 4H).

[2121] **예 211: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-(하이드록시메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGH-2)의 합성**



[2122]

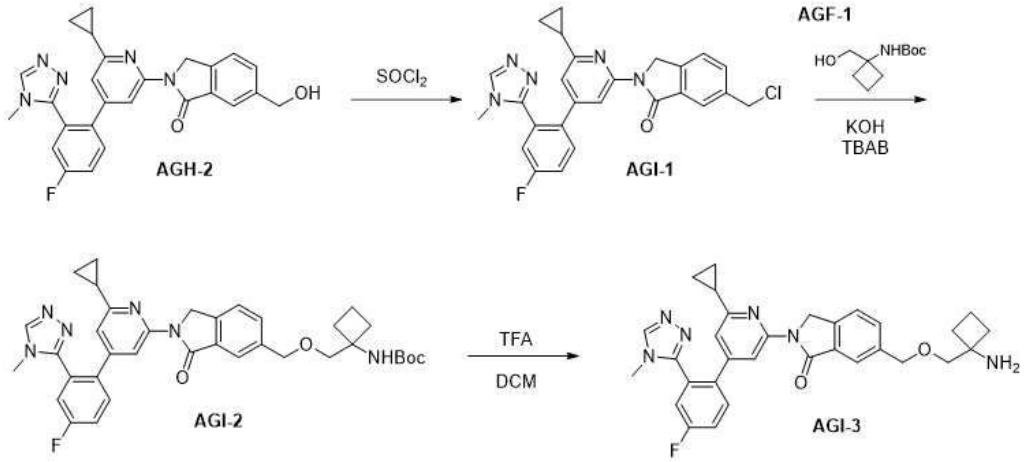
[2123] **단계 1: 6-(하이드록시메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온(AGH-1)의 합성**

[2124] THF (20 mL) 중 중간체 **(ACY-2)** (150 mg, 1 당량, 0.93 mmol)의 교반 혼합물에 $NaBH_4$(70 mg, 2당량, 1.86 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH(2 mL)로 0℃에서 급냉시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 50%, 12분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물 **(AGH-1)** (95 mg, 0.54 mmol, 63%, 92% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 164.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2125] **단계 2: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-(하이드록시메틸)(AGH-2)의 합성**

[2126] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AGH-1)** (89 mg, 1.5 당량, 0.55 mmol), 중간체 **(ADN-1)** (120 mg, 1 당량, 0.37 mmol) 및 Cs_2CO_3 (357 mg, 1.10 mmol, 3당량)의 교반 혼합물에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(57 mg, 0.2당량, 73 μmol) 및 RuPhos(68 mg, 0.4당량, 0.15 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 33% B 내지 47% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AGH-2)**(7 mg, 15 μmol, 4.1%, 96% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 456.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.82-7.46 (m, 6H), 6.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.37 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.61 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 4H).

[2127] **예 212: 6-{[(1-아미노시클로부틸)메톡시]메틸}-2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-3H-이소인돌-1-온(AGI-3)의 합성**



[2128]

[2129] **단계** **1:**

6-(클로로메틸)-2-(6-시클로프로필-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)이소인돌린-1-온(AGI-1)의 합성

[2130] DCM (10 mL) 중 중간체 **(AGH-2)** (115 mg, 1 당량, 0.25 mmol)의 교반 혼합물에 $SOCl_2$(0.15 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AGI-1)**(80 mg, 0.16 mmol, 53%, 92% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 474.1/476.1 $(M+H)^+$ (ES+).

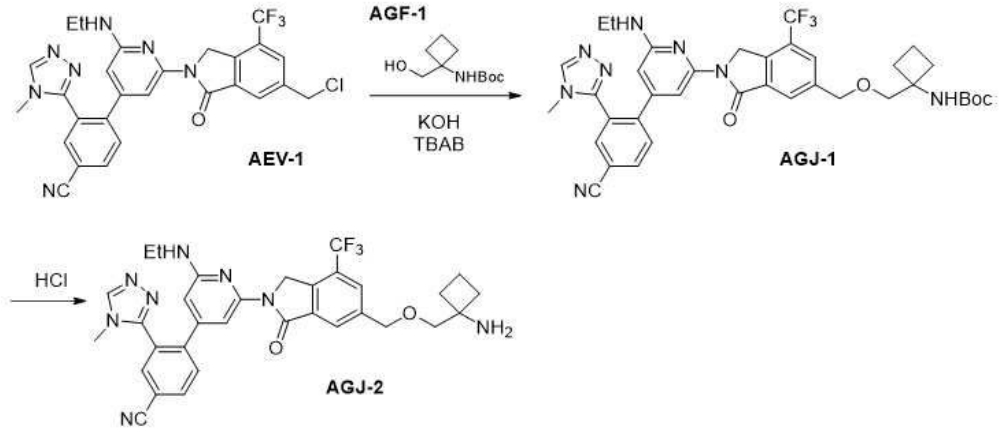
[2131] **단계 2: 삼차-부틸 (1-(((2-(6-시클로프로필-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)메톡시)메틸)시클로부틸)카르바메이트(AGI-2)의 합성**

[2132] DCM (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AGI-1)** (30 mg, 1 당량, 32 μmol) 및 삼차-부틸 N-[1-(하이드록시메틸)시클로부틸]카르바메이트**(AGF-1)**(127 mg, 10 당량, 0.32 mmol)의 교반 혼합물에 TBAB(10 mg, 0.5 당량, 16 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 수성 KOH(5 mL, 20% wt)을 실온에서 1분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AGI-2)**(30 mg, 43 μmol, 74%, 92% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 639.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2133] **단계 3: 6-(((1-아미노시클로부틸)메톡시)메틸)-2-(6-시클로프로필-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)이소인돌린-1-온(AGI-3)의 합성**

[2134] DCM (3 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AGI-2)** (30 mg, 1 당량, 47 μmol)의 교반 용액에 1,4-디옥산(1 mL, 4 M) 중 HCl(가스)을 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 26% B 내지 42% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AGI-3)**(3.1 mg, 5.6 μmol, 12%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 539.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.79-7.50 (m, 6H), 6.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.36-3.35 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 3H), 1.83-1.63 (m, 3H), 1.61-1.51 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 4H).

[2135] **예 213: 4-[2-(6-{[(1-아미노시클로부틸) 메톡시] 메틸}-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일)-6-(에틸아미노)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AGJ-2)의 합성**



[2136]

[2137] **단계 1: 삼차-부틸 N-(1-{[(2-{4-[4-시아노-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-(에틸아미노)피리딘-2-일}-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1H-이소인돌-5-일)메톡시]메틸}시클로부틸)카르바메이트(AGJ-1)의 합성**

[2138] DCM (10 mL) 중 중간체 **(AEV-1)** (60 mg, 1 당량, 0.11 mmol) 및 삼차-부틸 N-[1-(하이드록시메틸)시클로부틸]카르바메이트**(AGF-1)**(219 mg, 10당량, 1.09 mmol)의 교반 혼합물에 TBAB(18 mg, 0.5당량, 54 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 수성 KOH(8 mL, 20% Wt)을 실온에서 2분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐

진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AGJ-1)**(40 mg, 52 μmol, 51%, 94% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 717.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2139] **단계 2: 4-[2-(6-{[(1-아미노시클로부틸)메톡시]메틸}-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일)-6-(에틸아미노)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AGJ-2)의 합성**

[2140] DCM (6 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AGJ-1)** (50 mg, 1 당량, 70 μmol)의 교반 혼합물에 1,4-디옥산(2 mL, 4 M) 중 HCl(기체)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 30% B 내지 70% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AGJ-2)**(3.4 mg, 5.3 μmol, 7.7%, 97% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 617.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (s, 1H), 8.22-8.12 (m, 2H), 8.01 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.43-3.39 (m, 5H),3.25-3.14 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.72-1.53 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[2141] **예 214: 4-(2-{6-[(1R)-2-(디메틸아미노)-1-하이드록시에틸]-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일}-6-(에틸아미노)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AGK-1)의 합성. 입체화학은 임의로 할당된다.**



[2142]

[2143] 화합물 **(AFR-7)**(50 mg, 1 당량, 85 μmol)을 다음 조건(컬럼: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 20분 동안 30% B 내지 30% B; 파장 길이: 220/254 nm; RT1(분): 11.51; RT2(분): 17.34)을 갖는 CHIRAL-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AGK-1)** (14.9 mg, 24 μmol, 30%, 97% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*591.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.48 (s, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 8.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 6.08 - 6.03 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.08 - 5.00 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.44 (s, 6H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2144] 컬럼: CHIRALPAK IG-3, 4.6*50mm, 3um; 이동상 A: (Hex: DCM=3: 1) (0.1%DEA): EtOH=70: 30; 유속: 1 mL/분; RT: 2.745.

[2145] **예 215: 4-(2-{6-[(1S)-2-(디메틸아미노)-1-하이드록시에틸]-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일}-6-(에틸아미노)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AGL-1)의 합성. 입체화학은 임의로 할당된다.**

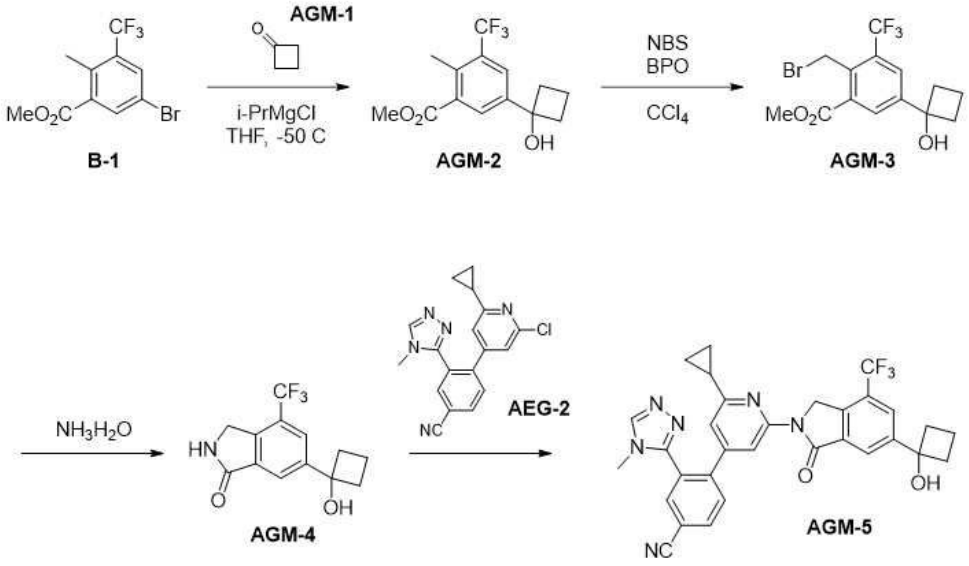


[2146]

[2147] 화합물 **(AFR-7)**(50 mg, 1당량, 85 μmol)을 다음 조건(컬럼: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 20분 동안 30% B 내지 30%

B; 파장 길이: 220/254 nm; RT1(분): 11.51; RT2(분): 17.34)을 갖는 CHIRAL-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AGL-1)** (4.1 mg, 6.7 μmol, 8.2%, 97% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 591.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.48 (s, 1H), 8.15 - 7.98 (m, 4H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 6.11 - 6.00 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 컬럼: CHIRALPAK IG-3, 4.6*50mm, 3μm; 이동상 A: (Hex: DCM=3: 1) (0.1%DEA): EtOH=70: 30; 유속: 1 mL/분; RT: 4.004.

[2148] **예 216: 4-{2-시클로프로필-6-[6-(1-하이드록시시클로부틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AGM-5)의 합성**



[2149]

[2150] **단계 1: 메틸 5-(1-하이드록시시클로부틸)-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트(AGM-2)의 합성**

[2151] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 40-mL 바이알에, THF (10 mL) 중 메틸 5-브로모-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트 **(B-1)** (400 mg, 1 당량, 1.35 mmol)를 넣은 다음, i-PrMgCl(554 mg, 4 당량, 5.38 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 0°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 시클로부타논**(AGM-1)**(566 mg, 6 당량, 8.08 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 50%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물**(AGM-2)**(120 mg, 0.37 mmol, 31%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 289.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2152] **단계 2: 메틸 2-(브로모메틸)-5-(1-하이드록시시클로부틸)-3-(트리플루오로메틸)벤조에이트(AGM-3)의 합성**

[2153] 질소의 불활성 분위기로 유지된 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, CCl_4 (15 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AGM-2)** (270 mg, 1 당량, 0.94 mmol)을 실온에서 둔 다음, NBS(250 mg, 1.5 당량, 1.41 mmol) 및 BPO(72 mg, 0.3 당량, 0.28 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 267.0/269.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2154] **단계 3: 6-(1-하이드록시시클로부틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AGM-4)의 합성.**

[2155] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 40-mL 바이알에, NH_3/MeOH 용액(10 mL, 25%) 중 상기 단계 2의 생성물 **(AGM-3)**(150 mg, 1당량, 0.41 mmol)을 넣었다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진

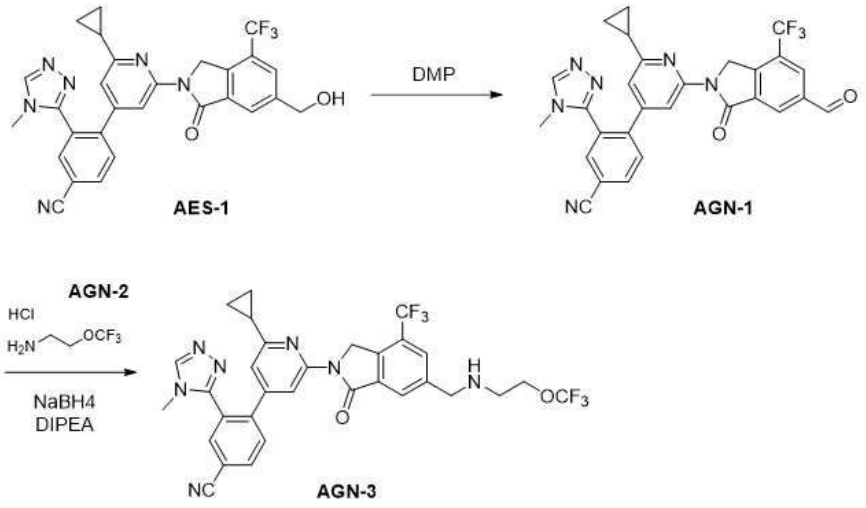
유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 70%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AGM-4)**(100 mg, 0.34 mmol, 90%, 92% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 272.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2156] **단계 4: 4-(2-시클로프로필-6-(6-(1-하이드록시시클로부틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AGM-5)의 합성**

[2157] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 20-mL 바이알에, 1,4-디옥산(6 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AGM-4)**(30 mg, 1 당량, 0.11 mmol), 중간체**(AEG-2)**(37 mg, 1 당량, 0.11 mmol), 및 Cs_2CO_3(72 mg, 2 당량, 0.22 mmol)을 넣은 다음, RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(19 mg, 0.2 당량, 22 μmol) 및 RuPhos(21 mg, 0.4 당량, 44 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 수성층을 DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 48% B 내지 58% B; 파장 길이: 571 nm; RT: 8.63;)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AGM-5)**(13.2 mg, 23 μmol, 21%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다.

[2158] *m/z* 571.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.55 (s, 1H), 8.22 (h, J = 1.8 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.41 - 2.26 (m, 2H), 2.14 - 1.95 (m, 2H), 1.83 - 1.67 (m, 1H), 1.03 - 0.87 (m, 4H).

[2159] **예 217: 4-{2-시클로프로필-6-[1-옥소-6-({[2-(트리플루오로메톡시)에틸]아미노}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AGN-3)의 합성**



[2160]

[2161] **단계 1: 4-{2-시클로프로필-6-[6-포르밀-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AGN-1)의 합성**

[2162] DCM (15 mL) 중간체 **(AES-1)** (60 mg, 1 당량, 0.11 mmol) 및 데스-마틴 페리오디난(72 mg, 1.5당량, 0.17 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 DCM(3 x 3 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(AGN-1)**(40 mg, 72 μmol, 60%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 529.2 $(M+H)^+$ (ES+).

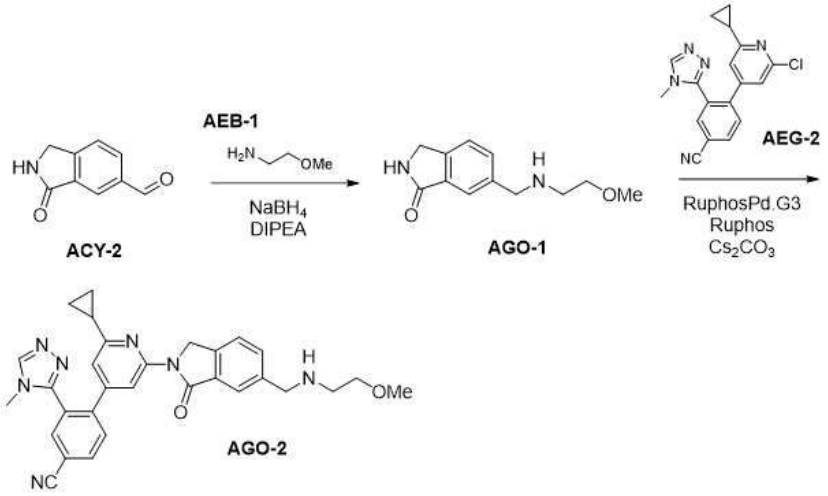
[2163] **단계 2: 4-{2-시클로프로필-6-[1-옥소-6-({[2-(트리플루오로메톡시)에틸]아미노}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AGN-3)의 합성**

[2164] MeOH (15 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AGN-1)** (20 mg, 1 당량, 36 μmol) 및 2-(트리플루오로메톡시)에탄-

1-아민, HCl(**AGN-2**)(9.4 mg, 2당량, 72 μmol)의 교반 용액에 DIPEA(19 mg, 4당량, 0.14 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(7 mg, 5 당량, 0.18 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, 0°C에서 2 mL의 얼음물을 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 8% B 내지 32% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 6.12)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물(**AGN-3**)(1.7 mg, 2.6 μmol, 7.2%, 98 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 642.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2165] 6.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.15 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.93 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.04 - 0.97 (m, 4H).

[2166] **예 218: 4-(2-시클로프로필-6-(6-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AGO-2)의 합성**



[2167]

[2168] **단계 1: 6-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)이소인돌린-1-온(AGO-1)의 합성**

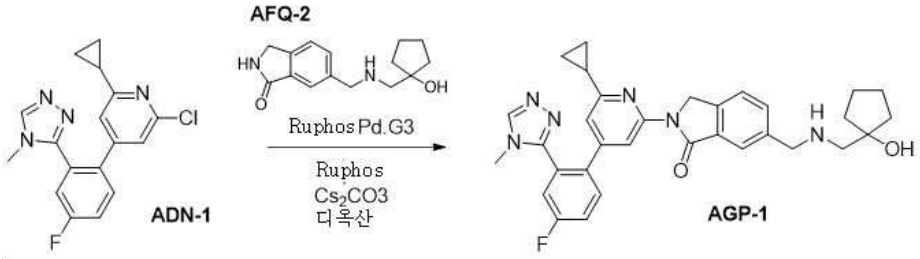
[2169] DCM (8 mL) 중 중간체 (**ACY-2**) (60 mg, 1 당량, 0.37 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(192 mg, 4 당량, 1.49 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 10분 동안 교반하였다. 2-메톡시에탄-1-아민(39 mg, 1.4 당량, 0.52 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 마지막으로, $NaBH_4$(395 mg, 5 당량, 1.86 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 생성물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 20%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물(**AGO-1**)(45 mg, 0.19 mmol, 55%, 95% 순도)을 황색 미정제 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 221.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2170] **단계 2: 4-(2-시클로프로필-6-(6-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AGO-2)의 합성**

[2171] 1,4-디옥산 (8 mL) 중 중간체 (**AEG-2**) (60 mg, 0.18 mmol, 1당량), 상기 단계 1의 생성물(**AGO-1**)(43 mg, 1.1 당량, 0.20 mmol) 및 Cs_2CO_3(175 mg, 3 당량, 0.54 mmol)의 교반 용액에 RuPhos(33 mg, 0.4 당량, 72 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(30 mg, 0.2 당량, 36 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 19*250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 25 mL/분; 구배: 8분 동안 25% B 내지 70% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 7.67)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물(**AGO-2**)(34.1 mg, 64 μmol, 36%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*520.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (s,

1H), 7.63 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.40 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.64 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.00 - 0.93 (m, 4H).

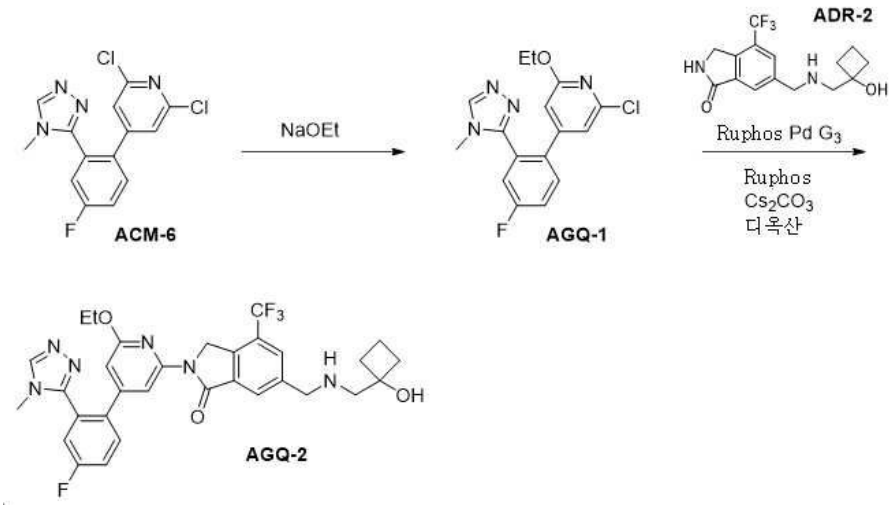
[2172] **예 219: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로펜틸)메틸]아미노} 메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGP-1)의 합성**



[2173]

[2174] 1,4-디옥산 중 중간체 **(ADN-1)**(70 mg, 0.21 mmol, 1당량), 중간체 **(AFQ-2)**(67 mg, 1.2당량, 0.26 mmol) 및 Cs_2CO_3(208 mg, 0.64 mmol, 3당량)의 교반 용액에 Ruphos(10 mg, 0.1당량, 21 μmol) 및 Ruphos 팔라다사이클 Gen.3(18 mg, 0.1당량, 21 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 40% B 내지 50% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AGP-1)**(51.9 mg, 93 μmol, 44%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 553.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.67-7.51 (m, 4H), 6.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 2.03 (m,1H), 1.70-1.45 (m, 8H), 0.96 (m,4H).

[2175] **예 220: 2-{6-에톡시-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노} 메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGQ-2)의 합성**



[2176]

[2177] **단계 1: 합성 2-클로로-6-에톡시-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘 (AGQ-1)**

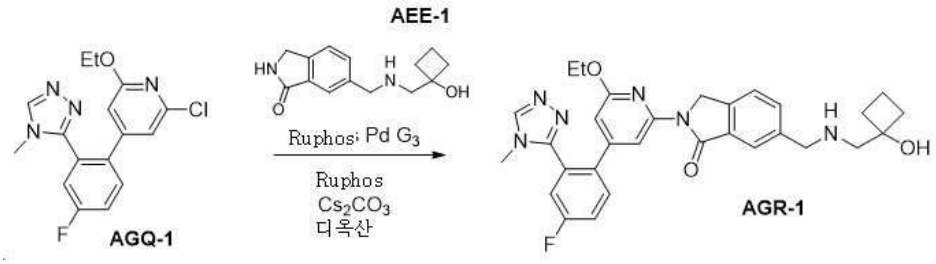
[2178] 20 mL 밀봉 튜브에 EtOH (10 mL) 중 중간체**(ACM-6)**(300 mg, 1 당량, 0.93 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 EtONa(94.76 mg, 1.5당량, 1.39 mmol)를 실온에서 1분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 70%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물 **(AGQ-1)** (135 mg, 0.39 mmol, 44%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*

333.1/335.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2179] **단계 2: 합성 2-{6-에톡시-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온 (AGQ-2)**

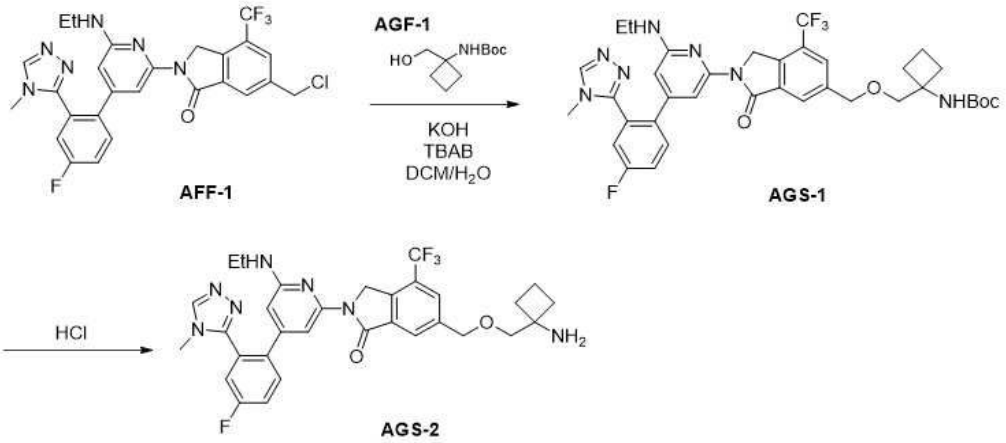
[2180] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AGQ-1)** (70 mg, 1 당량, 0.21 mmol), 중간체 **(ADR-2)** (79 mg, 1.2 당량, 0.25 mmol) 및 Cs_2CO_3 (137 mg, 2 당량, 0.42 mmol)의 교반 용액에 RuPhos(39 mg, 0.4 당량, 84 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(35 mg, 0.2 당량, 42 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC 및 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 50% B 내지 70% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 6.62)으로 정제하여 표제 화합물**(AGQ-2)**(37.5 mg, 60 μmol, 29%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 611.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (s, 1H), 8.04 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 6.33 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.44 - 1.32 (m, 4H).

[2181] **예 221: 2-{6-에톡시-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노} 메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGR-1)의 합성**

[2182] 

[2183] 1,4-디옥산 (8 mL) 중 중간체 **(AGQ-1)** (60 mg, 1 당량, 0.18 mmol), 중간체 **(AEE-1)** (49 mg, 1.1 당량, 0.20 mmol) 및 Cs_2CO_3 (118 mg, 2 당량, 0.36 mmol)의 교반 혼합물에 RuPhos(34 mg, 0.4당량, 72 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(30 mg, 0.2당량, 36 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. T 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 27% B 내지 42% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 9.2)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AGR-1)**(25.2 mg, 0.45 mmol, 25%, 96% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*543.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (s, 1H), 7.83 - 7.55 (m, 7H), 6.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.33 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.00 (t, J = 8.8, 3.1 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 12.2, 9.5 Hz, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.47 - 1.30 (m, 4H).

[2184] **예 222: 6-{[(1-아미노시클로부틸)메톡시]메틸}-2-{4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-(메틸아미노)피리딘-2-일}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGS-2)의 합성**



[2185]

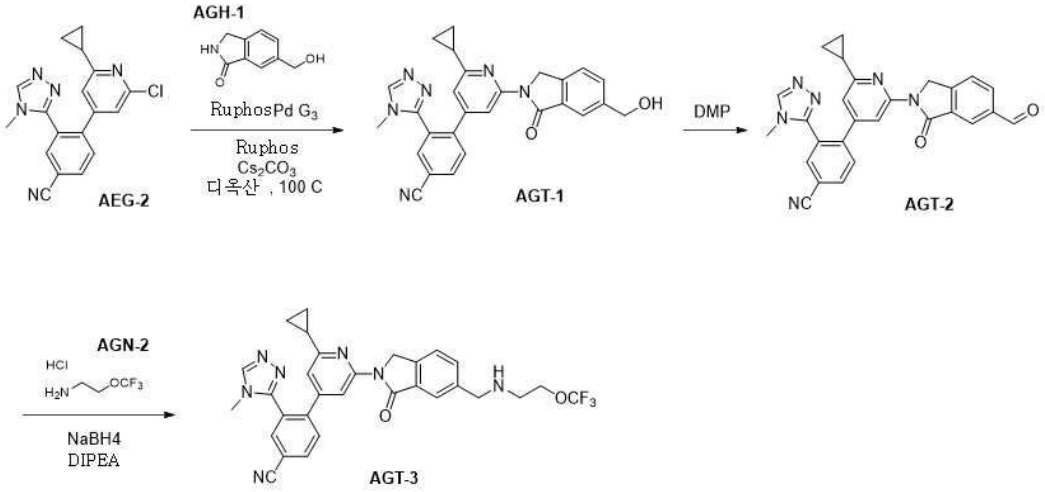
[2186] **단계 1: 삼차-부틸 N-{1-[({2-[6-(에틸아미노)-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일]-3-옥소-1-(트리플루오로메틸)-1H-이소인돌-5-일}메톡시)메틸]시클로부틸}카바메이트(AGS-1)의 합성**

[2187] DCM(2 mL) 중 중간체**(AFF-1)**(40 mg, 1당량, 73 μmol) 및 삼차-부틸 N-[1-(하이드록시메틸)시클로부틸]카르바메이트**(AGF-1)**(148 mg, 10당량, 0.73 mmol)의 교반 혼합물에 수성 KOH(2 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 TBAB(12 mg, 0.5당량, 36 μmol)를 실온에서 2분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AGS-1)**(20 mg, 27 μmol, 38%, 96% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 710.4 $(M+H)^+$ (ES+).

[2188] **단계 2: 6-{[(1-아미노시클로부틸) 메톡시] 메틸}-2-{4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-(메틸아미노)피리딘-2-일}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGS-2)의 합성**

[2189] DCM (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AGS-1)** (18 mg, 1 당량, 25 μmol)의 교반 혼합물에 1,4-디옥산(1 mL, 4 M) 중 HCl(기체)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19*250 mm, 10 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 25 mL/분; 구배: 8분 동안 40% B 내지 70% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AGS-2)**(3.3 mg, 5.1 μmol, 21%, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 610.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s, 1H), 8.02 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 7.70 -7.47 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 6.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.17 (m, 4H), 2.05-1.84 (m, 4H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[2190] **예 223: 4-{2-시클로프로필-6-[1-옥소-6-({[2-(트리플루오로메톡시)에틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AGT-3)의 합성**



[2191]

[2192] **단계 1: 4-(2-시클로프로필-6-(6-(하이드록시메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AGT-1)의 합성**

[2193] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 중간체 **(AEG-2)** (60 mg, 1 당량, 0.18 mmol), 중간체 **(AGH-1)** (38 mg, 1.3 당량, 0.23 mmol) 및 Cs_2CO_3 (116 mg, 0.36 mmol, 2당량)의 교반 혼합물에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(30 mg, 0.2당량, 36 μmol) 및 RuPhos(33 mg, 0.4당량, 72 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AGT-1)**(55 mg, 0.12 mmol, 66%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 463.2 $(M+H)^+$ (ES+).

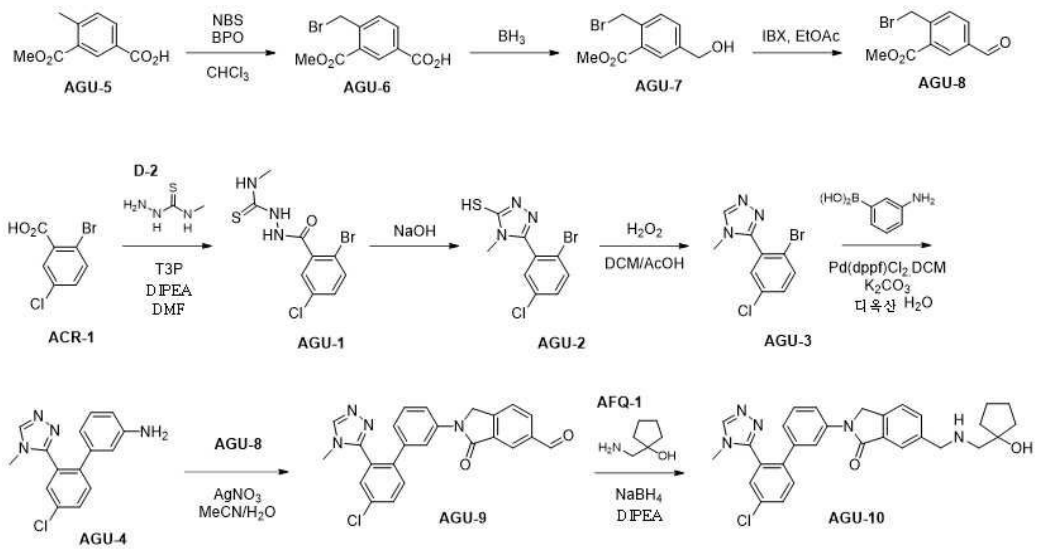
[2194] **단계 2: 4-(2-시클로프로필-6-(6-포르밀-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AGT-2)의 합성**

[2195] DCM (6 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AGT-1)** (20 mg, 1 당량, 43 μmol) 및 DMP (24 mg, 1.3 당량, 56 μmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 MeOH(3 x 2 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 461.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2196] **단계 3: 4-{2-시클로프로필-6-[1-옥소-6-({[2-(트리플루오로메톡시)에틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AGT-3)의 합성**

[2197] MeOH (15 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AGT-2)** (30 mg, 1 당량, 65 μmol) 및 2-(트리플루오로메톡시)에탄-1-아민, HCl(13 mg, 1.5 당량, 98 μmol)의 교반 용액에 DIPEA(51 mg, 2 당량, 0.39 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(30 mg, 4 당량, 0.78 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, 0°C에서 2 mL의 얼음물을 첨가하여 반응물을 급냉시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 8% B 내지 32% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 6.12)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AGT-3)**(10.4 mg, 17 μmol, 27%, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 574.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.48 (s, 1H), 8.15 - 8.03(m, 3H), 7.96 - 7.77 (m, 2H), 7.73 - 7.56 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.17 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.96 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.08 - 0.94 (m, 4H).

[2198] **예 224: 2-[4'-클로로-2'-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일]-6-({[(1-하이드록시시클로펜틸) 메틸]아미노} 메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGU-10)의 합성**



[2199]

[2200] **단계 1: 2-브로모-5-클로로-N-[(메틸카르바모티오일)아미노]벤즈아미드(AGU-1)의 합성**

[2201] DMF (50 mL) 중 2-브로모-5-클로로벤조산 **(ACR-1)** (4.90 g, 1 당량, 20.8 mmol) 및 DIPEA (8.07 g, 3 당량, 62.4 mmol)의 교반 혼합물에 EtOAc(26.5 g, 50% Wt, 4 당량, 83.2 mmol) 중 4-메틸-3-티오세미카바지드**(D-2)**(2.63 g, 1.2 당량, 25.0 mmol) 및 T_3P를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 MeCN(0% MeCN 최대 60%, 30분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물 **(AGU-1)** (4.5 g, 11.5 mmol, 67%, 82% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 321.9/323.9 $(M+H)^+$ (ES+).

[2202] **단계 2: 5-(2-브로모-5-클로로페닐)-4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-티올(AGU-2)의 합성**

[2203] H_2O (200 g) 중 NaOH (2.79 g, 69.745 mmol, 5당량)의 교반 혼합물에 상기 단계 1의 생성물**(AGU-1)**(4.50 g, 1 당량, 14.0 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 HCl(수성, 1 M)로 pH 4까지 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 300 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 300 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AGU-2)**(4.3 g, 10.6 mmol, 미정제, 75% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 303.9/305.9 $(M+H)^+$ (ES+).

[2204] **단계 3: 3-(2-브로모-5-클로로페닐)-4-메틸-1,2,4-트리아졸(AGU-3)의 합성**

[2205] DCM (50 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AGU-2)** (4.3 g, 1 당량, 14.1 mmol)의 교반 혼합물에 AcOH(1.70 g, 2 당량, 28.2 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 상기 혼합물에 H_2O_2(2.40 g, 30% Wt, 5당량, 70.6 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(수성, 1 M)으로 pH 7까지 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 300 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 300 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물 **(AGU-3)**(2.8 g, 8.30 mmol, 73%, 80% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 271.0/273.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2206] **단계 4: 4'-클로로-2'-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-아민(AGU-4)의 합성**

[2207] 1,4-디옥산 (10 mL) 및 물 (1 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AGU-3)** (600 mg, 1 당량, 2.20 mmol), 3-아미노페닐보론산 **(AAS-1)** (332 mg, 1.1 당량, 2.42 mmol) 및 K_2CO_3 (913 mg, 3 당량, 6.61 mmol)의 교반 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$.DCM(179 mg, 0.1 당량, 0.22 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AGU-4)**(500 mg, 1.58 mmol,

80%, 90% 순도)을 갈색 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 285.1/287.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2208] **단계 5: 4-(브로모메틸)-3-(메톡시카르보닐)벤조산(AGU-6)의 합성**

[2209] $CHCl_3$ (60 mL) 중 3-(메톡시카르보닐)-4-메틸벤조산 **(AGU-5)** (2.00 g, 1 당량, 10.3 mmol) 및 NBS (2.20 g, 1.2 당량, 12.4 mmol)의 교반 용액에 BPO(792 mg, 0.3 당량, 3.09 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(1/6)를 갖는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AGU-6)**(2.4 g, 7.68 mmol, 85%, 87% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 273.0/275.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2210] **단계 6: 메틸 2-(브로모메틸)-5-(하이드록시메틸)벤조에이트(AGU-7)의 합성**

[2211] THF (40 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AGU-6)** (2.00 g, 1 당량, 7.32 mmol)의 교반 용액에 BH_3-THF(18 mL, 1 M, 2.5 당량, 18.3 mmol)를 질소 분위기 하에 0°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH(10 mL)로 0°C에서 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(3/1)를 갖는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AGU-7)**(1.1 g, 3.75 mmol, 58%, 88% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 259.0/261.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2212] **단계 7: 메틸 2-(브로모메틸)-5-포르밀벤조에이트(AGU-8)의 합성**

[2213] 실온에서 EtOAc (20 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(AGU-7)** (1.20 g, 1 당량, 4.63 mmol) 및 IBX (1.95 g, 1.5 당량, 6.95 mmol)의 교반 용액에. 생성된 혼합물을 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1/3)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AGU-8)**(700 mg, 2.46 mmol, 59%, 90% 순도)을 갈색 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 257.0/259.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2214] **단계 8: 2-[4'-클로로-2'-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일]-3-옥소-1H-이소인돌-5-카르브알데히드(AGU-9)의 합성**

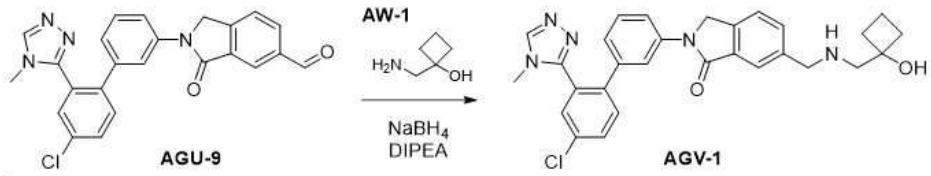
[2215] MeCN (10 mL) 및 물 (5 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(AGU-4)** (400 mg, 1 당량, 1.41 mmol)) 및 상기 단계 7의 생성물**(AGU-8)**(433 mg, 1.2 당량, 1.69 mmol)의 교반 용액에 $AgNO_3$(358 mg, 1.5 당량, 2.11 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 50%, 25분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AGU-9)**(260 mg, 0.57 mmol, 43%, 94% 순도)을 갈색 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 429.1/431.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2216] **단계 9: 2- [4'-클로로-2'-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일]-6-({[(1-하이드록시시클로펜틸)메틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGU-10)의 합성**

[2217] 실온에서 MeOH (10 mL) 중 상기 단계 8의 생성물**(AGU-9)** (70 mg, 1 당량, 0.16 mmol), 1-(아미노메틸) 시클로펜탄-1-올 **(AFQ-1)** (23 mg, 1.2 당량, 0.20 mmol) 및 DIPEA (63 mg, 3 당량, 0.49 mmol)의 교반 용액에. 생성된 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(31 mg, 5 당량, 0.82 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, 0°C에서 2 mL의 얼음물을 첨가하여 반응물을 급냉시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 31% B 내지 48% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AGU-10)**(24.4 mg, 45 μmol, 28%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 528.4/530.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.43 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.85 - 7.55 (m, 7H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.49 (s, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 2H),

1.60 - 1.36 (m, 6H).

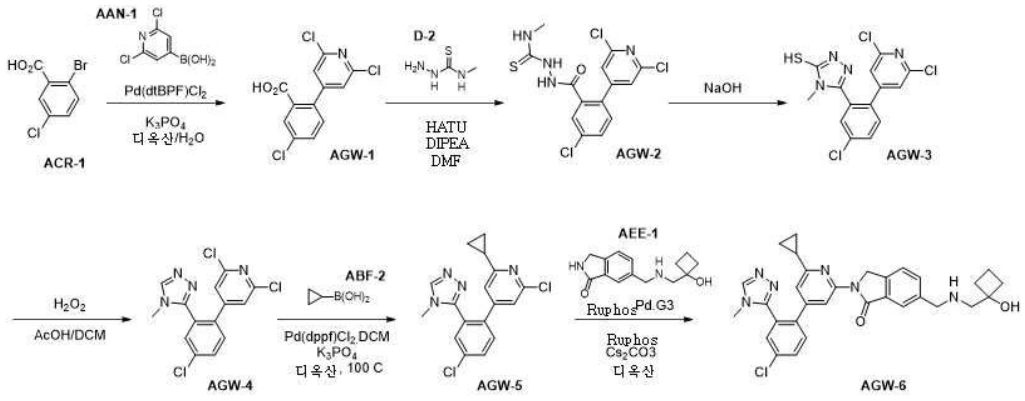
[2218] **예 225: 2-[4'-클로로-2'-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일]-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGV-1)의 합성**



[2219]

[2220] 실온에서 MeOH(10 mL) 중 중간체 **(AGU-9)**(70 mg, 1 당량, 0.16 mmol), 1-(아미노메틸)시클로부탄-1-올, HCl **(AW-1)**(20 mg, 1.2 당량, 0.20 mmol) 및 DIPEA(63 mg, 3 당량, 0.49 mmol)의 교반 용액에. 생성된 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(31 mg, 5 당량, 0.82 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, 0°C에서 2 mL의 얼음물을 첨가하여 반응물을 급냉시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 31% B 내지 48% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AGV-1)**(29.3 mg, 56 μmol, 35%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 514.4/516.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.43 (s, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 2H), 7.72 - 7.63 (m, 4H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 1H), 4.89 (d, J = 14.0 Hz, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 2H), 1.70 - 1.53 (m, 1H), 1.45 - 1.31 (m, 1H).

[2221] **예 226: 2-{4-[4-클로로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-시클로프로필피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGW-6)의 합성**



[2222]

[2223] **단계 1: 5-클로로-2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)벤조산(AGW-1)의 합성.**

[2224] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 1,4-디옥산 (50 mL) 및 물 (10mL) 중 2-브로모-5-클로로벤조산 **(ACR-1)** (5.00 g, 1 당량, 21.2 mmol), 2,6-디클로로피리딘-4-일보론산 **(AAN-1)** (4.07 g, 1 당량, 21.2 mmol) 및 K_3PO_4 (13.5 g, 3 당량, 63.7 mmol)에 이어서, $Pd(DtBPF)Cl_2$ (1.38 g, 0.1 당량, 2.12 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 60°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 300 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 70%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AGW-1)**(1.8 g, 5.32 mmol, 28%, 89% 순도)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 301.9/303.9 $(M+H)^+$

(ES+).

[2225] **단계 2: 2-(5-클로로-2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)벤조일)-N-메틸하이드라진-1-카르보티오아미드(AGW-2)의 합성**

[2226] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 실온에서 DMF (40 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AGW-1)** (1.80 g, 1 당량, 5.95 mmol) 및 DIPEA (2.31 g, 3 당량, 17.9 mmol)를 넣은 다음, 4-메틸-3-티오세미카르바지드**(D-2)**(630 mg, 1 당량, 5.95 mmol) 및 HATU(4.73 g, 2.5 당량, 14.9 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(60% MeCN 최대 85%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AGW-2)**(720 mg, 1.70 mmol, 30%, 92% 순도)을 갈색 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 389.0/391.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2227] **단계 3: 5-(5-클로로-2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)페닐)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-티올(AGW-3)의 합성.**

[2228] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 단계 2의 생성물**(AGW-2)**(650 mg, 1당량, 1.67 mmol)을 수성 NaOH(20 mL, 1 M) 속에 넣어 두었다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물은 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. 이를 통해 부제 화합물**(AGW-3)**(620 mg, 1.37 mmol, 미정제, 82% 순도)을 황갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 371.0/373.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2229] **단계 4: 2,6-디클로로-4-(4-클로로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘(AGW-4)의 합성.**

[2230] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, DCM (20 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AGW-3)** (600 mg, 1 당량, 1.61 mmol)을 실온에서 넣었다. 그런 다음, AcOH(194 mg, 2 당량, 3.23 mmol) 및 H_2O_2(912 mg, 30% Wt, 5 당량, 8.05 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 80 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AGW-4)**(500 mg, 1.18 mmol, 미정제, 80%)을 황갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 339.0/341.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2231] **단계 5: 2-클로로-4-[4-클로로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-시클로프로필피리딘(AGW-5)의 합성**

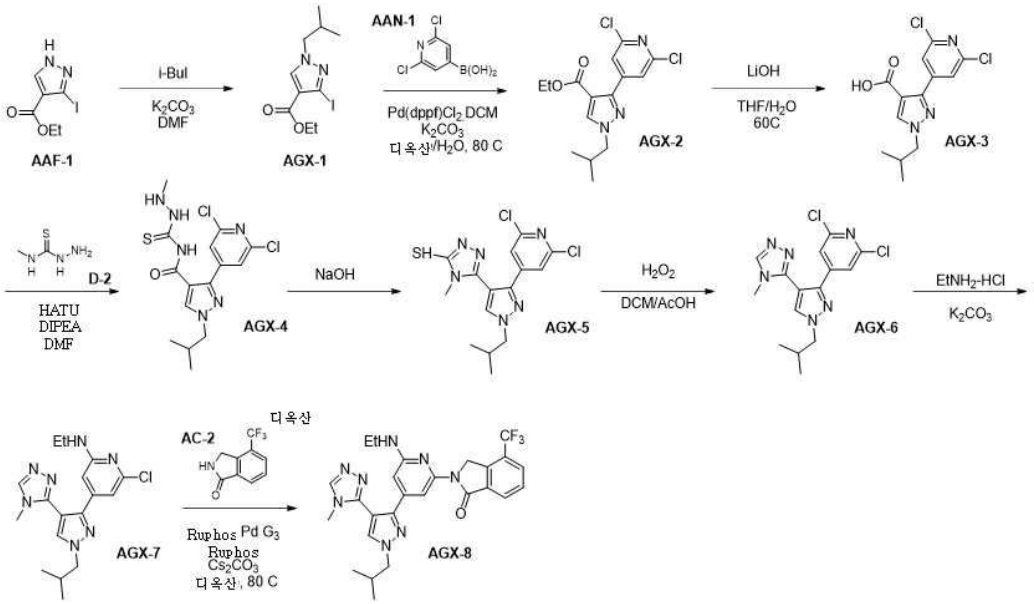
[2232] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(AGW-4)** (200 mg, 1 당량, 0.58 mmol), 시클로프로필보론산 **(ABF-2)** (75.8 mg, 1.5 당량, 0.88 mmol) 및 K_3PO_4 (250 mg, 2 당량, 1.17 mmol)의 교반 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$.DCM(43 mg, 0.05 mmol, 0.1 당량)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물로 희석시키고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 MeCN(20% MeCN 최대 70%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AGW-5)**(110 mg, 0.29 mmol, 54%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 345.1/347.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2233] **단계 6: 2-{4-[4-클로로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-시클로프로필피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGW-6)의 합성**

[2234] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(AGW-5)** (80 mg, 1 당량, 0.23 mmol), 중간체 **(AEE-1)** (57 mg, 1 당량, 0.23 mmol) 및 Cs_2CO_3 (151 mg, 2 당량, 0.46 mmol)의 교반 용액에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(39 mg, 0.2 당량, 0.04 mmol) 및 RuPhos(43 mg, 0.4 당량, 0.09 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(20% MeCN 최대 60%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물

함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3) 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 43 B 내지 49 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 7.70. 생성물 함유 분획을 합치고 진공에서 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(AGW-6)**(5.3 mg, 9.2 μmol, 4.1%, 97% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 555.3/557.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.47 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.85 -7.77 (m, 2H), 7.77 - 7.66 (m, 3H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 6.85 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 1.99 - 2.00 (m, 3H), 1.75 - 1.72 (m, 1H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.05 - 0.91 (m, 4H).

[2235] **예 227: 2-[6-(에틸아미노)-4-[4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-(2-메틸프로필)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGX-8)의 합성**



[2236]

[2237] **단계 1: 에틸 3-요오드-1-(2-메틸프로필)피라졸-4-카르복실레이트(AGX-1)의 합성**

[2238] DMF(50 mL) 중 에틸 3-요오드-1H-피라졸-4-카르복실레이트**(AAF-1)** (2.66 g, 1 당량, 10.0 mmol)의 교반 혼합물에 1-요오드-2-메틸프로판(2.76 g, 1.5 당량, 15.0 mmol) 및 K_2CO_3(4.15 g, 3 당량, 30.0 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(20% MeCN 최대 80%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AGX-1)**(1.5 g, 4.19 mmol, 47%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 323.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2239] **단계 2: 에틸 3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-1-(2-메틸프로필)피라졸-4-카르복실레이트(AGX-2)의 합성**

[2240] 1,4-디옥산 (25 mL) 및 H_2O (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AGX-1)** (640 mg, 1 당량, 1.99 mmol), 2,6-디클로로피리딘-4-일보론산 **(AAN-1)** (381 mg, 1 당량, 1.99 mmol) 및 K_2CO_3 (824 mg, 3 당량, 5.96 mmol)의 교반 혼합물에 $Pd(DtBPF)Cl_2$(129 mg, 0.1 당량, 0.20 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AGX-2)**(540 mg, 1.46 mmol, 79%, 92% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 342.1/344.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2241] **단계 3: 3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-1-이소부틸-1H-피라졸-4-카르복실산(AGX-3)의 합성**

[2242] THF (8 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AGX-2)** (530 mg, 1 당량, 1.55 mmol)의 교반 혼합물에 LiOH(185 mg, 5 당량, 7.75 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물

을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AGX-3)**(470 mg, 1.34 mmol, 96%, 89% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 314.0/316.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2243] **단계 4: 2-(3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-1-이소부틸-1H-피라졸-4-카르보닐)-N-메틸하이드라진-1-카르보티오아미드(AGX-4)의 합성**

[2244] THF (5 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AGX-3)** (460 mg, 1 당량, 1.46 mmol) 및 1-아미노-3-메틸티오우레아 **(D-2)** (185 mg, 1.2 당량, 1.76 mmol)의 교반 혼합물에 HATU(557 mg, 1 당량, 1.46 mmol) 및 DIPEA(568 mg, 3 당량, 4.39 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 공기 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물은 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 401.1/403.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2245] **단계 5: 5-(3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-1-이소부틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-티올(AGX-5)의 합성**

[2246] 상기 단계 4의 생성물**(AGX-4)**의 반응 혼합물에 수성 NaOH(12.5 mL, 1 M)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 48%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AGX-5)**(400 mg, 0.97 mmol, 70%, 93% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 383.1/385.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2247] **단계 6: 2,6-디클로로-4-[4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-(2-메틸프로필)피라졸-3-일]피리딘(AGX-6)의 합성**

[2248] DCM (5 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(AGX-5)** (400 mg, 1 당량, 1.04 mmol)의 교반 혼합물에 AcOH(125 mg, 2 당량, 2.09 mmol) 및 H_2O_2(177 mg, 30% Wt, 5 당량, 5.22 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(20% MeCN 최대 60%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AGX-6)**(360 mg, 0.97 mmol, 98%, 94% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 351.1/353.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2249] **단계 7: 6-클로로-N-에틸-4-[4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-(2-메틸프로필)피라졸-3-일]피리딘-2-아민(AGX-7)의 합성.**

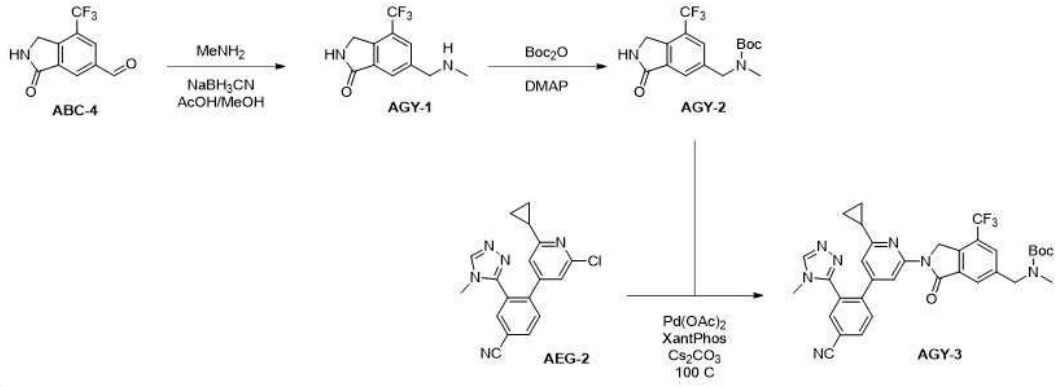
[2250] NMP (2 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(AGX-6)** (100 mg, 1 당량, 0.29 mmol) 및 에틸아민 (128 mg, 10 당량, 2.85 mmol)의 교반 혼합물에 K_2CO_3(393 mg, 10 당량, 2.85 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 120℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 50%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AGX-7)**(90 mg, 0.23 mmol, 88%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 360.2/362.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2251] **단계 8: 2-[6-(에틸아미노)-4-[4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-(2-메틸프로필)피라졸-3-일]피리딘-2-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AGX-8)의 합성**

[2252] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 상기 단계 7의 생성물**(AGX-7)** (40 mg, 1 당량, 0.11 mmol), 중간체 **(AC-2)** (22 mg, 1 당량, 0.11 mmol) 및 Cs_2CO_3 (72 mg, 2 당량, 0.22 mmol)의 교반 혼합물에 RuPhos(21 mg, 0.4 당량, 44 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(19 mg, 0.2 당량, 22 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 19X 150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 30 B 내지 60 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 6.08. 이를 통해 표제 화합물**(AGX-8)**(11.9 mg, 22 μmol, 20%, 99%

순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 525.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.59 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.37 - 3.27 (m, 2H), 2.40 - 2.25 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[2253] **예 228: 삼차-부틸 N-[(2-{4-[4-시아노-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-시클로프로필피리딘-2-일}-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1H-이소인돌-5-일)메틸]-N-메틸카바메이트(AGY-3)의 합성**



[2254]

[2255] **단계 1: 6-[(메틸아미노)메틸]-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온(AGY-1)의 합성**

[2256] 20 mL 밀봉 튜브에 MeOH (5 mL) 중 중간체 **(ABC-4)** (200 mg, 1 당량, 0.87 mmol), 메틸아민 (136 mg, 5 당량, 4.37 mmol) 및 AcOH (524 mg, 10 당량, 8.73 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_3CN$(274 mg, 5 당량, 4.37 mmol)을 실온에서 2일에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 MeOH(3 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(30% MeCN 최대 60%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AGY-1)**(112 mg, 0.42 mmol, 53%, 92% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 245.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2257] **단계 2: 삼차-부틸 N-메틸-N-{[3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1,2-디하이드로이소인돌-5-일]메틸}카르바메이트(AGY-2)의 합성**

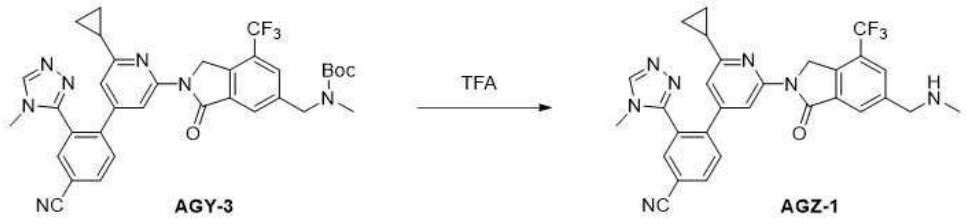
[2258] 8 mL 밀봉 튜브에, 메틸 (2 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AGY-1)** (80 mg, 1 당량, 0.33 mmol) 및 Boc_2O (143 mg, 2 당량, 0.66 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 실온에서 3분에 걸쳐 DMAP(4 mg, 0.1당량, 33 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(36% MeCN 최대 48%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AGY-2)**(68 mg, 0.19 mmol, 60%, 95% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 345.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2259] **단계 3: 삼차-부틸 N-[(2-{4-[4-시아노-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-시클로프로필피리딘-2-일}-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1H-이소인돌-5-일)메틸]-N-메틸카바메이트(AGY-3)의 합성**

[2260] 8 mL 밀봉 튜브에 1,4-디옥산 (1 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AGY-2)** (50 mg, 1 당량, 0.15 mmol), 중간체 **(AEG-2)** (54 mg, 0.16 mmol, 1.1당량) 및 Cs_2CO_3 (95 mg, 2 당량, 0.29 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 $Pd(OAc)_2$(3.3 mg, 0.1당량, 14 μmol) XantPhos(17 mg, 0.2당량, 29 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 3분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 19X150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 30 B 내지 60 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 6.08로 표제 화합물 **(AGY-3)**(4.8 mg, 7.2 μmol, 5.1%, 97% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 644.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz,

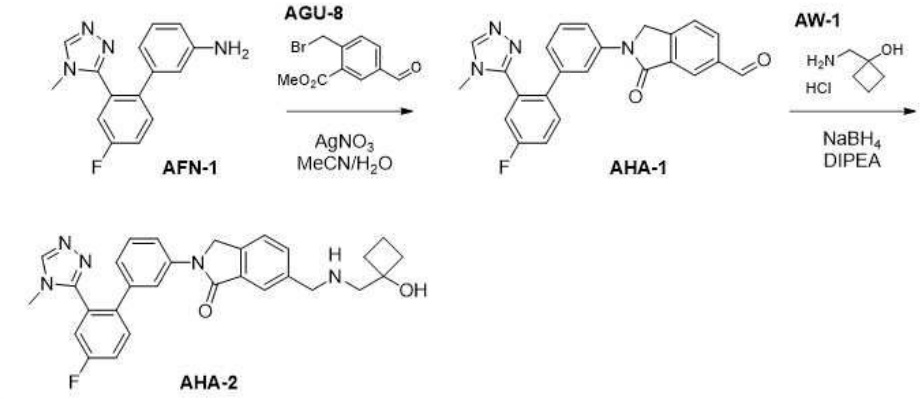
MeOH-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.18 - 8.01 (m, 3H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 6.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.59 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m 1H), 1.48 (d, J = 17.9 Hz, 9H), 1.08 - 0.96 (m, 4H).

[2261] **예 229: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[(메틸아미노)메틸]-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AGZ-1)의 합성**

[2262] 

[2263] 8 mL 밀봉 튜브에 DCM (1 mL) 중 화합물**(AGY-3)** (30 mg, 1 당량, 47 μmol)을 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 TFA(53 mg, 10당량, 0.47 mmol)를 실온에서 1분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 19X150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 30 B 내지 60 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 6.08로 표제 화합물 **(AGZ-1)**(9.7 mg, 17 μmol, 38%, 97% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 544.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.48 (s, 1H), 8.18 - 7.98 (m, 5H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.09 - 0.96 (m, 4H).

[2264] **예 230: 2-(4'-플루오로-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-6-((((1-하이드록시시클로부틸)메틸)아미노)메틸)이소인돌린-1-온(AHA-2)의 합성**

[2265] 

[2266] **단계 1: 2-(4'-플루오로-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-카르브알데히드(AHA-1)의 합성**

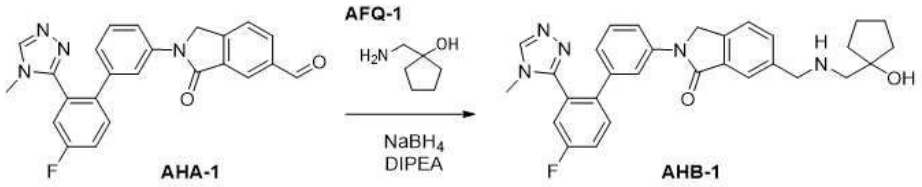
[2267] MeCN (6 mL) 및 H_2O (3 mL) 중 중간체 **(AFN-1)** (300 mg, 1 당량, 1.12 mmol) 및 중간체 **(AGU-8)** (431 mg, 1.5 당량, 1.68 mmol)의 용액을 실온에서 $AgNO_3$(285 mg, 1.5당량, 1.68 mmol)으로 밤새 처리하였다. 침전된 고형분을 여과에 의해 수집하고 MeCN(2 x 5 mL)로 세척하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(20% MeCN 최대 60%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AHA-1)**(120 mg, 0.27 mmol, 26%, 92% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 413.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2268] **단계 2: 2-(4'-플루오로-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-6-((((1-하이드록시시클로부틸)메틸)아미노)메틸)이소인돌린-1-온 (AHA-2)**

[2269] MeOH (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AHA-1)** (50 mg, 1 당량, 0.12 mmol) 및 1-(아미노메틸)시클로부탄-1-올, HCl(15 mg, 1.2 당량, 0.15 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(31 mg, 2 당량, 0.24 mmol)를 60℃에서 1시간 동안

첨가하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(9 mg, 2 당량, 0.24 mmol)를 실온에서 0.5분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH_4Cl(1 mL)의 포화 수용액으로 0℃에서 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 5% B 내지 30% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 6.4)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AHA-2)**(18.8 mg, 37 μmol, 31%, 98% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*498.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 - 7.54 (m, 4H), 7.49 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 2.11 - 1.80 (m, 4H), 1.71 - 1.56 (m, 1H), 1.49 - 1.29 (m, 1H).

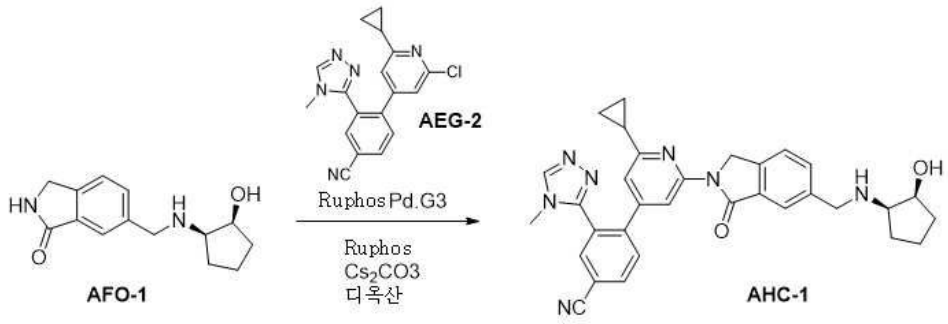
[2270] **예 231: 2-(4'-플루오로-2'-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-6-((((1-하이드록시시클로펜틸)메틸)아미노)메틸)이소인돌린-1-온(AHB-1)의 합성**



[2271]

[2272] MeOH(3 mL) 중 중간체 **(AHA-1)** (50 mg, 1 당량, 0.12 mmol) 및 1-(아미노메틸)시클로펜탄-1-올 **(AFQ-1)** (14 mg, 1 당량, 0.12 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(47 mg, 3당량, 0.36 mmol)를 60℃에서 1시간 동안 적가하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(14 mg, 3 당량, 0.36 mmol)를 실온에서 0.5분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH_4Cl(1 mL)의 포화 수용액으로 0℃에서 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 8% B 내지 23% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 10.5)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AHB-1)**(17.8 mg, 33 μmol, 26%, 95% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*512.5 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.43 (s, 1H), 8.20 - 8.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 - 7.54 (m, 5H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.57 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 6H).

[2273] **예 232: 4-{2-시클로프로필-6-[6-({[(1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸] 아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AHC-1)의 합성**

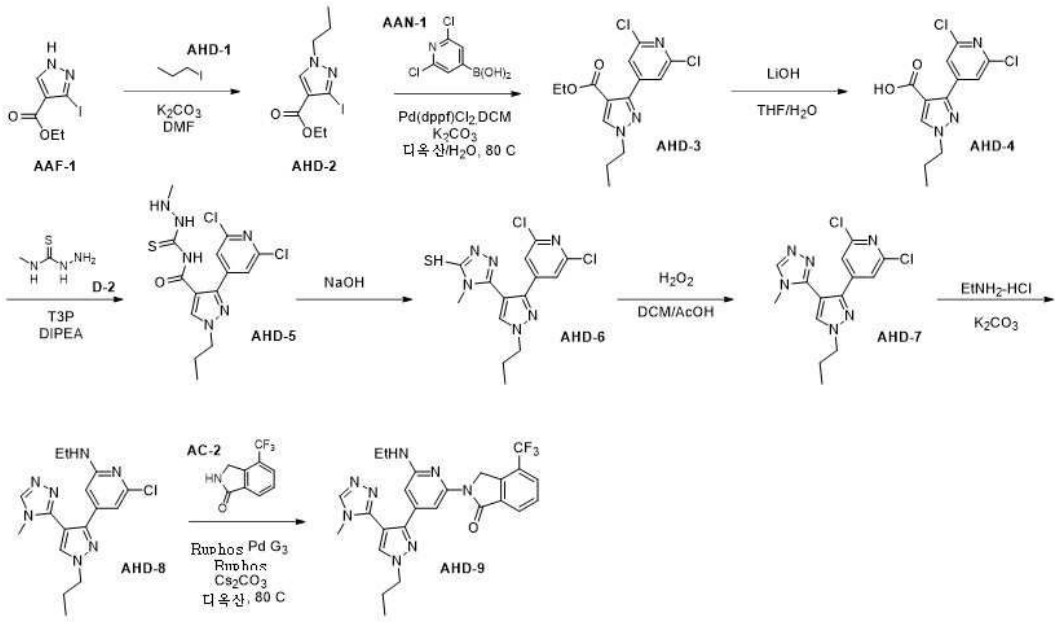


[2274]

[2275] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 중간체 **(AFO-1)** (70 mg, 1 당량, 0.28 mmol), 중간체 **(AEG-2)** (115 mg, 1.2 당량, 0.34 mmol) 및 Cs_2CO_3 (185 mg, 2 당량, 0.57 mmol)의 교반 용액에 RuPhos(53 mg, 0.4 당량, 0.11 mmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(48 mg, 0.2 당량, 57 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(20/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8

분 동안 40% B 내지 60% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 7.8)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물(**AHC-1**)(18.2 mg, 33 μmol, 12%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*546.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.74 (m, 2H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 6.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.96 - 3.76 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.70 - 1.50 (m, 4H), 1.44 - 1.33 (m, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 4H).

[2276] **예 233: 2-[6-(에틸아미노)-4-[4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-프로필피라졸-3-일]피리딘-2-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AHD-9)의 합성**



[2277]

[2278] **단계 1: 에틸 3-요오드-1-프로필-1H-피라졸-4-카르복실레이트(AHD-2)의 합성**

[2279] 500-mL 둥근 바닥 플라스크에, DMF (20 mL) 중 에틸 3-요오드-1H-피라졸-4-카르복실레이트 **(AAF-1)** (2.60 g, 1 당량, 9.77 mmol) 및 요오드프로판**(AHD-1)**(2.49 g, 1.5 당량, 14.6 mmol)의 교반 혼합물에 K_2CO_3(4.05 g, 3 당량, 29.3 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 HCl(수성, 1 M)로 pH 4까지 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 300 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 80%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AHD-2)**(1.3 g, 3.80 mmol, 43%, 90% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다. *m/z* 309.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2280] **단계 2: 에틸 3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-1-프로필-1H-피라졸-4-카르복실레이트(AHD-3)의 합성.**

[2281] 1,4-디옥산 (5 mL) 및 물 (1 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AHD-2)** (600 mg, 1 당량, 1.95 mmol) 및 2,6-디클로로피리딘-4-일보론산 **(AAN-1)** (373 mg, 1 당량, 1.95 mmol)의 교반 혼합물에 K_2CO_3(807 mg, 3 당량, 5.84 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 Pd(DtBPF)Cl_2(127 mg, 0.1당량, 0.20 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 60%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물 **(AHD-3)** (400 mg, 1.09 mmol, 63%, 89% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 328.1/330.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2282] **단계 3: 3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-1-프로필-1H-피라졸-4-카르복실산(AHD-4)의 합성**

[2283] THF (16 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AHD-3)** (400 mg, 1 당량, 1.22 mmol) 및 LiOH (88 mg, 3 당량, 3.65 mmol)의 교반 혼합물에 물(4 mL)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl(수성, 1 M)로 pH 4까지 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AHD-4)**(340 mg, 0.91 mmol, 93%, 80% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 300.0/302.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2284] **단계 4: 2-(3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-1-프로필-1H-피라졸-4-카르보닐)-N-메틸하이드라진-1-카르보티오아미드(AHD-5)의 합성**

[2285] THF (20 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AHD-4)** (294 mg, 1 당량, 0.98 mmol)의 교반 혼합물에 EtOAc(1.25 g, 50% Wt, 4 당량, 3.92 mmol) 중 T_3P를 0℃에서 적가하였다. 상기 혼합물에 DIPEA(380 mg, 3 당량, 2.94 mmol) 및 1-아미노-3-메틸티오우레아**(D-2)**(124 mg, 1.2 당량, 1.18 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 50%, 30분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물 **(AHD-5)** (300 mg, 0.72 mmol, 79%, 92% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 387.0/389.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2286] **단계 5: 5-(3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-1-프로필-1H-피라졸-4-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-티올 (AHD-6)의 합성**

[2287] 50 mL 바이알에 상기 단계 4의 생성물**(AHD-5)**(300 mg, 1당량, 0.78 mmol)을 수성 NaOH(20 mL)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl(수성, 1 M)로 pH 4까지 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AHD-6)**(300 mg, 0.61 mmol, 미정제, 75% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 369.0/371.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2288] **단계 6: 2,6-디클로로-4-(4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-프로필-1H-피라졸-3-일)피리딘 (AHD-7)의 합성**

[2289] DCM (20 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(AHD-6)** (760 mg, 1 당량, 2.06 mmol) 및 H_2O_2 (350 mg, 30% Wt, 5 당량, 10.3 mmol)의 교반 용액에 AcOH(247 mg, 2 당량, 4.12 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 40%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물 **(AHD-7)** (560 mg, 1.50 mmol, 81%, 90% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 337.1/339.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2290] **단계 7: 6-클로로-N-에틸-4-(4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-프로필-1H-피라졸-3-일)피리딘-2-아민 (AHD-8)의 합성**

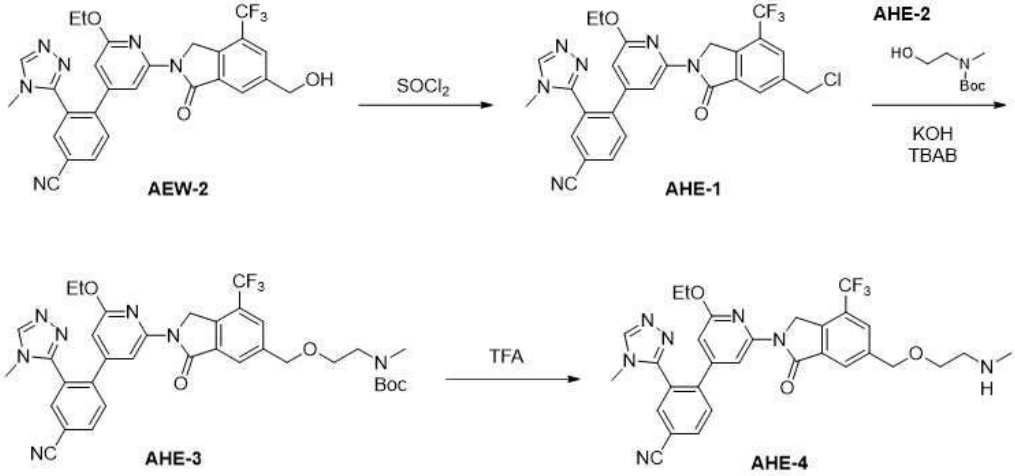
[2291] NMP (3 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(AHD-7)** (150 mg, 1 당량, 0.30 mmol) 및 에탄아민, HCl(242 mg, 10 당량, 2.97 mmol)을 교반 용액에 K_2CO3(410 mg, 10 당량, 2.97 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 120℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 38%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물**(AHD-8)**(110 mg, 0.29 mmol, 80%, 92% 순도)을 무색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 346.1/348.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2292] **단계 8: 2-(6-(에틸아미노)-4-(4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-프로필-1H-피라졸-3-일)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AHD-9)의 합성**

[2293] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 상기 단계 7의 생성물**(AHD-8)** (50 mg, 1 당량, 0.15 mmol) 및 중간체 **(AC-2)** (29 mg, 1 당량, 0.15 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3(94 mg, 2 당량, 0.29 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 RuPhos(27 mg, 0.4당량, 58 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(24 mg, 0.2당량, 29 μmol)을

질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 38% B 내지 60% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 8.88)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AHD-9)**(13.8 mg, 27 μmol, 19%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 511.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.59 (s, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 2H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.25 - 5.21 (m, 2H), 4.27 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.34 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[2294] **예 234: 4-{2-에톡시-6-[6-(하이드록시메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AHE-4)의 합성**



[2295]

[2296] **단계 1: 4-{2-[6-(클로로메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]-6-에톡시피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AHE-1)의 합성**

[2297] DCM (10 mL) 중 중간체 **(AEW-2)** (80 mg, 1 당량, 0.15 mmol)의 교반 용액에 $SOCl_2$(0.4 mL, 22.5 당량, 3.36 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH(1 mL)로 0℃에서 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AHE-1)**(61.5 mg, 0.11 mmol, 67%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 553.1/555.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2298] **단계 2: 삼차-부틸 N-{2-[(2-{4-[4-시아노-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-에톡시피리딘-2-일}-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1H-이소인돌-5-일)메톡시]에틸}-N-메틸카르바메이트(AHE-3)의 합성**

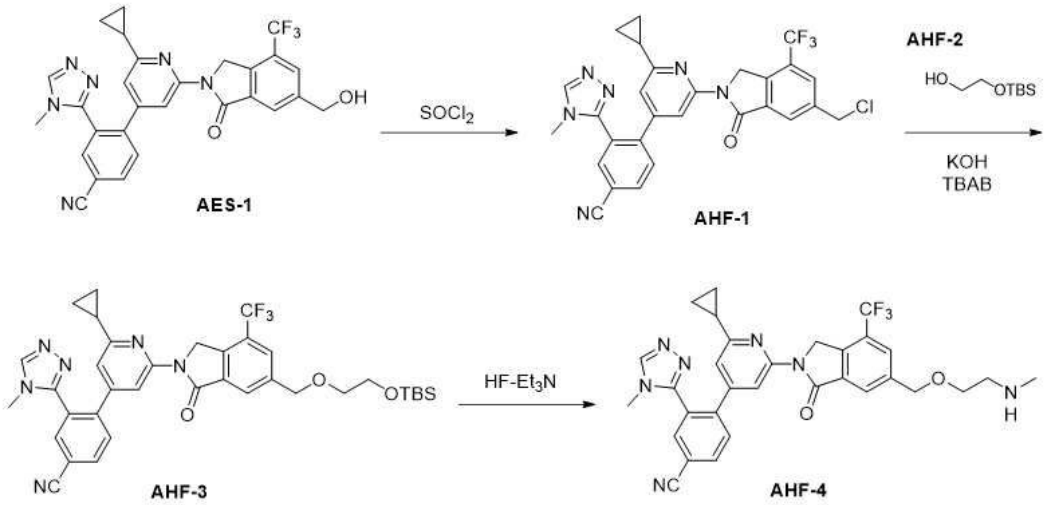
[2299] DCM (2 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AHE-1)** (60 mg, 1 당량, 54 μmol) 및 삼차-부틸 N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸카르바메이트 **(AHE-2)** (190 mg, 10 당량, 0.54 mmol)의 교반 용액에 TBAB(18 mg, 0.5당량, 27 μmol) 및 수성 KOH(2 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 서서히 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)의 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AHE-3)**(40 mg, 52 μmol, 96%, 90% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 692.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2300] **단계 3: 4-{2-에톡시-6-[6-(하이드록시메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AHE-4)의 합성**

[2301] DCM (9 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AHE-3)** (30 mg, 1 당량, 43 μmol)의 교반 용액에 TFA(3 mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제

생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 10% B 내지 20% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 5.2)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AHE-4)**(8.3 mg, 14 μmol, 35%, 98% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*592.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (s, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 2H), 8.03 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.33 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.76 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2302] **예 235: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[(2-하이드록시에톡시)메틸]-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AHF-4)의 합성**

[2303] 

[2304] **단계 1: 4-{2-[6-(클로로메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]-6-시클로프로필피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AHF-1)의 합성**

[2305] DCM (10 mL) 중 중간체 **(AES-1)** (60 mg, 1 당량, 0.11 mmol)의 교반 용액에 $SOCl_2$(0.4 mL, 29.7 당량, 3.36 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서 MeOH(4 mL)를 첨가하여 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(20/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AHF-1)**(46 mg, 76 μmol, 67%, 91% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 549.1/551.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2306] **단계 2: 4-[2-(6-{2-[(삼차-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AHF-3)의 합성**

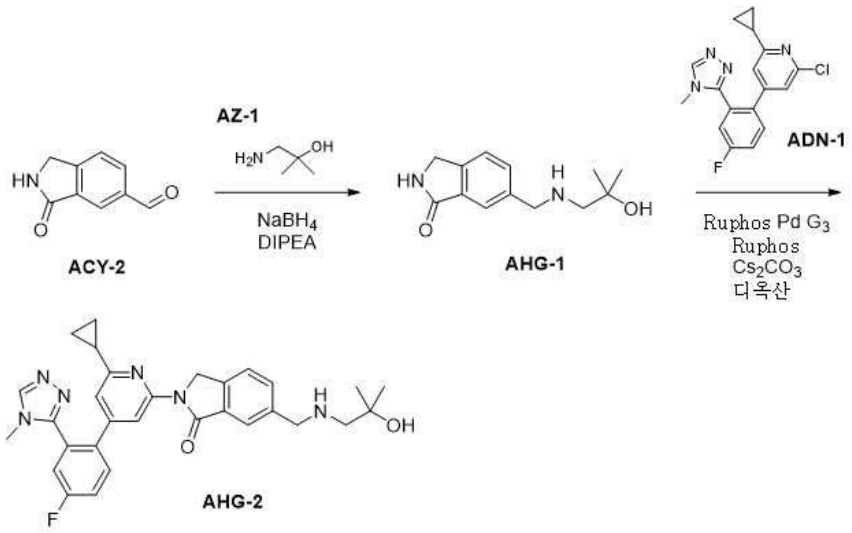
[2307] DCM (2 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AHF-1)** (40 mg, 1 당량, 36 μmol) 및 2-[(삼차-부틸디메틸실릴)옥시]에탄올**(AHF-2)**(128 mg, 10당량, 0.36 mmol)의 교반 용액에 TBAB(12 mg, 0.5당량, 18 μmol) 및 수성 KOH(2 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 서서히 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AHF-3)**(11 mg, 15 μmol, 40%, 96% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 689.3 $(M+H)^+$ (ES+).

[2308] **단계 3: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[(2-히드록시에톡시)메틸]-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AHF-4)의 합성**

[2309] THF (7 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AHF-3)** (10 mg, 1 당량, 15 μmol)의 교반 용액에 TEA.3HF(0.5 mL)를 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire 분취 C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 35% B 내지 60% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 6.8)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AHF-4)**(0.9 mg, 1.5 μmol, 11%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 575.0

$(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.14 - 7.90 (m, 6H), 6.95 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.76 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.31 (s, 2H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 2H).

[2310] **예 236: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-{[(2-하이드록시-2-메틸프로필)아미노]메틸}-3H-이소인돌-1-온(AHG-2)의 합성**



[2311]

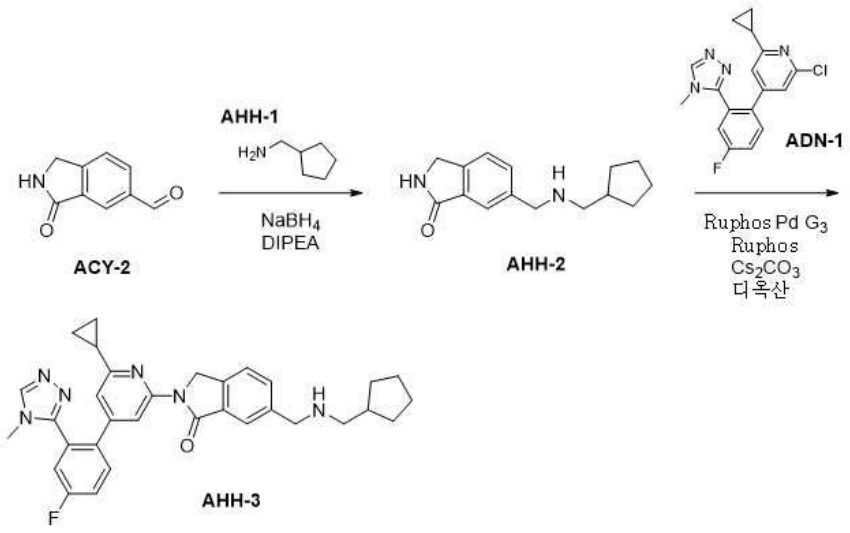
[2312] **단계 1: 6-{[(2-하이드록시-2-메틸프로필)아미노]메틸}-2,3-디하이드로이소인돌-1-온(AHG-1)의 합성.**

[2313] MeOH(13 mL) 중 중간체**(ACY-2)**(130 mg, 1 당량 0.81, mmol) 및 1-아미노-2-메틸프로판-2-올**(AZ-1)**(144 mg, 2 당량, 1.61 mmol)의 교반 혼합물에 질소 분위기 하에 실온에서 DIPEA(209 mg, 2 당량, 1.61 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(61 mg, 2 당량, 1.61 mmol)를 60℃에서 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 0°C에서 5 mL의 얼음물을 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(AHG-1)**(120 mg, 0.37 mmol, 미정제, 73% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 235.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2314] **단계 2: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-{[(2-하이드록시-2-메틸프로필)아미노]메틸}-3H-이소인돌-1-온(AHG-2)의 합성**

[2315] 1,4-디옥산(6 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AHG-1)**(60 mg, 1당량, 0.26 mmol), 중간체**(ADN-1)**(84 mg, 1당량, 0.26 mmol), 및 Cs_2CO_3(167 mg, 2당량, 0.51 mmol)의 교반 혼합물에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(43 mg, 0.2당량, 51 μmol) 및 RuPhos(48 mg, 0.4당량, 102 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 13% B 내지 28% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 9.7)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AHG-2)**(19.8 mg, 37 μmol, 15%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*527.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.46 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 6.86 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.61 (s, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.06 - 0.92 (m, 4H).

[2316] **예 237: 6-{[(시클로펜틸메틸)아미노]메틸}-2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-3H-이소인돌-1-온(AHH-3)의 합성**



[2317]

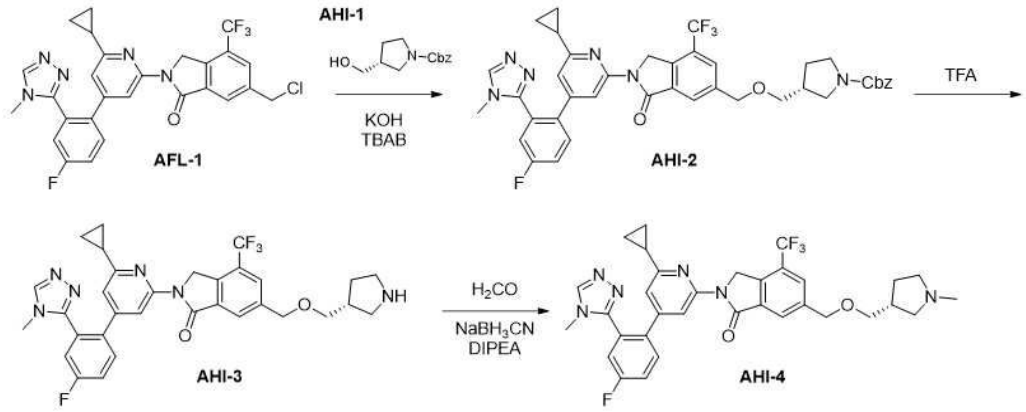
[2318] **단계 1: 6-{[(시클로펜틸메틸)아미노]메틸}-2,3-디하이드로이소인돌-1-온(AHH-2)의 합성.**

[2319] MeOH (24 mL) 중 중간체 **(ACY-2)** (120 mg, 1 당량, 0.75 mmol), 1-시클로펜틸메탄아민**(AHH-1)**(111 mg, 1.5 당량, 1.12 mmol) 및 AcOH(22 mg, 0.5 당량, 0.37 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(115 mg, 1.2 당량, 0.89 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 NaBH4(56 mg, 2 당량, 1.49 mmol)를 60℃에서 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(AHH-2)**(100 mg, 0.37 mmol, 55%, 90% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 245.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2320] **단계 2: 6-{[(시클로펜틸메틸)아미노]메틸}-2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-3H-이소인돌-1-온(AHH-3)의 합성**

[2321] 1,4-디옥산 (6 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AHH-2)** (50 mg, 1 당량, 0.21 mmol), 중간체 **(ADN-1)** (67 mg, 1 당량, 0.21 mmol) 및 Cs_2CO_3 (31 mg, 2 당량, 0.41 mmol)의 교반 혼합물에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(34 mg, 0.2 당량, 41 μmol) 및 RuPhos(38 mg, 0.4 당량, 82 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire 분취 C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.05%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 15% B 내지 31% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 10.4)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AHH-3)**(21.1 mg, 37 μmol, 18%, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 537.6 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.46 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 6.86 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.62 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.14 - 1.95 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 4H), 1.19 (s, 2H), 1.06 - 0.92 (m, 4H).

[2322] **예 238: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-({[(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]메톡시}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AHI-4)의 합성**



[2323]

[2324] **단계 1: 벤질 (3R)-3-{[(2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1H-이소인돌-5-일)메톡시]메틸}피롤리딘-1-카르복실레이트(AHI-2)의 합성**

[2325] DCM (5 mL) 중 중간체 **(AFL-1)** (120 mg, 1 당량, 0.22 mmol) 및 benzyl (3R)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 **(AHI-1)** (130 mg, 10 당량, 0.55 mmol)의 교반 용액에 TBAB(36 mg, 0.5 당량, 0.11 mmol) 및 수성 KOH(5 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(60% MeCN 최대 75%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AHI-2)**(77 mg, 96 μmol, 47%, 92% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 741.3 $(M+H)^+$ (ES+).

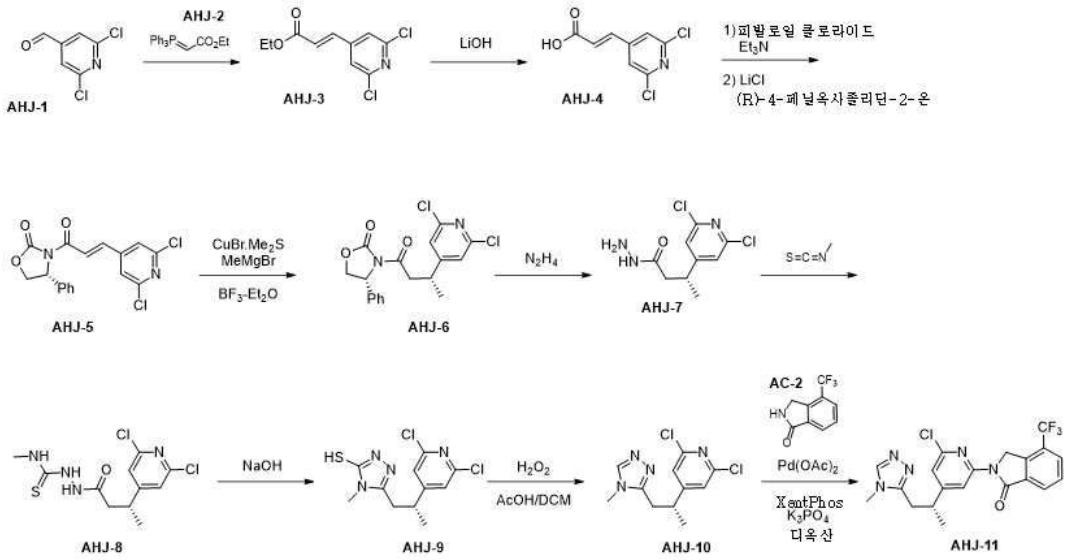
[2326] **단계 2: (R)-2-(6-시클로프로필-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((피롤리딘-3-일메톡시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AHI-3)의 합성**

[2327] DCM (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AHI-2)** (77 mg, 1 당량, 104 μmol) 및 TFA (5 mL) 용액을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 607.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2328] **단계 3: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-({[(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]메톡시}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온 (AHI-4)**

[2329] MeOH (5 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AHI-3)** (63 mg, 1 당량, 104 μmol) 및 포름알데히드(9.4 mg, 1.2 당량, 125 μmol)의 교반 용액에 DIPEA(41 mg, 3 당량, 0.31 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_3CN$(13 mg, 2 당량, 0.21 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, 0°C에서 2 mL의 얼음물을 첨가하여 반응물을 급냉시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 12% B 내지 42% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AHI-4)**(11.0 mg, 18 μmol, 17%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*621.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (s, 1H), 8.03-7.92 (m, 3H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.42-3.37 (m, 5H), 2.48-2.32 (m, 4H), 2.32-2.19 (m, 4H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.47-1.33 (m, 1H), 1.04-0.94 (m, 2H), 0.94-0.84 (m, 2H).

[2330] **예 239: (R)-2-(6-클로로-4-(1-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AHJ-11)의 합성**



[2331]

[2332] **단계 1: 에틸 (E)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)아크릴레이트 (AHJ-3)의 합성**

[2333] DCM (50 mL) 중 2,6-디클로로피리딘-4-카르브알데히드 **(AHJ-1)** (8.00 g, 1 당량, 45.5 mmol)의 교반 용액에 에틸 2-(트리페닐-람다5-포스파닐리덴)아세테이트**(AHJ-2)**(1.58 g, 1 당량, 45.5 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(5/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AHJ-3)**(7.5 g, 26.3 mmol,72%, 86% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 246.0/248.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2334] **단계 2: 합성 (2E)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)프로프-2-엔산 (AHJ-4)**

[2335] THF (160 mL) 및 물 (160 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AHJ-3)** (9.20 g, 1 당량, 37.4 mmol)의 교반 용액에 LiOH(4.50 g, 5 당량, 187 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시키고 물로 희석하였다. 용액의 pH 값을 수성 HCl(1 M)로 3으로 조정하였다. 여과에 의해 고형분을 수집하여 부제 화합물**(AHJ-4)**(7.3 g, 27.2 mmol, 90%, 82% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 218.0/220.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2336] **단계 3: (4R)-3-[(2E)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)프로프-2-에노일]-4-페닐-1,3-옥사졸리딘-2-온(AHJ-5)의 합성**

[2337] THF (80 mL) 중 상기 단계 2의 생성물 **(AHJ-4)** (4.40 g, 1 당량, 20.2 mmol) 및 Et_3N (4.50 g, 2.2 당량, 44.4 mmol) 용액을 2,2-디메틸프로파노일 클로라이드(2.40 g, 1 당량, 20.2 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 상기 혼합물에 THF(20 mL) 중 LiCl(800 g, 1 당량, 20.2 mmol) 및 (4R)-4-페닐-1,3-옥사졸리딘-2-온(3.30 g, 1 당량, 20.2 mmol)을 0°C에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NH_4Cl(5 mL, 1 M)의 수용액으로 0°C에서 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(5/1)를 갖는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 상에 적용하였다. 이를 통해 부제 화합물**(AHJ-5)**(5.8 g, 14.0 mmol, 79%, 88% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 363.0/365.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2338] **단계 4: (4R)-3-[(3R)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)부타노일]-4-페닐-1,3-옥사졸리딘-2-온(AHJ-6)의 합성**

[2339] 500 mL의 3구 둥근 바닥 플라스크에 브롬화구리(I)를 첨가하고; THF(100 mL) 중 디메틸 설파이드(4.90 g, 1.5 당량, 24.0 mmol)를 MeMgBr(16 mL, 3 M, 8.68 당량, 134 mmol)을 질소 분위기 하에 -40°C에서 적가하였다. 40

분 동안 교반한 후, 상기 혼합물에 $BF_3.Et_2O$(3.40 g, 1.5당량, 24.0 mmol)를 -40°C에서 5분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 -40°C에서 40분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 THF (20 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AHJ-5)** (5.80 g, 1 당량, 16.0 mmol)을 -40°C에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 -40°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 NH_4Cl(5 mL, 1 M)의 수용액으로 0°C에서 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(6/1)를 갖는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 상에 적용하였다. 이를 통해 부제 화합물**(AHJ-6)**(1.6 g, 3.81 mmol, 26%, 90% 순도)을 무색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 379.1/381.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2340] **단계 5: (3R)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)부탄하이드라지드(AHJ-7)의 합성**

[2341] THF (30 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(AHJ-6)** (1.50 g, 1 당량, 4.00 mmol)의 용액에 하이드라진 수화물(64% 하이드라진)(246 mg, 64% Wt, 2 당량, 7.91 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물은 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. 이를 통해 부제 화합물**(AHJ-7)**(950 mg, 3.07 mmol, 미정제, 80% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 248.0/250.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2342] **단계 6: (3R)-3-(2,6-D디클로로피리딘-4-일)-N-[(메틸카르바모티오일)아미노]부탄아미드(AHJ-8)의 합성**

[2343] THF (15 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(AHJ-7)** (1.50 g, 1 당량, 6.05 mmol)의 교반 용액에 메틸 이소티오시아네이트(530 mg, 1.2 당량, 7.26 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물은 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. 이를 통해 부제 화합물**(AHJ-8)**(1.5 g, 4.08 mmol, 77%, 87% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 321.0/323.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2344] **단계 7: 5-[(2R)-2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)프로필]-4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-티올(AHJ-9)의 합성**

[2345] THF (15 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(AHJ-8)** (1.50 g, 1 당량, 4.67 mmol)의 교반 용액에 수성 NaOH(16 mL, 1M)을 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시키고 물로 희석하였다. 용액의 pH 값을 수성 HCl(1 M)로 0°C에서 3으로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(1 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AHJ-9)**(1.0 g, 2.81 mmol, 71%, 85% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 303.0/305.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2346] **단계 8: 2,6-디클로로-4-[(2R)-1-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일]피리딘(AHJ-10)의 합성**

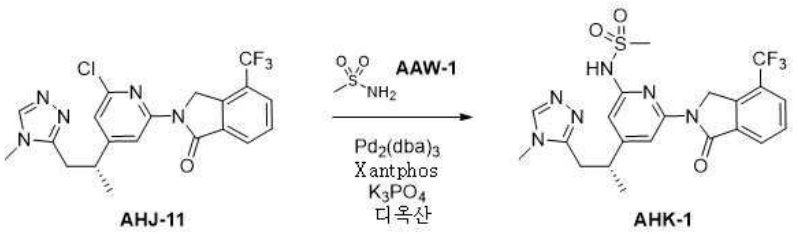
[2347] DCM (10 mL) 중 상기 단계 7의 생성물**(AHJ-9)** (1.00 g, 1 당량, 3.30 mmol)의 교반 용액에 H_2O_2(224 mg, 30% Wt, 2 당량, 6.60 mmol) 및 AcOH(396 mg, 2 당량, 6.60 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성의 Na_2CO_3(1 M)으로 pH 8로 염기화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AHJ-10)**(800 g, 2.73 mmol, 89%, 92% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 271.0/273.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2348] **단계 9: (R)-2-(6-클로로-4-(1-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AHJ-11)의 합성**

[2349] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 상기 단계 8의 생성물**(AHJ-10)** (150 mg, 1 당량, 0.55 mmol), 중간체**(AC-2)**(45 mg, 0.4 당량, 0.22 mmol) 및 K_3PO_4(235 mg, 2 당량, 1.10 mmol)의 교반 용액에 XantPhos(64 mg, 0.2 당량, 0.11 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$(12 mg, 0.1 당량, 0.05 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을

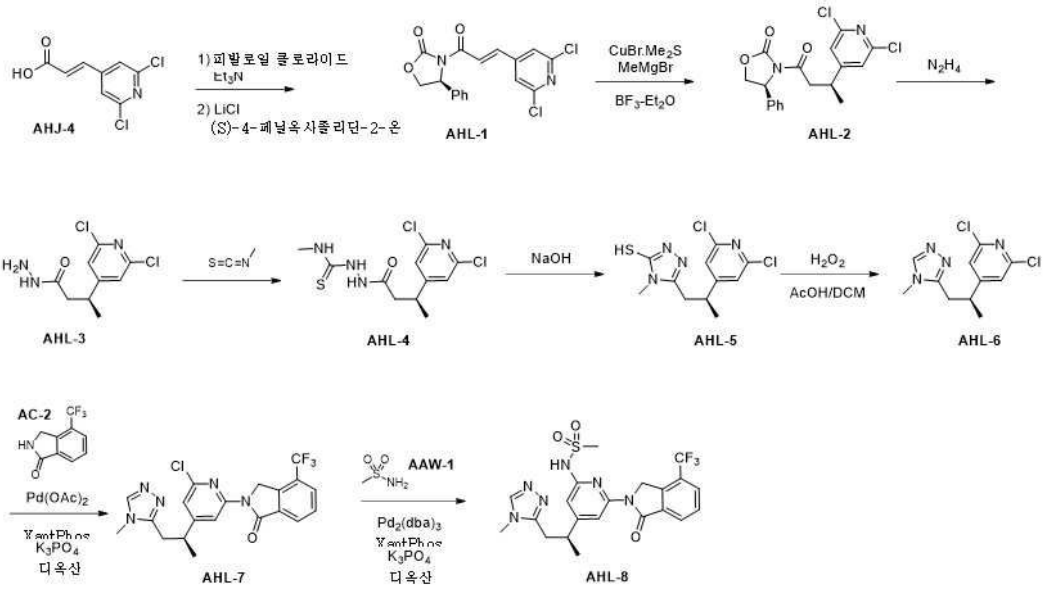
다음 조건의 역상 플래시로 정제하였다: 컬럼, C18 컬럼; 이동상, 물(0.1% FA) 및 MeCN(20% MeCN 최대 70%, 20분); 254/220 nm에서의 UV 검출. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼 5 μm, 19*150 mm; 이동상, 물(0.1% FA) 및 MeCN(35% MeCN 최대 55% 10분); 254/220 nm에서의 UV 검출. 생성물 함유 분획을 합치고 진공에서 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(AHJ-11)**(6.5 mg, 15 μmol, 2.6%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 436.3/438.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.19 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

[2350] **예 240: N-[4-[(2R)-1-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일]-6-[1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-2-일]메탄설폰아미드(AHK-1)의 합성**

[2351] 

[2352] 1,4-디옥산 (4 mL) 중 화합물 **(AHJ-11)** (60 mg, 1 당량, 0.14 mmol), 메탄설폰아미드 **(AAW-1)** (26 mg, 2 당량, 0.28 mmol) 및 K_3PO_4 (58 mg, 2 당량, 0.28 mmol)의 교반 용액에 XantPhos(16 mg, 0.2당량, 28 μmol) 및 $Pd(OAc)_2$(3 mg, 0.1당량, 14 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 50%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30X250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%NH_3.H2O), 이동상 B: MeCN; 유속:60 mL/분; 구배:7분 동안 5 B 내지 35 B; UV 254/210 nm; RT:6.32)의 분취-HPLC로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합치고 진공에서 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물 **(AHK-1)**(21.7 mg, 43 μmol, 32%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 495.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d4) δ 8.31 (s, 1H), 8.19-8.08 (m, 2H), 7.99 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.77 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.16 (d, J=7.6 Hz, 2H), 1.44 (d, J=6.9 Hz, 3H).

[2353] **예 241: N-[4-[(2S)-1-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일]-6-[1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-2-일]메탄설폰아미드(AHL-8)의 합성**



[2354]

[2355] **단계 1: (S,E)-3-(3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)아크릴로일)-4-페닐옥사졸리딘-2-온(AHL-1)의 합성**

[2356] THF(80 mL) 중 중간체**(AHJ-4)**(4.40 g, 1당량, 20.2 mmol) 및 Et_3N(4.49 g, 2.2당량, 44.4 mmol)의 교반 용액에 2,2-디메틸프로파노일 클로라이드(2.43 g, 1당량, 20.2 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 1시간 후, 상기 혼합물에 THF(20 mL) 중 LiCl(860 mg, 1 당량, 20.2 mmol) 및 (4S)-4-페닐-1,3-옥사졸리딘-2-온(3.29 g, 1 당량, 20.2 mmol)을 0°C에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온에서 NH_4Cl(10 mL)의 포화 수용액으로 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 500 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 500 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(5/1)를 갖는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AHL-1)**(5.8 g, 13.6 mmol, 79%, 85% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 363.0/365.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2357] **단계 2: (4S)-3-[(3S)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)부타노일]-4-페닐-1,3-옥사졸리딘-2-온(AHL-2)의 합성**

[2358] THF(100 mL) 중 브롬화구리(I); 디메틸 설파이드(4.92 g, 1.5 당량, 24.0 mmol)의 교반 용액에 MeMgBr(15.97 mL, 3M, 8.68 당량, 134 mmol)을 -40°C에서 질소 분위기 하에 적가하였다. 40분 후, 상기 혼합물에 $BF_3.Et_2O$(3.40 g, 1.5당량, 24.0 mmol)를 -40°C에서 5분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 -40°C에서 40분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 THF (20 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AHL-1)** (5.80 g, 1 당량, 16.0 mmol)을 -40°C에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 -40°C에서 30분 동안 교반하였다. 수성 포화 NH_4Cl(20 mL)을 -40°C에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 400 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 400 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(6/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AHL-2)**(1.6 g, 3.68 mmol, 26%, 87% 순도)을 무색 고형분으로서 수득하였다.

[2359] *m/z* 379.1/381.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2360] **단계 3: (3S)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)부탄하이드라지드(AHL-3)의 합성**

[2361] THF (15 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AHL-2)** (770 mg, 1 당량, 2.03 mmol)의 교반 용액에 하이드라진 수화물(64% 하이드라진)(126 mg, 64% Wt, 4.06 mmol, 2 당량)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AHL-3)**(500 mg, 1.14 mmol, 99%, 79% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 348.0/350.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2362] **단계 4: (3S)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-N-[(메틸카르바모티오일)아미노]부탄아미드(AHL-4)의 합성**

[2363] THF (30 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AHL-3)** (1.00 g, 1 당량, 4.03 mmol)의 교반 용액에 메틸 이소티오시아네이트(354 mg, 1.2 당량, 4.84 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AHL-4)**(1.2 g, 2.73 mmol, 92%, 78% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 321.0/323.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2364] **단계 5: 5-[(2S)-2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)프로필]-4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-티올(AHL-5)의 합성**

[2365] THF (30 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(AHL-4)** (1.20 g, 1 당량, 3.74 mmol)의 교반 용액에 수성 실온에서 NaOH(11 mL, 1M적가하였다. 혼합물을 수성 HCl(1 M)로 0°C에서 pH 3으로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 물(40 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AHL-5)**(1.0 g, 2.58 mmol, 88%, 78% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 303.0/305.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2366] **단계 6: 2,6-디클로로-4-[(2S)-1-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일]피리딘(AHL-6)의 합성**

[2367] DCM (30 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(AHL-5)** (1.96 g, 1 당량, 6.46 mmol)의 교반 용액에 AcOH(10 mL, 0.03 당량, 0.17 mmol) 및 H_2O_2(6.80 mL, 30% Wt, 0.03 당량, 0.20 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(1 M)으로 pH 8로 염기화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 70%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AHL-6)**(1.4 g, 4.67 mmol, 80%, 90% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 271.0/273.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2368] **단계 7: 2-[6-클로로-4-[(2S)-1-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일]피리딘-2-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AHL-7)의 합성**

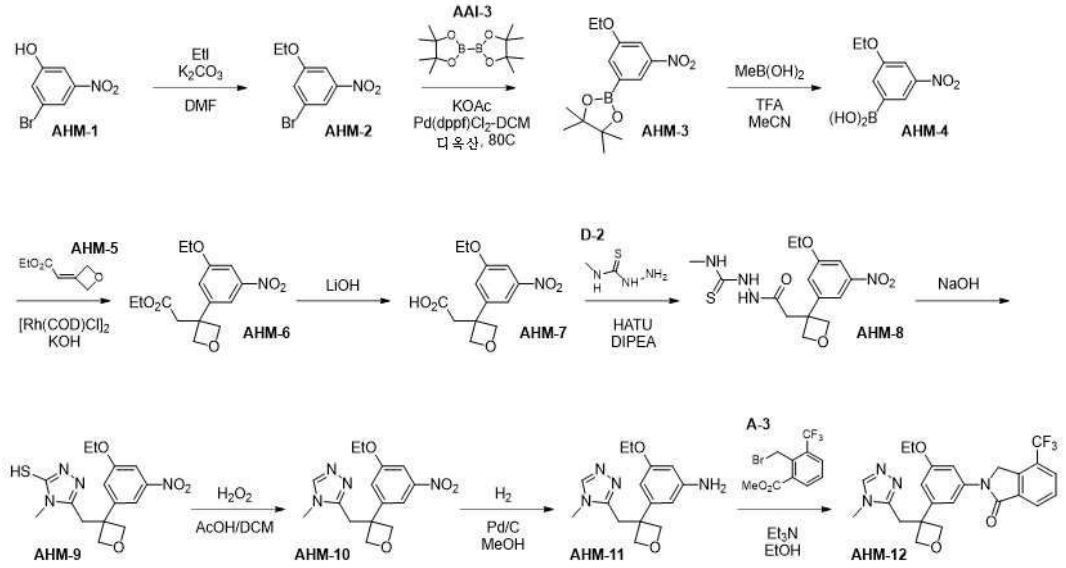
[2369] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(AHL-6)** (150 mg, 1 당량, 0.55 mmol), 중간체 **(AC-2)** (45 mg, 0.4 당량, 0.22 mmol) 및 K_3PO_4 (235 mg, 2 당량, 1.11 mmol)의 교반 용액에 $Pd(OAc)_2$(12 mg, 0.1 당량, 55 μmol) 및 XantPhos(64 mg, 0.2 당량, 0.11 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(30% MeCN 최대 70%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AHL-7)**(120 mg, 0.25 mmol, 50%, 92% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 436.1/438.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2370] **단계 8: N-[4-[(2S)-1-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일]-6-[1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-2-일]메탄설폰아미드(AHL-8)의 합성**

[2371] 1,4-디옥산 (3 mL) 중 상기 단계 7의 생성물**(AHL-7)** (40 mg, 1 당량, 92 μmol), 메탄설폰아미드 **(AAW-1)** (17 mg, 2 당량, 0.18 mmol) 및 K_3PO_4 (39 mg, 2 당량, 0.18 mmol)의 교반 용액에 $Pd(OAc)_2$(2.1 mg, 0.1 당량, 9 μmol) 및 Xantphos(11 mg, 0.2 당량, 18 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(50% MeCN 최대 70%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30*250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속:60 mL/분; 구배:7분 동안 15 B 내지 45 B; 254/210 nm, RT: 6.03)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AHL-8)**(31.5 mg, 63 μmol, 69%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서

수득하였다. *m/z* 495.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.21 - 8.11 (m, 2H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.17 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

[2372] **예 242: 2-(3-에톡시-5-[3-[(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸]옥세탄-3-일]페닐)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AHM-12)의 합성**



[2373]

[2374] **단계 1: 1-브로모-3-에톡시-5-니트로벤젠(AHM-2)의 합성**

[2375] DMF (40 mL) 중 3-브로모-5-니트로페놀 **(AHM-1)** (6.00 g, 1 당량, 27.5 mmol) 및 K_2CO_3 (9.51 g, 2.5 당량, 68.7 mmol)의 교반 용액에 요오드화에틸(8.59 g, 2 당량, 55 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 300 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 역상 플래시로 정제하여 부제 화합물**(AHM-2)**(6.5 g, 23.9 mmol, 96%, 90% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 246.0/248.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2376] **단계 2: 2-(3-에톡시-5-니트로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(AHM-3)의 합성**

[2377] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AHM-2)** (6.00 g, 1 당량, 24. 4 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 **(AAI-3)**(7.43 g, 1.2 당량, 29.3 mmol) 및 AcOK(5.98 g, 2.5 당량, 61.0 mmol)의 교반 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$.DCM(890 mg, 0.05 당량, 1.22 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(10/1)를 갖는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AHM-3)**(8.49 g, 25.0 mmol, 미정제, 73% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 294.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2378] **단계 3: 3-에톡시-5-니트로페닐보론산 (AHM-4)**

[2379] MeCN (60 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AHM-3)** (5.80 g, 1 당량, 20.0 mmol)의 교반 용액에 메틸보론산(10.66 g, 9 당량, 178 mmol) 및 TFA(4.06 mL, 2.76 당량, 54.7 mmol)를 80°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 500 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 500 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AHM-4)**(7.1 g, 24.2 mmol, 미정제, 72% 순도)을 분홍색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 212.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2380] **단계 4: 에틸 2-[3-(3-에톡시-5-니트로페닐)옥세탄-3-일]아세테이트(AHM-6)의 합성**

[2381] 1,4-디옥산 (100 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AHM-4)** (2.84 g, 1 당량, 13.5 mmol) 및 $Pd(COD)Cl_2$(380 mg, 0.1 당량, 1.35 mmol)의 교반 혼합물에 H_2O(20 mL) 중 KOH(2.27 g, 3 당량, 40.4 mmol) 및 에틸 2-(옥세탄-3-일리덴)아세테이트**(AHM-5)**(2.30 g, 1.2 당량, 16.2 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 40°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(15/1)의 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AHM-6)**(2.28 g, 6.42 mmol, 55%, 87% 순도)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 310.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2382] **단계 5: [3-(3-에톡시-5-니트로페닐)옥세탄-3-일]아세트산(AHM-7)의 합성**

[2383] THF (15 mL) 및 H_2O (5 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(AHM-6)** (830 mg, 1 당량, 2.68 mmol)의 교반 용액에 LiOH(321 mg, 5 당량, 13.4 mmol)를 질소 분위기 하에 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 물(50 mL)로 희석하였다. 잔류물을 수성 HCl(1 M)로 pH 4로 산성화시켰다. 침전된 고형분을 여과에 의해 수집하고 DCM(3 x 10 mL)로 세척하였다. 이를 통해 부제 화합물**(AHM-7)**(705 mg, 2.13 mmol, 93%, 85% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 282.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2384] **단계 6: 2-[3-(3-에톡시-5-니트로페닐)옥세탄-3-일]-N-[(메틸카르바모티오일)아미노]아세트아미드(AHM-8)의 합성**

[2385] DMF (15 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(AHM-7)** (705 mg, 1 당량, 2.51 mmol) 및 4-메틸-3-티오세미카바지드**(D-2)**(316 mg, 1.2 당량, 5.02 mmol)의 교반 용액에 HATU(1.05 g, 1.1 당량, 2.8 mmol) 및 DIPEA(1.62 g, 5 당량, 12.5 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(20% MeCN 최대 60%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm를 사용해 부제 화합물**(AHM-8)**(700 mg, 1.75 mmol, 76%, 92% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 369.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2386] **단계 7: 5-[[3-(3-에톡시-5-니트로페닐)옥세탄-3-일]메틸]-4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-티올(AHM-9)의 합성**

[2387] DMF (15 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(AHM-8)** (700 mg, 1 당량, 1.90 mmol)의 교반 혼합물에 NaOH(152 mg, 2 당량, 3.80 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축 HCl로 0°C에서 pH 4로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AHM-9)**(609 mg, 1.55 mmol, 91%, 89% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 351.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2388] **단계 8: 3-[[3-(3-에톡시-5-니트로페닐)옥세탄-3-일]메틸]-4-메틸-1,2,4-트리아졸(AHM-10)의 합성.**

[2389] DCM (10 mL) 중 상기 단계 7의 생성물**(AHM-9)** (550 mg, 1 당량, 1.57 mmol) 및 H_2O_2 (0.22 mL, 30%Wt, 6 당량, 9.42 mmol)의 교반 혼합물에 AcOH(189 mg, 2당량, 3.14 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(30/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AHM-10)**(460 mg, 1.30 mmol, 92%, 90% 순도)을 갈색 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 319.1 $(M+H)^+$ (ES+).

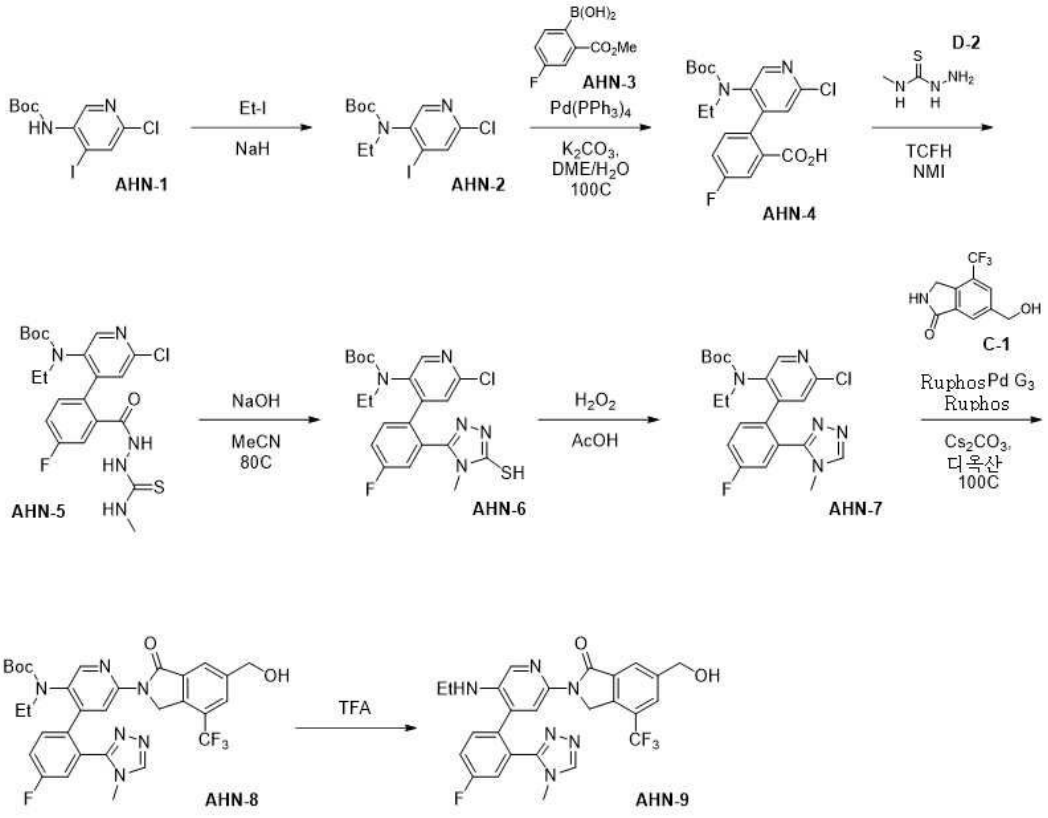
[2390] **단계 9: 3-[[3-(3-에톡시-5-니트로페닐)옥세탄-3-일]메틸]-4-메틸-1,2,4-트리아졸(AHM-11)의 합성.**

[2391] MeOH (30 mL) 중 상기 단계 8의 생성물**(AHM-10)** (400 mg, 1 당량, 1.26 mmol) 및 Pd/C type 87L (148 mg, 1 당량, 1.26 mmol)의 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 MeOH(3 x 3 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AHM-11)**(290 mg, 0.86 mmol, 80%, 85% 순도)을 갈색 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 289.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2392] **단계 10: 2-(3-에톡시-5-[3-[(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸]옥세탄-3-일]페닐)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AHM-12)의 합성**

[2393] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, EtOH (10 mL) 중 상기 단계 9의 생성물(**AHM-11**) (50 mg, 1 당량, 0.17 mmol) 및 중간체 (**A-3**) (52 mg, 1 당량, 0.17 mmol)를 넣은 다음, Et_3N(88 mg, 5 당량, 0.87 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 19*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 30% B 내지 60% B; 파장 길이: 254/210 nm; RT: 6.32. 이를 통해 표제 화합물(**AHM-12**)(24.7 mg, 51 μmol, 30%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 473.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, MeOH-d4) δ 8.22 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 1H), 7.48 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.26 - 6.19 (m, 1H), 5.11 - 4.99 (m, 6H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2394] **예 243: 2-(5-(에틸아미노)-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AHN-9)의 합성**



[2395]

[2396] **단계 1: 삼차-부틸 (6-클로로-4-요오드피리딘-3-일)(에틸)카르바메이트 (AHN-2)**

[2397] DMF(50 mL) 중 삼차-부틸 N-(6-클로로-4-요오드피리딘-3-일)카르바메이트(**AHN-1**)(3.55 g, 1당량, 10.0 mmol)의 교반 용액에 NaH(601 mg, 60% Wt, 1.5당량, 15.0 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 에틸 요오드(2.34 g, 1.5당량, 15.0 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 0°C에서 5 mL의 얼음물을 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 80%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 증발시켜 부제 화합물(**AHN-2**)(3.0 g, 7.07 mmol, 78%, 90% 순도)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 383.0/385.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2398] **단계 2: 2-(5-((삼차-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)-2-클로로피리딘-4-일)-5-플루오로벤조산 (AHN-4)**

[2399] DME (32 mL) 및 물 (8 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AHN-2)** (1.52 g, 1 당량, 3.97 mmol), 4-플루오로-2-(메톡시카르보닐)페닐보론산 **(AHN-3)** (1.18 g, 1.5 당량, 5.96 mmol) 및 K_2CO_3 (220 mg, 0.4 당량, 1.59 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 두었다. 그런 다음, $Pd(PPh_3)_4$(918 mg, 0.2당량, 0.80 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 80%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 증발시켜 부제 화합물**(AHN-4)**(520 mg, 1.05 mmol, 32%, 92% 순도)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 495.1/497.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2400] **단계 3: 삼차-부틸 (6-클로로-4-(4-플루오로-2-(2-(메틸카르바모티오일)하이드라진-1-카르보닐)페닐)피리딘-3-일)(에틸)카르바메이트 (AHN-5)**

[2401] MeCN (10 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AHN-4)** (265 mg, 1 당량, 0.67 mmol) 및 1-아미노-3-메틸티오우레아 **(D-2)** (106 mg, 1.5 당량, 1.01 mmol)의 교반 용액에 TCFH(377 mg, 2당량, 1.34 mmol) 및 NMI(441 mg, 8당량, 5.37 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 482.1/484.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2402] **단계 4: 삼차-부틸 (6-클로로-4-(4-플루오로-2-(5-메르캅토-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-3-일)(에틸)카르바메이트 (AHN-6)**

[2403] MeCN (10 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AHN-5)** (324 mg, 1 당량, 0.67 mmol)의 교반 용액에 물(10 mL) 중 NaOH(403 mg, 15당량, 10.1 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(AHN-6)**(320 mg, 미정제)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 464.1/466.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2404] **단계 5: 삼차-부틸 (6-클로로-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-3-일)(에틸)카르바메이트 (AHN-7)**

[2405] DCM (20 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(AHN-6)** (290 mg, 1 당량, 0.63 mmol)의 교반 용액에 AcOH(75 mg, 2당량, 1.25 mmol) 및 과산화수소(284 mg, 30% Wt, 4당량, 2.50 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 ACN(10% ACN 최대 80%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 증발시켜 부제 화합물**(AHN-7)**(80 mg, 0.19 mmol, 30%, 95% 순도)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 432.2/434.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2406] **단계 6: 삼차-부틸 에틸(4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-(6-(하이드록시메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)피리딘-3-일)카르바메이트 (AHN-8)**

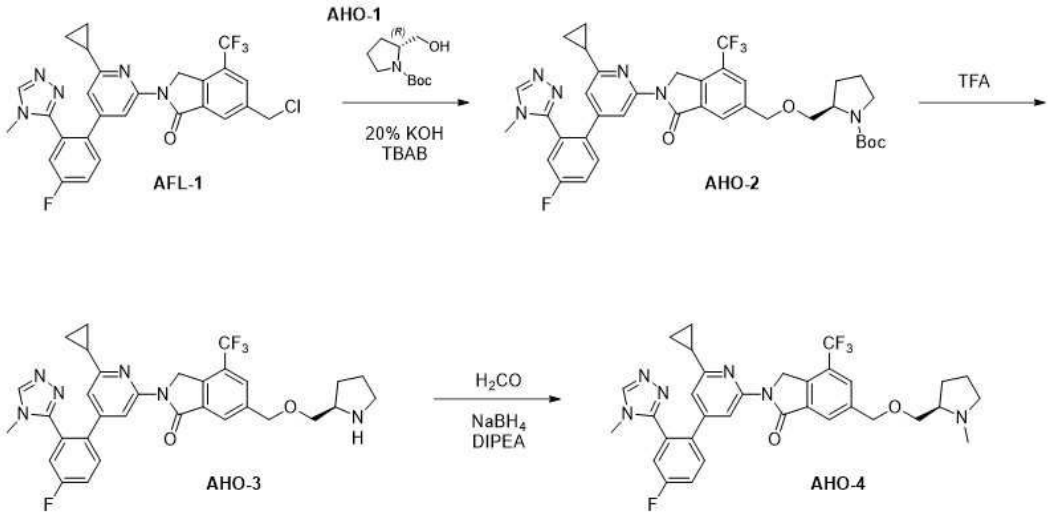
[2407] 1,4-디옥산 (4 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(AHN-7)** (40 mg, 1 당량, 0.09 mmol), 중간체 **(C-1)** (26 mg, 1.2 당량, 0.11 mmol) 및 Cs_2CO_3 (91 mg, 3 당량, 0.28 mmol) 용액에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(16 mg, 0.2당량, 19 μmol) 및 RuPhos(17 mg, 0.4당량, 37 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 MeCN(10% MeCN 최대 80%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 증발시켜 부제 화합물**(AHN-8)**(35 mg, 56 μmol, 60%, 96% 순도)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 627.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2408] **단계 7: 2-(5-(에틸아미노)-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AHN-9)**

[2409] DCM (2 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(AHN-8)** (35 mg, 1 당량, 56 μmol)의 교반 용액에 TFA(0.4 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물

을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 36% B 내지 46% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 8.05)의 분취-HPLC로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(AHN-9)**(10.9 mg, 21 μmol, 36%, 97.2% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 527.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, Methanol-d4) δ 8.39 (s, 1H), 7.97 (t, J = 14.5 Hz, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.20 - 3.01 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[2410] **예 244: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-({[(2R)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AHO-4)의 합성**

[2411] 

[2412] **단계 1:삼차-부틸 (2R)-2-{[(2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1H-이소인돌-5-일)메톡시]메틸}피롤리딘-1-카르복실레이트 (AHO-2)**

[2413] DCM (5 mL) 중 중간체 **(AFL-1)** (100 mg, 1 당량, 0.18 mmol) 및 삼차-부틸 (2R)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 **(AHO-1)** (371 mg, 10 당량, 1.85 mmol)의 교반 용액에 TBAB(30 mg, 0.5당량, 92 μmol) 및 수성 KOH(5 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(50% MeCN 최대 75%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물 **(AHO-2)**(64 mg, 91 μmol, 49%, 92% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 707.3 $(M+H)^+$ (ES+).

[2414] **단계 2: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-{[(2R)-피롤리딘-2-일메톡시]메틸}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온 (AHO-3)**

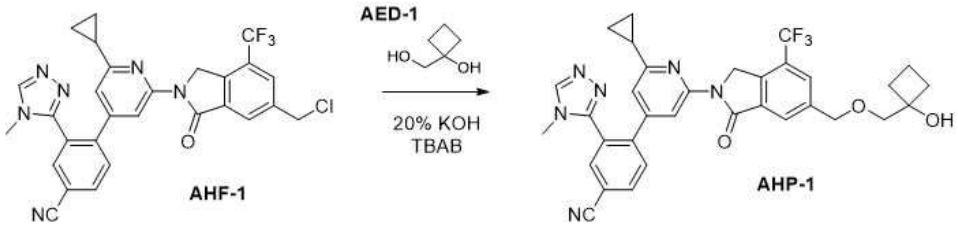
[2415] DCM (4 mL) 중 상기 단계 1의 생성물 **(AHO-2)** (60 mg, 1 당량, 85 μmol) 및 TFA (4 mL) 용액을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 607.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2416] **단계 3: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐] 피리딘-2-일}-6-({[(2R)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온 (AHO-4)**

[2417] MeOH (5 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AHO-3)** (58 mg, 1 당량, 96 μmol) 및 포름알데히드(9 mg, 1.2당량, 0.12 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(37 mg, 3당량, 0.29 mmol) 및 $NaBH_4$(12 mg, 2당량, 0.19 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 0℃에서 2 mL의 MeOH를 첨가하여 반응물을 급냉시킨 다음, *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN;

유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 14% B 내지 34% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물(**AHO-4**)(2.5 mg, 4.0 μmol, 4.2%, 99.3% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*621.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (s, 1H), 8.06 - 7.92 (m, 3H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.41 (s, 4H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.40 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.01 - 0.86 (m, 4H).

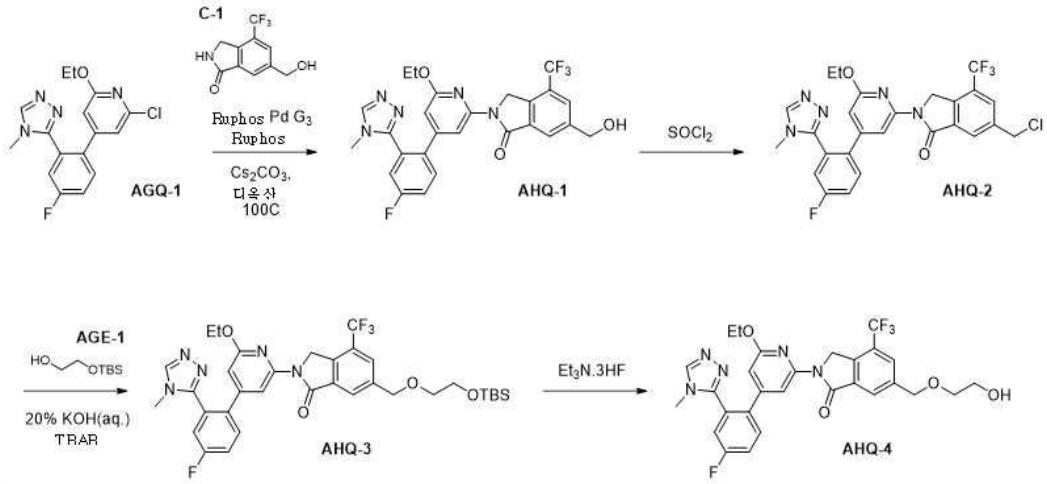
[2418] **예 245: 4-(2-시클로프로필-6-(6-(((1-하이드록시시클로부틸)메톡시)메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AHP-1)의 합성**



[2419]

[2420] DCM(5 mL) 중 중간체(**AHF-1**)(60 mg, 1당량, 0.11 mmol) 및 1-(하이드록시메틸)시클로부탄-1-올(**AED-1**)(112 mg, 10당량, 1.09 mmol)의 교반 용액에 TBAB(18 mg, 0.5당량, 54 μmol) 및 수성 KOH(5 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 서서히 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(60% MeCN 최대 75%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 52% B 내지 57% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물(**AHP-1**)(11.3 mg, 18 μmol, 16.7%, 99.3%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*615.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (s, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 2H), 8.09 - 7.96 (m, 3H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.18 - 5.08 (m, 3H), 4.76 (s, 2H), 3.53 - 3.42 (m, 5H), 2.11 - 2.01 (m, 3H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.56 - 1.42 (m, 1H), 1.06 - 0.90 (m, 4H).

[2421] **예 246: 2-(6-에톡시-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((2-하이드록시에톡시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AHQ-4)의 합성**



[2422]

[2423] **단계 1:** 2-(6-에톡시-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-(하이드록시메틸)-4-(트

리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AHQ-1)

[2424] 실온에서 디옥산(10 mL) 중 중간체**(AGQ-1)**(100 mg, 1당량, 0.30 mmol), 중간체**(C-1)**(76 mg, 1.1당량, 0.33 mmol), 및 Cs_2CO_3(196 mg, 2당량, 0.60 mmol)의 교반 용액을 질소 분위기 하에 두었다. 상기 혼합물에 RuPhos(56 mg, 0.4당량, 0.12 mmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(50 mg, 0.2당량, 0.06 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AHQ-1)**(80 mg, 0.15 mmol, 45%, 92% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 528.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2425] **단계 2: 6-(클로로메틸)-2-(6-에톡시-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AHQ-2)**

[2426] DCM (6 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AHQ-1)** (30 mg, 1 당량, 57 μmol)의 교반 용액에 $SOCl_2$(10 mg, 1.5당량, 86 μmol)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 0℃에서 2 mL의 MeOH를 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AHQ-2)**(27 mg, 5.0 μmol, 87%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 546.1/548.1 $(M+H)^+$ (ES+).

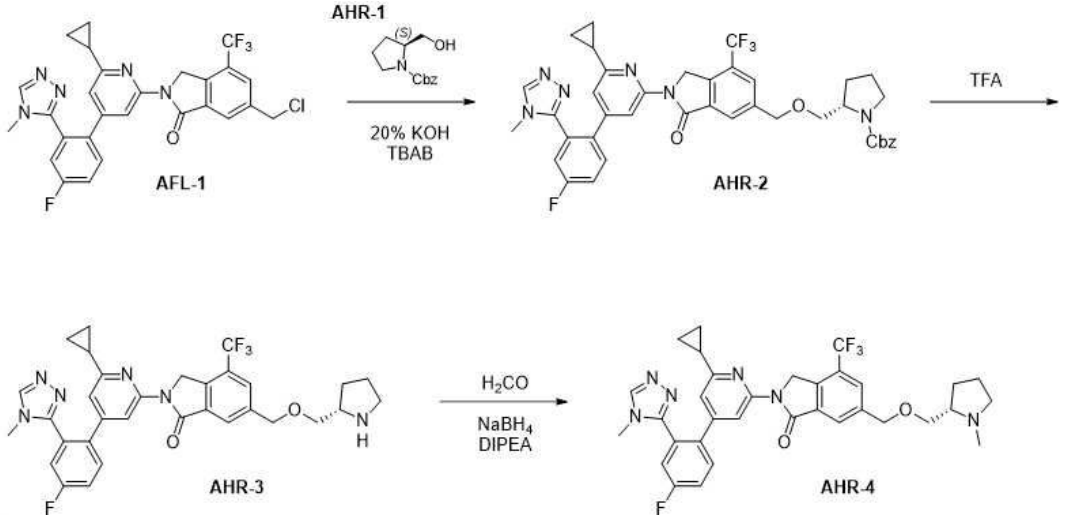
[2427] **단계 3: 6-((2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)메틸)-2-(6-에톡시-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AHQ-3)**

[2428] DCM (6mL) 중 상기 단계 2의 생성물 **(AHQ-2)** (70 mg, 1 당량, 0.13 mmol) 및 2-[(삼차-부틸디메틸실릴)옥시]에탄올**(AGE-1)**(27 mg, 1.2당량, 0.15 mmol)의 교반 용액에 TBAB(21 mg, 0.5당량, 64 μmol) 및 수성 KOH(6 mL, 20% Wt)을 첨가하고 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시키고, 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm를 사용해 부제 화합물**(AHQ-3)**(22 mg, 32 μmol, 25%, 96% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 686.3 $(M+H)^+$ (ES+).

[2429] **단계 4: 2-(6-에톡시-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((2-하이드록시에톡시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AHQ-4)**

[2430] THF (3 mL) 중 단계 3의 생성물**(AHQ-3)** (22 mg, 1 당량, 32 μmol)의 교반 용액에 $Et_3N.3HF$(6 mg, 1.2당량, 38 μmol)를 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 40% B 내지 60% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 7.8)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AHQ-4)**(3.7 mg, 6.5 μmol, 6.3%, 98.5% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*572.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (s, 1H), 8.05 (s,1H), 8.00 (s,1H), 7.80 (s,1H), 7.71 (s,1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.77 - 4.69 (m, 3H), 4.32 - 4.29 (m,2H), 3.63 - 3.51 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 1.35 - 1.41 (m,3H).

[2431] **예 247: (S)-2-(6-시클로프로필-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-(((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AHR-4)의 합성**

[2432] 

[2433] **단계 1: 벤질 (S)-2-(((2-(6-시클로프로필-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)이소인돌린-5-일)메톡시)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (AHR-2)**

[2434] DCM (5 mL) 중 중간체 **(AFL-1)** (60 mg, 1 당량, 0.11 mmol) 및 벤질(2S)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트**(AHR-1)**(261 mg, 10당량, 1.11 mmol)의 교반 용액에 TBAB(18 mg, 0.5당량, 56 μmol) 및 수성 KOH(5 mL, 20% Wt)을 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(55% MeCN 최대 60%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AHR-2)**(45 mg, 61 μmol, 55%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 741.3 $(M+H)^+$ (ES+).

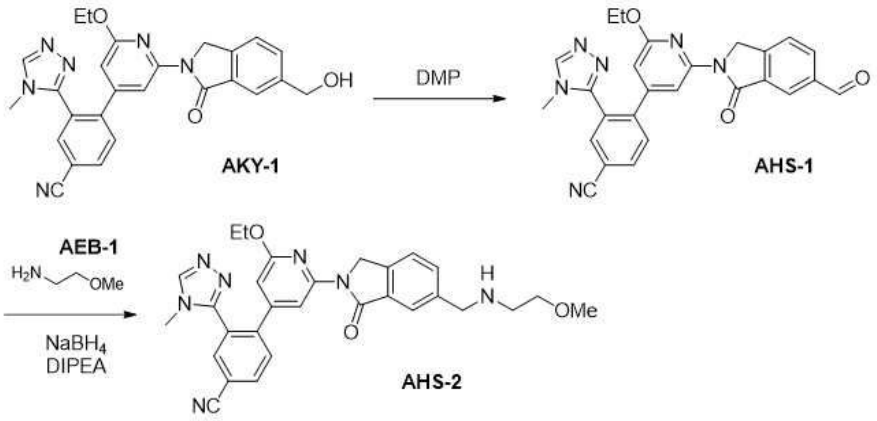
[2435] **단계 2: (S)-2-(6-시클로프로필-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((피롤리딘-2-일메톡시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AHR-3)**

[2436] DCM (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AHR-2)** (40 mg, 1 당량, 54 μmol) 및 TFA (5 mL) 용액을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 607.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2437] **단계 3: (S)-2-(6-시클로프로필-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-(((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AHR-4)**

[2438] MeOH (5 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AHR-3)** (40 mg, 1 당량, 66 μmol) 및 포름알데히드(5.9 mg, 1.2당량, 79 μmol)의 교반 용액에 DIPEA(26 mg, 3당량, 0.20 mmol) 및 $NaBH_4$(8.3 mg, 2당량, 0.13 mmol)를 실온에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 0℃에서 2 mL의 MeOH를 첨가하여 반응물을 급냉시킨 다음, *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 35% B 내지 53% B, 53% B; 파장: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AHR-4)**(7.1 mg, 11 μmol, 17%, 99.4% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*621.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (s, 1H), 8.05 - 7.93 (m, 3H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 6.79 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.57 - 3.52 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.46 - 2.37 m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.02 - 0.83 (m, 4H).

[2439] **예 248: 4-(2-에톡시-6-(6-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AHS-2)의 합성**



[2440]

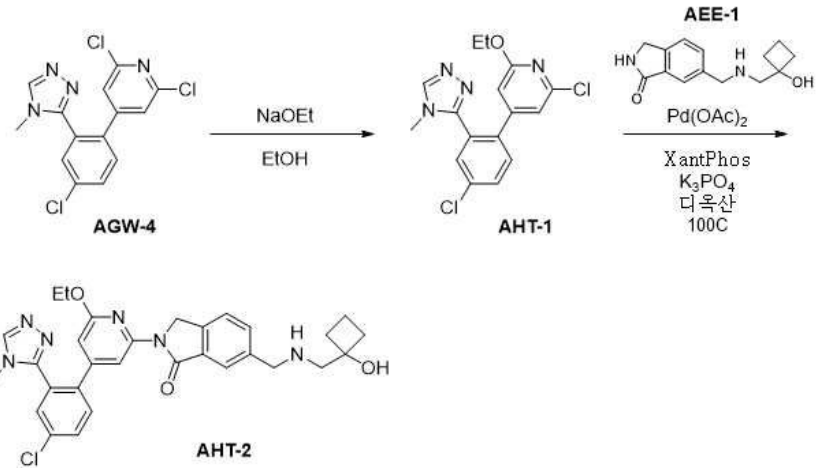
[2441] **단계 1: 4-(2-에톡시-6-(6-포르밀-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AHS-1)**

[2442] DCM (8 mL) 중 중간체 **(AKY-1)** (20 mg, 1 당량, 43 μmol) 및 DMP (27 mg, 1.5 당량, 65 μmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물은 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 465.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2443] **단계 2: 4-(2-에톡시-6-(6-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AHS-2)**

[2444] DCM (8 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AHS-1)** (20 mg, 1 당량, 43 μmol), 2-메톡시에탄-1-아민**(AEB-1)**(5 mg, 1.5당량, 65 μmol), 및 DIPEA(17 mg, 3당량, 0.13 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(8 mg, 5당량, 0.22 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 0℃에서 2 mL의 MeOH를 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 33% B 내지 43% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 8.28)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AHS-2)**(4.0 mg, 7.6 μmol, 17%, 97.2% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*524.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.40 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.63 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2445] **예 249: 2-(4-(4-클로로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-에톡시피리딘-2-일)-6-((((1-하이드록시시클로부틸)메틸)아미노)메틸)이소인돌린-1-온(AHT-2)의 합성**



[2446]

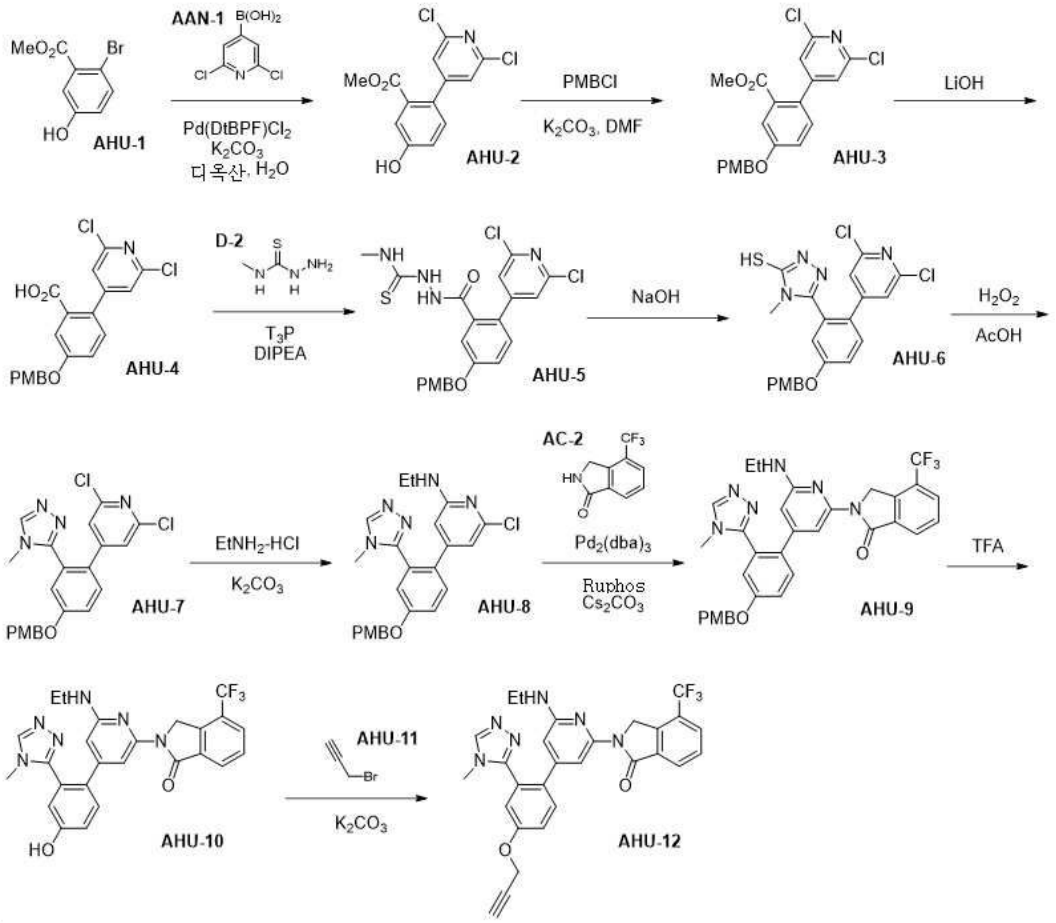
[2447] **단계 1: 2-클로로-4-[4-클로로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-에톡시피리딘 (AHT-1)**

[2448] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 EtOH (10 mL) 중 중간체 **(AGW-4)** (200 mg, 1 당량, 0.59 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 교반 용액에 EtONa(60 mg, 1.5당량, 0.88 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 침전된 고형분을 여과에 의해 수집하고 톨루엔(3 x 10 mL)으로 세척하여 부제 화합물**(AHT-1)**(120 mg, 0.13 mmol, 58%, 95% 순도)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 349.1/351.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2449] **단계 2: 2-(4-(4-클로로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-에톡시피리딘-2-일)-6-((((1-하이드록시시클로부틸)메틸)아미노)메틸)이소인돌린-1-온 (AHT-2)**

[2450] 디옥산 (10 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AHT-1)** (100 mg, 1 당량, 0.29 mmol), 중간체 **(AEE-1)** (85 mg, 1.2 당량, 0.34 mmol) 및 K_2CO_3 (119 mg, 3 당량, 0.86 mmol)의 교반 혼합물에 XantPhos(331 mg, 2당량, 0.57 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(5/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 20% B 내지 50% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 6.63)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AHT-2)**(24 mg, 4.3 μmol, 14%, 98.7% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*559.1/561.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.53 (s, 0.858H), 8.45 (s, 1H), 7.98 - 7.65 (m, 7H), 6.40 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.43 - 4.33 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 4H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.61 - 1.50 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2451] **예 250: 2-[6-(에틸아미노)-4-[2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-(프로프-2-인-1-일옥시)페닐]피리딘-2-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AHU-12)의 합성**



[2452]

[2453] **단계 1: 메틸 2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-하이드록시벤조에이트 (AHU-2)**

[2454] 디옥산 (20 mL) 및 물(2 mL) 중 메틸 2-브로모-5-하이드록시벤조에이트**(AHU-1)** (1.4 g, 1 당량, 6.06 mmol), 2,6-디클로로피리딘-4-일보론산 **(AAN-1)** (1.74 g, 1.5 당량, 9.09 mmol) 및 K_2CO_3 (2.51 g, 3 당량, 18.2 mmol)의 교반 용액에 Pd(DtBPF)Cl_2(395 mg, 0.1당량, 0.61 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(3/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AHU-2)**(1.2 g, 4.04 mmol, 66%, 92% 순도)을 갈색-황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 298.0/300.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2455] **단계 2: 메틸 2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]벤조에이트 (AHU-3)**

[2456] DMF(20 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AHU-2)**(1.2 g, 1당량, 4.03 mmol) 및 K_2CO_3(1.67 g, 3당량, 12.1 mmol)의 교반 용액에 PMB-Cl(0.95 g, 1.5당량, 6.04 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(4/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AHU-3)**(1.3 g, 3.12 mmol, 77%, 92% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 418.1/420.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2457] **단계 3: 2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]벤조산 (AHU-4)**

[2458] THF (15 mL) 및 물(5 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AHU-3)** (1.3 g, 1 당량, 3.11 mmol) 및 LiOH (372 mg, 5 당량, 15.5 mmol)의 교반 용액에, 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AHU-4)**(1.1 g, 2.72 mmol, 88%, 91% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 404.0/406.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2459] **단계 4: 2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]-N-[(메틸카르바모티오일)아미노]벤즈아미드 (AHU-5)**

[2460] DMF (15 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AHU-4)** (1.1 g, 1 당량, 2.72 mmol) 및 4-메틸-3-티오세미카바지드**(D-2)**(315 mg, 1.1당량, 2.99 mmol)의 교반 용액에 T_3P(6.93 g, 8당량, 21.8 mmol) 및 DIPEA(2.11 g, 6당량, 16.3 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 50%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AHU-5)**(480 mg, 0.98 mmol, 36%, 89% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 491.1/493.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2461] **단계 5: 5- [2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]페닐]-4-메틸-1, 2,4-트리아졸-3-티올 (AHU-6)**

[2462] 수성 NaOH(10 mL, 1 M) 중 전술한 단계 4의 생성물 용액**(AHU-5)**(480 mg, 1당량, 0.98 mmol) 을 실온에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 50%, 30분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AHU-6)**(360 mg, 0.76 mmol, 78%, 90% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 473.1/475.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2463] **단계 6: 2,6-디클로로-4-{4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐}피리딘 (AHU-7)**

[2464] DCM (10 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(AHU-6)** (350 mg, 1 당량, 0.74 mmol) 및 AcOH (89 mg, 2 당량, 1.48 mmol), H_2O_2 (126 mg, 30% Wt, 5 당량, 3.70 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0%

MeCN 최대 50%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AHU-7)**(230 mg, 0.52 mmol, 70%, 95% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 441.1/443.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2465] **단계 7: 6-클로로-N-에틸-4-{4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐}피리딘-2-아민 (AHU-8)**

[2466] NMP (15 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(AHU-7)** (220 mg, 1 당량, 0.50 mmol) 및 에틸아민, HCl (31 mg, 30 당량, 0.69 mmol), K_2CO_3 (2.07 g, 30 당량, 150 mmol)의 용액을 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 50%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AHU-8)**(170 mg, 0.38 mmol, 76%, 95% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 450.2/452.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[2467] **단계 8: 2-[6-(에틸아미노)-4-{4-[(4-메톡시페닐)메톡시]-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐}피리딘-2-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온 (AHU-9)**

[2468] DMF (10 mL) 중 상기 단계 7의 생성물**(AHU-8)** (120 mg, 0.27 mmol, 1당량), 중간체 **(AC-2)** (59 mg, 1.1 당량, 0.29 mmol) 및 Cs_2CO_3 (261 mg, 3 당량, 0.80 mmol)의 교반 용액에 $Pd_2(dba)_3$(24 mg, 0.1당량, 27 μmol) 및 RuPhos(12 mg, 0.1당량, 27 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(30/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AHU-9)**(90 mg, 0.15 mmol, 55%, 92% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 615.2 $(M+H)^+$ (ES+)

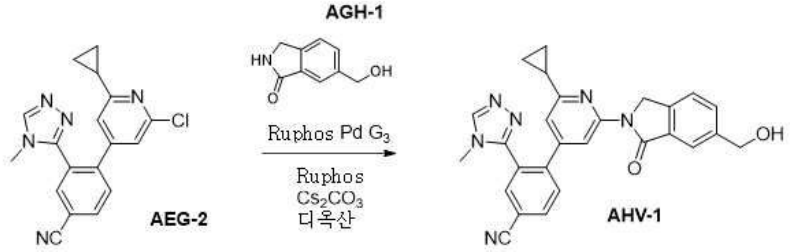
[2469] **단계 9: 2-[6-(에틸아미노)-4-[4-하이드록시-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온 (AHU-10)**

[2470] DCM (3 mL) 중 상기 단계 8의 생성물 **(AHU-9)** (90 mg, 1 당량, 0.15 mmol) 및 TFA (1 mL) 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AHU-10)**(50 mg, 0.10 mmol, 69%, 90% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 495.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[2471] **단계 10: 2-[6-(에틸아미노)-4-[2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-(프로프-2-인-1-일옥시)페닐]피리딘-2-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온 (AHU-12)**

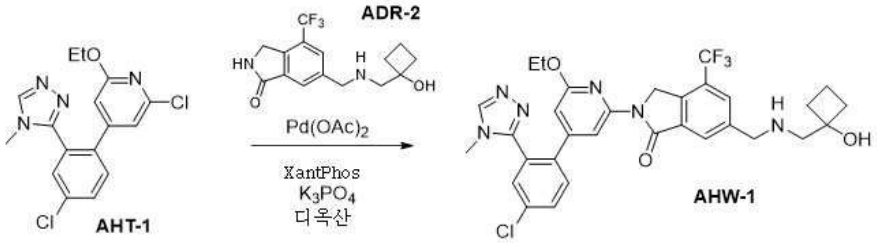
[2472] DMF(5 mL) 중 상기 단계 9의 생성물**(AHU-10)**(50 mg, 1당량, 0.10 mmol) 및 K_2CO_3(42 mg, 3당량, 0.30 mmol)의 교반 용액에 프로파길 브로마이드**(AHU-11)**(18 mg, 1.5당량, 0.15 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM/MeOH(10/1)(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 54% B 내지 58% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AHU-12)**(7.0 mg, 13 μmol, 13%, 99.5% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*533.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (s, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.44 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.94 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2473] **예 251: 4-{2-시클로프로필-6-[6-(하이드록시메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AHV-1)의 합성**

[2474] 

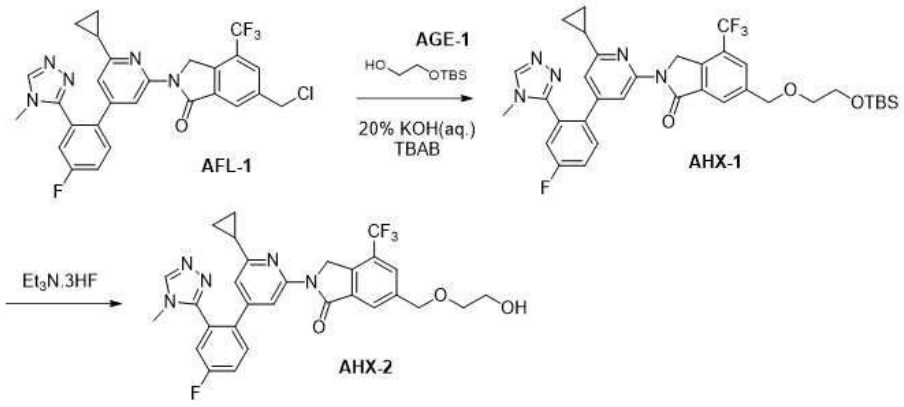
[2475] 1,4-디옥산 중 중간체 **(AEG-2)**(60 mg, 1당량, 0.18 mmol), 중간체 **(AGH-1)**(38 mg, 1.3당량, 0.23 mmol) 및 Cs_2CO_3(116 mg, 2당량, 0.36 mmol)의 교반 혼합물에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(30 mg, 0.2당량, 36 μmol) 및 RuPhos(33 mg, 0.4당량, 72 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 30% B 내지 40% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 9.67)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AHV-1)**(2.4 mg, 2.84%, 99.0% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 463.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.02 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.07 - 0.89 (m, 4H).

[2476] **예 252: 2-{4-[4-클로로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-에톡시피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AHW-1)의 합성**

[2477] 

[2478] 디옥산 (3 mL) 중 중간체 **(AHT-1)** (50 mg, 1 당량, 0.14 mmol), 중간체 **(ADR-2)** (54 mg, 1.2 당량, 0.17 mmol) 및 K_3PO_4 (61 mg, 2 당량, 0.29 mmol)의 교반 혼합물에 $Pd(OAc)_2$(3 mg, 0.1당량, 14 μmol) 및 XantPhos(17 mg, 0.2당량, 29 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 11% B 내지 31% B, 31% B; 파장: 254/220 nm; RT: 11.3)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AHW-1)**(17.4 mg, 28 μmol, 19 %, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 627.2/629.2 $(M+H)^+$ (ES+H). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.45 (s, 1H), 8.13 (d, J = 26.3 Hz, 2H), 7.85 - 7.68 (m, 4H), 6.47 - 6.41 (m, 1H), 5.25 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 4.43 - 4.33 (m, 2H), 4.24 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.96 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.12 (t, J = 9.6 Hz, 4H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2479] **예 253: 2-(6-시클로프로필-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((2-하이드록시에톡시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AHX-2)의 합성**



[2480]

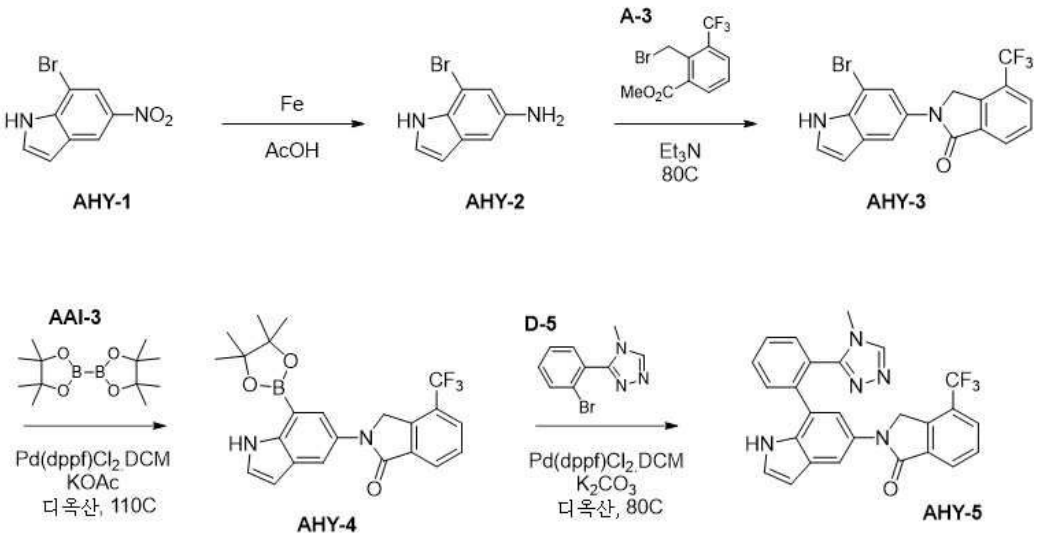
[2481] **단계 1: 6-((2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)메틸)-2-(6-시클로프로필-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온 (AHX-1)**

[2482] DCM (2 mL) 중 중간체 **(AFL-1)** (20 mg, 1 당량, 37 μmol) 2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에탄-1-올**(AGE-1)**(8 mg, 1.2당량, 44 μmol)의 용액에 TBAB(6 mg, 0.5당량, 18 μmol) 및 수성 KOH(2 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AHX-1)**(12 mg, 18 μmol, 48%, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 682.3 $(M+H)^+$ (ES+).

[2483] **예 254: 2-(6-시클로프로필-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((2-하이드록시에톡시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)이소인돌린-1-온(AHX-2)의 합성.**

[2484] THF (3 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AHX-1)** (23 mg, 1 당량, 34 μmol)의 교반 용액에 $Et_3N.3HF$(7 mg, 1.2당량, 41 μmol)를 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 35% B 내지 62% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 10.58)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AHX-2)**(2.8 mg, 4.9 μmol, 15%, 97.9% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 568.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, Methanol-d4) δ 8.48 (s, 1H), 8.12 - 7.97 (m, 3H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.58 - 7.41 (m, 2H), 6.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 4H).

[2485] **예 255: 2-{7-[2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-1H-인돌-5-일}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AHY-5)의 합성**



[2486]

[2487] **단계 1: 7-브로모-1H-인돌-5-아민 (AHY-2)**

[2488] 40 mL 밀봉 튜브에 THF(8 mL) 중 7-브로모-5-니트로-1H-인돌 **(AHY-1)** (1.00 g, 1 당량, 4.15 mmol) 및 AcOH (2.49 g, 10 당량, 41.5 mmol)를 실온에서 첨가하고, 철 분말(1.16 g, 5당량, 20.7 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc(3 x 15 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 50%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm, 부제 화합물**(AHY-2)**(670 mg, 3.19 mmol, 77%, 92% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 211.0/213.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2489] **단계 2: 2-(7-브로모-1H-인돌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온 (AHY-3)**

[2490] 8 mL 밀봉 튜브에, EtOH (6 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AHY-2)** (100 mg, 1 당량, 0.47 mmol) 및 Et_3N (144 mg, 3 당량, 1.42 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 중간체**(A-3)**(211 mg, 1.5당량, 0.71 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 60%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AHY-3)**(86 mg, 0.22 mmol, 46%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 395.0/397.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2491] **단계 3: 2-[7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일]-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온 (AHY-4)**

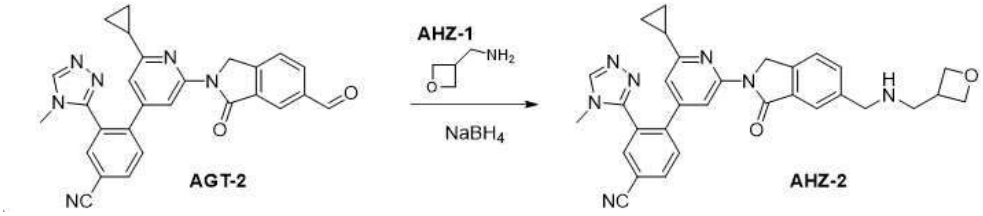
[2492] 8 mL 밀봉 튜브에 1,4-디옥산 (2 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AHY-3)** (50 mg, 1 당량, 0.13 mmol), 비스(피나콜라토)디보론**(AAI-3)**(64 mg, 2당량, 0.25 mmol), 및 KOAc(25 mg, 2당량, 0.25 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$.DCM(19 mg, 0.2당량, 25 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 110℃에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 50%, 12분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AHY-4)**(35 mg, 79 μmol, 63%, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 443.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[2493] **단계 4: 2-{7-[2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-1H-인돌-5-일}-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온 (AHY-5)**

[2494] 8 mL 밀봉 튜브에 1,4-디옥산 (5 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AHY-4)** (30 mg, 1 당량, 68 μmol), 중간체 **(D-**

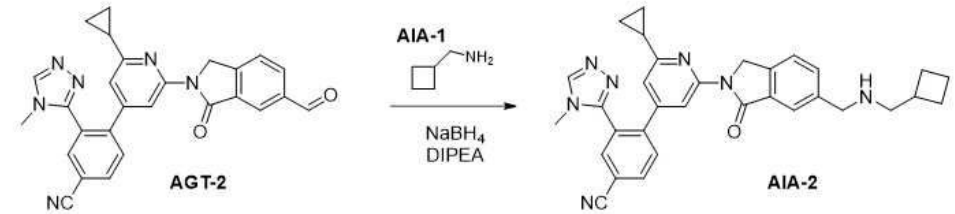
5) (24 mg, 1.5 당량, 0.10 mmol) 및 K_2CO_3 (13 mg, 2 당량, 0.14 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2.DCM(10 mg, 0.2당량, 14 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 19X 150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 30 B 내지 60 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 6.08로 표제 화합물 **(AHY-5)**(3.0 mg, 6.3 μmol, 9.3%, 99.4% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 474.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.86 - 7.63 (m, 5H), 7.31 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.01 (s, 3H).

[2495] **예 256: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[(옥세탄-3-일메틸)아미노] 메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AHZ-2)의 합성**

[2496] 

[2497] MeOH(6 mL) 중 중간체**(AGT-2)**(20 mg, 1당량, 43 μmol) 및 1-(옥세탄-3-일)메탄아민**(AHZ-1)**(6 mg, 1.5당량, 65 μmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(4 mg, 2당량, 86 μmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 0℃에서 2 mL의 MeOH를 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 FA로 pH 6까지 산성화시킨 다음, *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 11% B 내지 25% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AHZ-2)**(3.2 mg, 6.0 μmol, 14%, 98.7% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 532.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (s, 1H), 8.31 - 8.19 (m, 2H), 8.06 - 7.99 (m, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 3H), 6.87 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.66 - 4.56 (m, 2H), 4.24 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.76 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.03 - 0.92 (m, 4H).

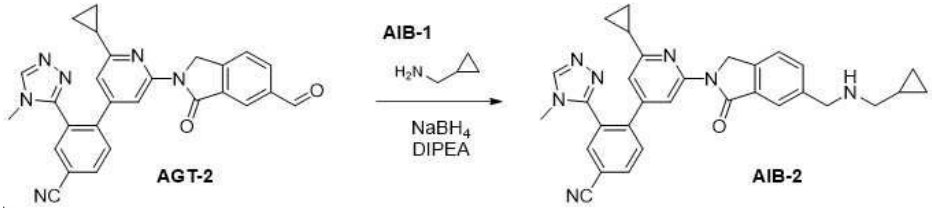
[2498] **예 257: 4-[2-(6-{[(시클로부틸메틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AIA-2)의 합성**

[2499] 

[2500] MeOH (5 mL) 중 1-시클로부틸메탄아민, HCl **(AIA-1)** (7 mg, 1.5 당량, 58 μmol) 및 DIPEA(6 mg, 1.2당량, 47 μmol)의 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 중간체**(AGT-2)**(18 mg, 1당량, 39 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(3 mg, 2당량, 78 μmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 0℃에서 2 mL의 MeOH를 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 14% B 내지 34% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AIA-2)**(6.3 mg, 12 μmol, 30%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*530.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (s, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 2H), 7.99 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64

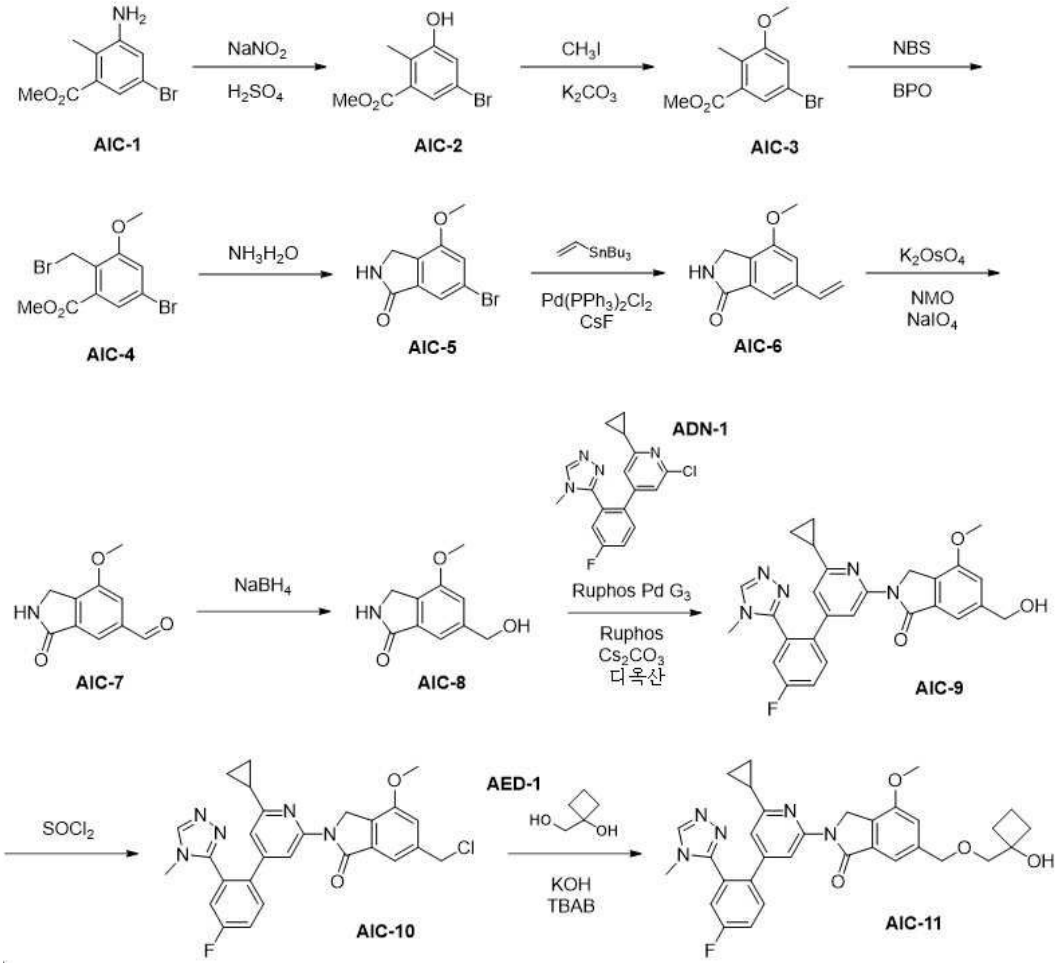
(d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.54 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.01 - 0.93 (m, 4H).

[2501] **예 258: 4-(2-시클로프로필-6-(6-(((시클로프로필메틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AIB-2)의 합성**

[2502] 

[2503] MeOH(8 mL) 중 중간체**(AGT-2)**(20 mg, 1당량, 43 μmol) 및 1-시클로프로필메탄아민**(AIB-1)**(4.6 mg, 1.5당량, 65 μmol)의 용액을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(3.3 mg, 2당량, 86 μmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 0℃에서 2 mL의 MeOH를 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(9/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 40% B 내지 47% B 8분; 파형 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AIB-2)**(0.9 mg, 1.7 μmol, 3.9%, 97.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 516.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.48 (s, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 6.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.46 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.06 - 0.96 (m, 5H), 0.53 - 0.49 (m, 2H), 0.16 - 0.12 (m, 2H).

[2504] **예 259: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-{[(1-하이드록시시클로부틸)메톡시]메틸}-4-메톡시-3H-이소인돌-1-온(AIC-11)의 합성**



[2505]

[2506] **단계 1: 메틸 5-브로모-3-하이드록시-2-메틸벤조에이트 (AIC-2)**

[2507] 메틸 3-아미노-5-브로모-2-메틸벤조에이트 **(AIC-1)** (10.0 g, 1 당량, 41.0 mmol) (농축 H_2SO_4(30 mL) 중) 의 교반 용액에 $NaNO_2$(3.39 g, 1.2당량, 49.2 mmol)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다($Na_2SO"_4$). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(8/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AIC-2)**(6.0 g, 23.7 mmol, 54%, 90% 순도)을 갈색-황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 245.0/247.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2508] **단계 2: 메틸 5-브로모-3-메톡시-2-메틸벤조에이트 (AIC-3)**

[2509] DMF (20 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AIC-2)** (6.00 g, 1 당량, 24.5 mmol) 및 K_2CO_3 (10.2 g, 3 당량, 73.4 mmol)의 교반 용액에 CH_3I(5.21 g, 1.5당량, 36.7 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(5/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AIC-3)**(5.0 g, 19.4 mmol, 73%, 92% 순도)을 연갈색 오일로서 수득하였다. *m/z* 259.0/261.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2510] **단계 3: 메틸 5-브로모-2-(브로모메틸)-3-메톡시벤조에이트 (AIC-4)**

[2511] CCl_4 (20 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AIC-3)** (5.00 g, 1 당량, 19.3 mmol) 및 NBS (3.78 g, 1.1 당량, 21.2 mmol)의 교반 용액에 BPO(495 mg, 0.1당량, 1.93 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석

하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 338.9/340.9 $(M+H)^+$ (ES+)

[2512] **단계 4: 6-브로모-4-메톡시-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (AIC-5)**

[2513] NH_3/MeOH (20 mL, 7 M) 중 상기 단계 3의 생성물**(AIC-4)** (5.00 g, 1 당량, 14.8 mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 242.0/244.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2514] **단계 5: 6-에테닐-4-메톡시-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (AIC-6)**

[2515] 디옥산 (30 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(AIC-5)** (6.50 g, 1 당량, 26.9 mmol) 및 트리부틸(에테닐)스탄난 (10.2 g, 1.2당량, 32.2 mmol)의 교반 용액에 CsF(12.2 g, 3당량, 80.6 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 질소 분위기 하에 실온에서 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(1.88 g, 0.1당량, 2.69 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(1/1)를 갖는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AIC-6)**(3.1 g, 16.4 mmol, 56%, 91% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 190.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2516] **단계 6: 7-메톡시-3-옥소-1,2-디하이드로이소인돌-5-카르브알데히드 (AIC-7)**

[2517] t-BuOH (20 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(AIC-6)** (3.00 g, 1 당량, 15.9 mmol) 및 구연산(3.96 g, 1.3당량, 20.6 mmol)의 교반 용액에 NMO(2.41 g, 1.3당량, 20.6 mmol) 및 $K_2OsO_4.2H_2O$(584 mg, 0.1당량, 1.59 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaIO_4$(4.75 g, 2당량, 31.7 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(1/1)를 갖는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AIC-7)**(1.8 g, 9.42 mmol, 53%, 95% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 192.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2518] **단계 7: 6-(하이드록시메틸)-4-메톡시-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (AIC-8)**

[2519] MeOH (20 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(AIC-7)** (1.8 g, 9.42 mmol, 1당량)의 교반 용액에 $NaBH_4$(1.07 g, 3당량, 28.2 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 0℃에서 10 mL의 MeOH를 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 30%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AIC-8)**(980 mg, 5.08 mmol, 51%, 95% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 194.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2520] **단계 8: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-(하이드록시메틸)-4-메톡시-3H-이소인돌-1-온 (AIC-9)**

[2521] 디옥산 (10 mL) 중 상기 단계 7의 생성물**(AIC-8)** (107 mg, 1.1 당량, 0.55 mmol), 중간체 **(ADN-1)** (165 mg, 1 당량, 0.50 mmol) 및 Cs_2CO_3 (327 mg, 2 당량, 1.00 mmol)의 교반 용액에 Ruphos(94 mg, 0.4당량, 0.20 mmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(84 mg, 0.2당량, 0.10 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제

화합물**(AIC-9)**(101 mg, 0.21 mmol, 41%, 90% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 486.2 $(M+H)^+$ (ES+).

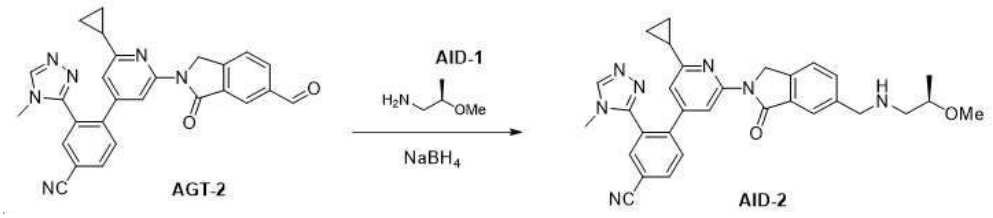
[2522] **단계 9: 6-(클로로메틸)-2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-4-메톡시-3H-이소인돌-1-온 (AIC-10)**

[2523] DCM (10 mL) 중 상기 단계 8의 생성물**(AIC-9)** (98 mg, 1 당량, 0.20 mmol)의 교반 용액에 $SOCl_2$(72 mg, 3당량, 0.61 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 0℃에서 2 mL의 MeOH를 첨가하여 반응물을 급냉시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AIC-10)**(76 mg, 0.15 mmol, 75%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 504.2/506.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2524] **단계 10: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-{[(1-하이드록시시클로부틸)메톡시]메틸}-4-메톡시-3H-이소인돌-1-온 (AIC-11)**

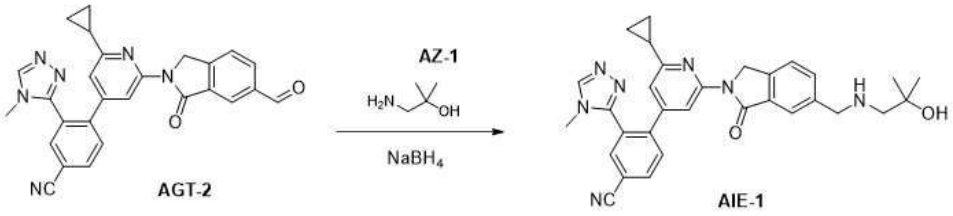
[2525] DCM (5 mL) 중 상기 단계 8의 생성물**(AIC-10)** (50 mg, 1 당량, 99 μmol) 및 1-(하이드록시메틸)시클로부탄-1-올**(AED-1)**(101 mg, 10당량, 0.99 mmol)의 교반 용액에 TBAB(16 mg, 0.5당량, 0.05 mmol) 및 수성 KOH(5 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 서서히 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19*250 mm, 10 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeOH--HPLC; 유속: 25 mL/분; 구배: 17분 동안 63% B 내지 65% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AIC-11)**(3.1 mg, 5.4 μmol, 5.4%, 98.2% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 570.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 6.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.42 (d, J = 5.6 Hz, 5H), 2.09 - 2.00 (m, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.53 - 1.43 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 4H).

[2526] **예 260: 4-{2-시클로프로필-6-[6-({[(2R)-2-메톡시프로필]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AID-2)의 합성**

[2527] 

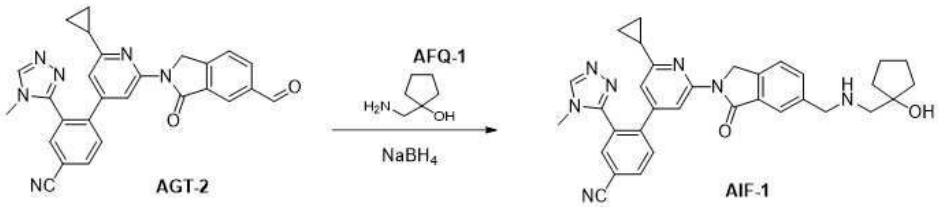
[2528] MeOH(5 mL) 중 중간체**(AGT-2)**(30 mg, 1당량, 65 μmol) 및 (2R)-2-메톡시프로판-1-아민**(AID-1)**(8.7 mg, 1.5당량, 98 μmol)의 용액을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(4.9 mg, 2당량, 0.13 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응물을 0℃에서 MeOH(2 mL)를 첨가하여 급냉시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 5% B 내지 35% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AID-2)**(14.7 mg, 28 μmol, 42%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 534.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 2H), 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 6.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.48 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 3.23 (d, J = 2.0 Hz, 3H) 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.13 - 1.06 (m, 3H), 1.00 - 0.95 (m, 4H).

[2529] **예 261: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[(2-하이드록시-2-메틸프로필)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AIE-1)의 합성**

[2530] 

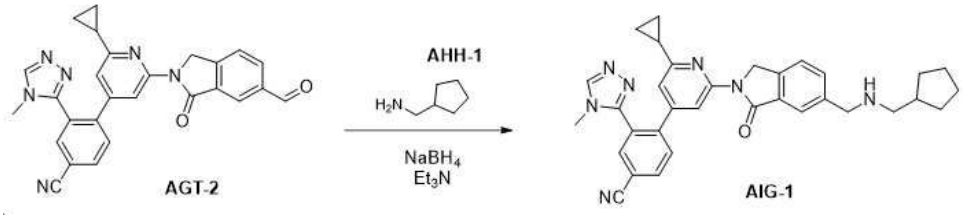
[2531] MeOH (5 mL) 중 중간체 **(AGT-2)** (30 mg, 1 당량, 0.06 mmol) 및 1-아미노-2-메틸프로판-2-올 **(AZ-1)** (5.81 mg, 1 당량, 0.06 mmol)의 교반 용액에 Et_3N(37 mg, 5당량, 0.33 mmol)을 질소 분위기 하에 60°C에서 2시간 동안 첨가하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(25 mg, 10당량, 0.65 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 19X250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$) 이동상 B: MeCN; 유속: 25 mL/분; 구배: 10분 동안 32 B 내지 42 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 9.12. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물 **(AIE-1)**(13.6 mg, 26 μmol, 39%, 98.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 534.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 8.06 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.94 -7.82 (m, 2H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.07-1.01 (m, 2H), 1.01-0.95 (m, 2H).

[2532] **예 262: 4-{2-시클로프로필-6-[6-({[(1-하이드록시시클로펜틸)메틸]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AIF-1)의 합성**

[2533] 

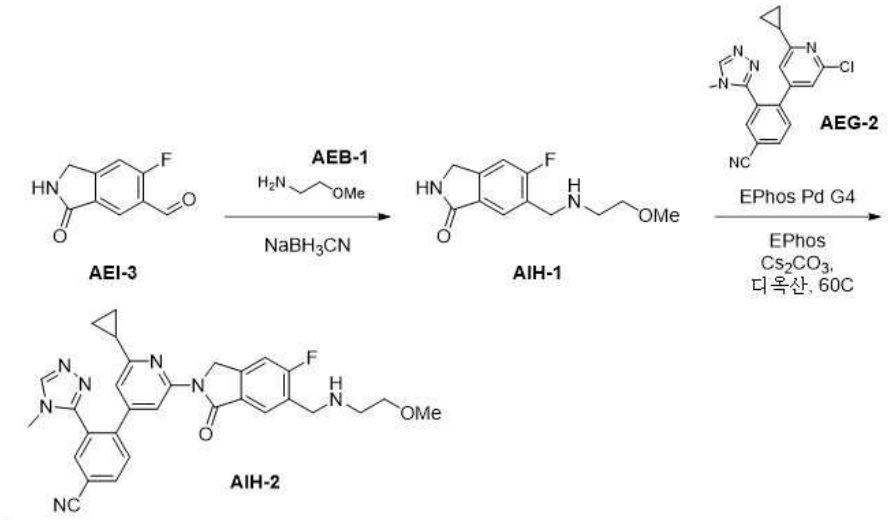
[2534] MeOH (6 mL) 중 중간체 **(AIG-1)** (30 mg, 1 당량, 65 μmol) 및 1-(아미노메틸)시클로펜탄-1-올 **(AFQ-1)** (11 mg, 1.5 당량, 98 μmol)의 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 질소 분위기 하에 0°C에서 $NaBH_4$(12.32 mg, 0.325 mmol, 5당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 16% B 내지 30% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 9.4)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AIF-1)**(9.1 mg, 16 μmol, 24%, 98.0% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*560.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 2H), 7.99 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.48 (s, 4H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.61 - 1.29 (m, 6H), 1.03 - 0.79 (m, 4H).

[2535] **예 263: 4-[2-(6-{[(시클로펜틸메틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AIG-1)의 합성**

[2536] 

[2537] MeOH(5 mL) 중 중간체**(AGT-2)**(30 mg, 1당량, 65 μmol) 및 1-시클로펜틸메탄아민**(AHH-1)**(6.5 mg, 1당량, 65 μmol)의 교반 용액에 Et_3N(33 mg, 5당량, 0.33 mmol)을 질소 분위기 하에 60°C에서 2시간 동안 첨가하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(25 mg, 10당량, 0.65 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 19X250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$) 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 48 B 내지 58 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 8.6. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물 **(AIG-1)**(13.5 mg, 25 μmol, 38%, 99.7% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 544.4 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.15 - 8.03 (m, 3H), 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.54 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.67 - 1.49 (m, 4H), 1.22 - 1.13 (m, 2H), 1.09 - 0.92 (m, 4H).

[2538] **예 264: 4-(2-시클로프로필-6-(5-플루오로-6-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AIH-2)의 합성**



[2539]

[2540] **단계 1: 5-플루오로-6-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (AIH-1)**

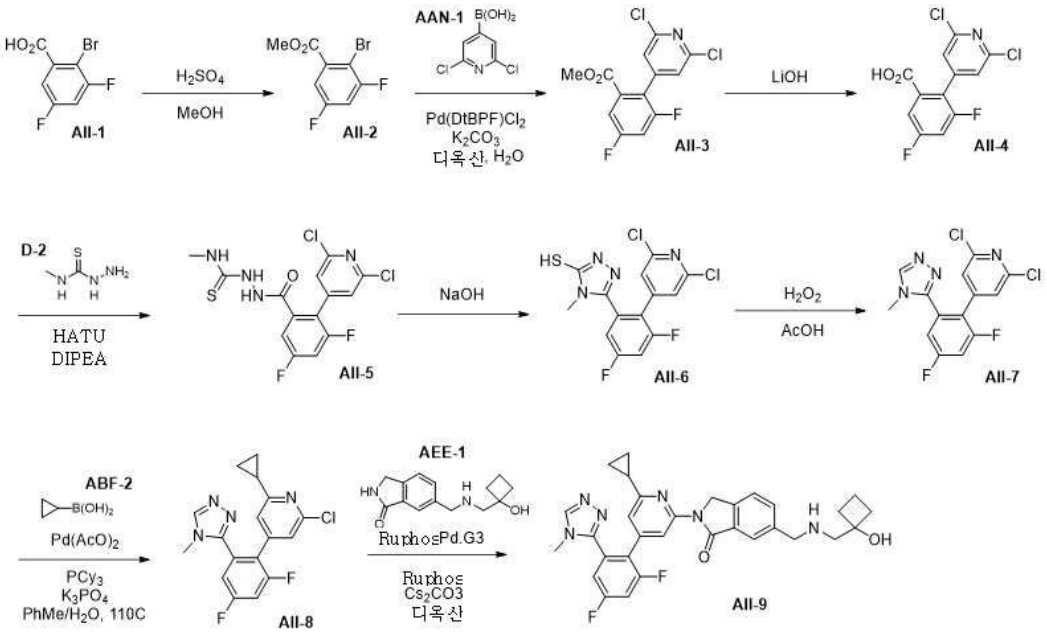
[2541] MeOH (10 mL) 중 중간체 **(AEI-3)** (200 mg, 1.12 mmol, 1당량) 및 2-메톡시에탄-1-아민**(AEB-1)**(101 mg, 1.2당량, 1.34 mmol)의 용액에 AcOH(134 mg, 2당량, 2.23 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, $NaBH_3CN$(140 mg, 2당량, 2.23 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AIH-1)**(200 mg, 0.84 mmol, 63%, 95% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 239.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2542] **단계 2:**

4-(2-시클로프로필-6-(5-플루오로-6-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AIH-2)

[2543] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 중간체 **(AEG-2)** (59 mg, 1 당량, 0.18 mmol), 상기 단계 1의 생성물**(AIH-1)**(50 mg, 1.2 당량, 0.21 mmol) 및 Cs_2CO_3(171 mg, 3당량, 0.53 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물에 Ephos(9.4 mg, 0.1당량, 18 μmol) 및 Ephos Pd G4(16 mg, 0.1당량, 18 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.1% NH4HCO3+0.1%NH3.H2O), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 37% B 내지 47% B, 47% B; 파장: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AIH-2)**(3.1 mg, 5.8 μmol, 3.2%, 96.1% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*538.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (s, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 2H), 7.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 2H), 7.53 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.67 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 4H).

[2544] **예 265: 2-{6-시클로프로필-4-[2,4-디플루오로-6-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온(AII-9)의 합성**



[2545]

[2546] **단계 1: 메틸 2-브로모-3,5-디플루오로벤조에이트 (AII-2)**

[2547] MeOH (30 mL) 중 2-브로모-3,5-디플루오로벤조산 **(AII-1)** (2.00 g, 1 당량, 8.44 mmol)의 교반 혼합물에 농축 H_2SO_4(10 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 그런 다음, 0°C에서 50 mL의 얼음물을 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 잔류물을 포화 수성 $NaHCO_3$으로 pH 7까지 염기화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(5/1)를 갖는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물 **(AII-2)**(1.1 g, 4.4 mmol, 52%, 90% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 250.9/252.9 $(M+H)^+$ (ES+)

[2548] **단계 2: 메틸 2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-3,5-디플루오로벤조에이트 (AII-3)**

[2549] 디옥산 (20 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AII-2)** (600 mg, 1 당량, 2.39 mmol), 2,6-디클로로피리딘-4-일보론산 **(AAN-1)** (550 mg, 1.2 당량, 2.87 mmol) 및 K_2CO_3 (991 mg, 7.17 mmol, 3당량)의 교반 혼합물에

$Pd(DtBPF)Cl_2$(156 mg, 0.1당량, 0.24 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% ACN 최대 80%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물 **(AII-3)**(300 mg, 0.95 mmol, 39%, 92% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 318.0/320.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2550] **단계 3: 2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-3,5-디플루오로벤조산 (AII-4)**

[2551] THF (10 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AII-3)** (990 mg, 1 당량, 3.11 mmol)의 교반 혼합물에 LiOH(2.98 g, 40당량, 124 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 잔류물을 농축 HCl로 pH 4로 산성화시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 304.0/306.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2552] **단계 4: 2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-3,5-디플루오로-N-[(메틸카르바모티오일)아미노]벤즈아미드 (AII-5)**

[2553] DMF (20 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AII-4)** (573 mg, 1 당량, 1.88 mmol) 및 1-아미노-3-메틸티오우레아 **(D-2)** (238 mg, 2.26 mmol, 1.2당량)의 교반 혼합물에 DIPEA(731 mg, 3당량, 5.65 mmol) 및 T_3P(899 mg, 1.5당량, 2.83 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 대기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 60%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물 **(AII-5)**(500 mg, 1.28 mmol, 68%, 90% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 391.0/393.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2554] **단계 5: 5-[2-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-3,5-디플루오로페닐]-4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-티올 (AII-6)**

[2555] 수성 NaOH(10 mL, 1 M) 중 상기 단계 4의 생성물**(AII-5)** (490 mg, 1 당량, 1.25 mmol)의 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 잔류물을 농축 HCl로 pH 4로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 65%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물 **(AII-6)**(230 mg, 0.62 mmol, 49%, 92% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 373.0/375.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2556] **단계 6: 2,6-디클로로-4-[2,4-디플루오로-6-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘 (AII-7)**

[2557] DCM (20 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(AII-6)** (275 mg, 1 당량, 0.74 mmol) 및 AcOH (89 mg, 2 당량, 1.47 mmol)의 교반 혼합물에 H_2O_2(66 mg, 30% Wt, 5당량, 3.69 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 포화 수성 $NaHCO_3$으로 pH 8로 염기화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% ACN 최대 50%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물 **(AII-7)**(173 mg, 0.51 mmol, 69%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 341.0/343.0 $(M+H)^+$ (ES+)

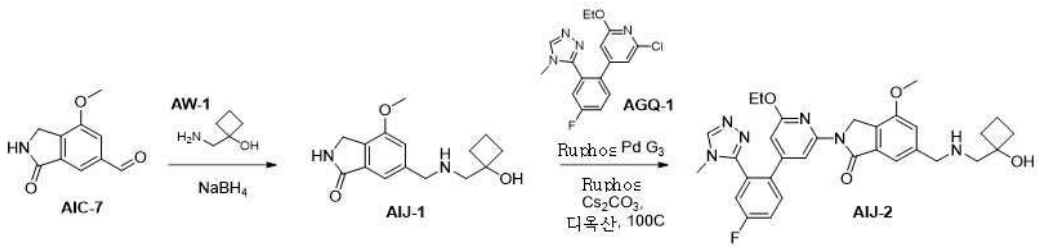
[2558] **단계 7: 2-클로로-6-시클로프로필-4-[2,4-디플루오로-6-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘 (AII-8)**

[2559] 디옥산(10 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(AII-7)**(168 mg, 1당량, 0.49 mmol), 시클로프로필 보론산**(ABF-2)**(63 mg, 1.5당량, 0.74 mmol)의 교반 혼합물에 KOAc(97 mg, 2당량, 0.98 mmol) 및 PCy3(14 mg, 0.1당량, 49 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 질소 분위기 하에 실온에서 $Pd(OAc)_2$(11 mg, 0.1당량, 49 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물 **(AII-8)**(130 mg, 0.38 mmol, 76%, 91% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 347.1/349.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2560] **단계 8: 2-{6-시클로프로필-4-[2,4-디플루오로-6-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온 (AII-9)**

[2561] 디옥산 (10 mL) 중 상기 단계 7의 생성물**(AII-8)** (107 mg, 1.2 당량, 0.31 mmol), 중간체 **(AEE-1)** (60 mg, 1 당량, 0.26 mmol) 및 Cs_2CO_3 (252 mg, 3 당량, 0.77 mmol) 교반 혼합물에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(43 mg, 0.2당량, 52 μmol) 및 RuPhos(48 mg, 0.4당량, 0.10 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(6/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 30% B 내지 55% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 9)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AII-9)**(19.6 mg, 35 μmol, 14%, 99.1% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*557.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.04-1.87 (m, 5H), 1.60 (t, J = 13.1, 6.6, 3.4 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 11.1, 8.9 Hz, 1H), 1.00-0.93 (m, 4H).

[2562] **예 266: 2-{6-에톡시-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노} 메틸)-4-메톡시-3H-이소인돌-1-온(AIJ-2)의 합성**

[2563] 

[2564] **단계 1: 6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-4-메톡시-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (AIJ-1)**

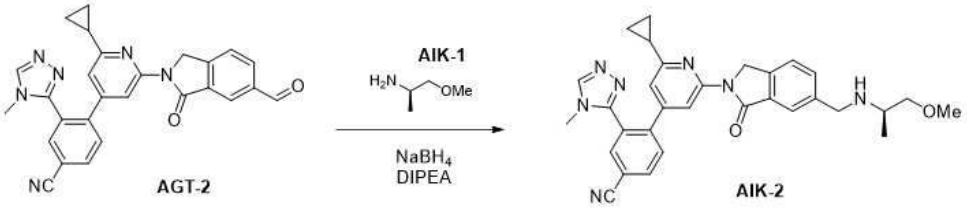
[2565] MeOH (10 mL) 중 7-메톡시-3-옥소-1,2-디하이드로이소인돌-5-카르브알데히드 **(AIC-7)** (180 mg, 1 당량, 0.94 mmol) 및 1-(아미노메틸)시클로부탄-1-올**(AW-1)**(114 mg, 1.2당량, 1.13 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(71 mg, 2당량, 1.88 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AIJ-1)**(150 mg, 0.54 mmol, 58%, 92% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 277.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[2566] **단계 2: 2-{6-에톡시-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-4-메톡시-3H-이소인돌-1-온 (AIJ-2)**

[2567] 디옥산(10 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AIJ-1)**(50 mg, 1당량, 0.18 mmol), 중간체**(AGQ-1)**(72 mg, 1.2당량,

0.22 mmol) 및 Cs_2CO_3(177 mg, 3당량, 0.54 mmol)의 교반 혼합물에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(30 mg, 0.2당량, 36 μmol) 및 RuPhos(34 mg, 0.4당량, 72 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 42% B 내지 52% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.2)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AIJ-2)**(20.6 mg, 36 μmol, 20%, 99.7% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*573.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.40 (d, J = 25.0 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.69 (s, 2H), 2.07-1.90 (m, 4H), 1.62 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.46-1.39 (m, 1H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

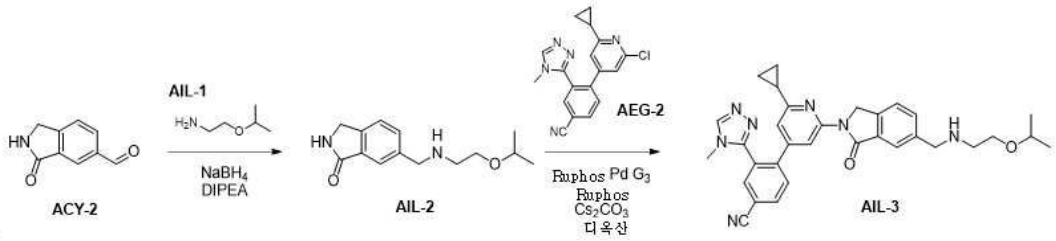
[2568] **예 267: 4-{2-시클로프로필-6-[6-({[(2R)-1-메톡시프로판-2-일]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)(AIK-2)의 합성**



[2569]

[2570] MeOH (10 mL) 중 중간체 **(AGT-2)** (30 mg, 1 당량, 65 μmol)의 용액을 질소 분위기 하에 60℃에서 (2R)-1-메톡시프로판-2-아민**(AIK-1)**(7 mg, 1.2당량, 78 μmol)으로 1시간 동안 처리하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(7 mg, 3당량, 0.20 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 37% B 내지 47% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.25)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AIK-2)**(3.4 mg, 6.4 μmol, 9.6%, 98.3% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 534.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (s, 1H), 8.21 (d, J = 4.2, 1.8 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.91-7.84 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.21-3.17 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.9, 1.8 Hz, 7H).

[2571] **예 268: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[(2-이소프로폭시에틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AIL-3)의 합성**



[2572]

[2573] **단계 1: 6-{[(2-이소프로폭시에틸)아미노]메틸}-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (AIL-2)**

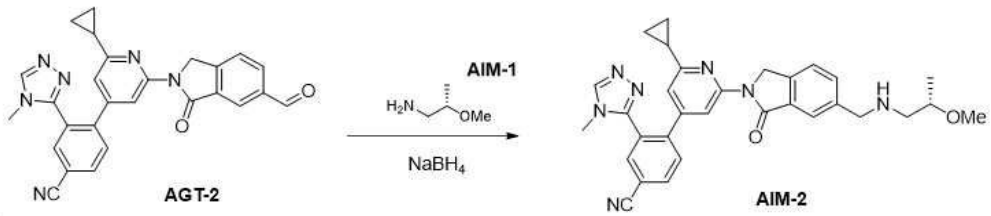
[2574] MeOH (4 mL) 중 중간체 **(ACY-2)** (60 mg, 1 당량, 0.37 mmol) 및 2-이소프로폭시에탄아민**(AIL-1)**(46 mg, 1.2당량, 0.45 mmol)의 용액을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(28 mg, 2당량, 0.74 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AIL-2)**(40 mg, 0.16 mmol, 43%, 95% 순도)을 백색

고형분으로서 수득하였다. m/z 248.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2575] **단계 2: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[(2-이소프로폭시에틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AIL-3)**

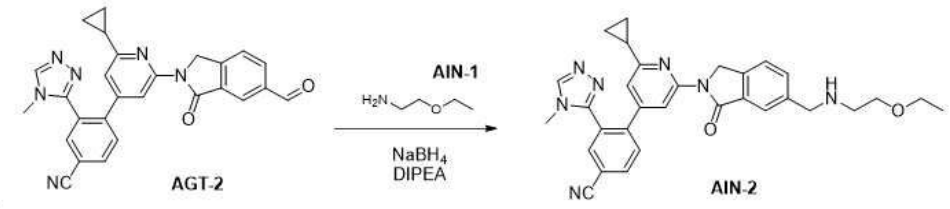
[2576] 디옥산(10 mL) 중 중간체**(AEG-2)**(50 mg, 1당량, 0.15 mmol), 상기 단계 1의 생성물**(AIL-2)**(44 mg, 1.2당량, 0.18 mmol) 및 Cs_2CO_3(34 mg, 3당량, 0.45 mmol)의 교반 혼합물에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(23 mg, 0.2당량, 30 μmol) 및 RuPhos(28 mg, 0.4당량, 60 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 12분 동안 37% B 내지 44% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 10.75)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AIL-3)**(15.8 mg, 29 μmol, 19%, 99.4% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*548.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (s, 1H), 8.21 (d, J = 3.5, 1.8 Hz,2H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (s,2H), 6.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.56-3.41 (m, 6H), 2.61 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.05 (m,1H), 1.08 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 4H).

[2577] **예 269: 4-{2-시클로프로필-6-[6-({[(2S)-2-메톡시프로필]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AIN-2)의 합성**

[2578] 

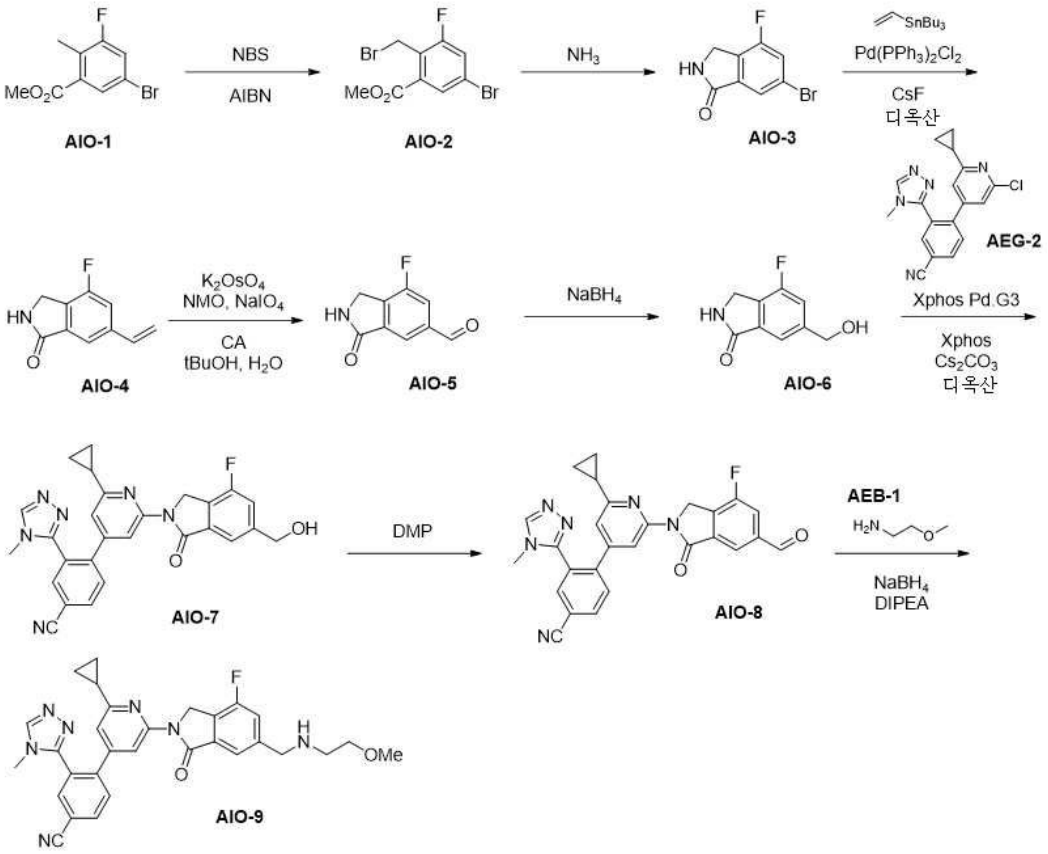
[2579] MeOH(5 mL) 중 중간체**(AGT-2)**(30 mg, 1당량, 65 μmol) 및 (2S)-2-메톡시프로판-1-아민**(AIM-1)**(9 mg, 1.5당량, 98 μmol)의 용액을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(5 mg, 2당량, 0.13 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시킨 다음, *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 10% B 내지 32% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AIM-2)**(14.2 mg, 26 μmol, 41%, 99.5% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*534.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.28 - 8.17 (m, 2H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.93 - 7.81 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.93 - 6.82 (m, 1H), 5.09 - 4.93 (m, 2H), 3.84 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 3.4 Hz, 3H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 3.25 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.55 - 2.52 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.12 - 1.04 (m, 3H), 1.05 - 0.84 (m, 4H).

[2580] **예 270: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[(2-에톡시에틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AIN-2)의 합성**

[2581] 

[2582] MeOH(8 mL) 중 중간체**(AGT-2)**(30 mg, 1당량, 65 μmol), DIPEA(25 mg, 3당량, 0.20 mmol), 및 2-에톡시에탄-1-아민**(AIN-1)**(7 mg, 1.2당량, 78 μmol)의 용액을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 0℃에서 MeOH(2 mL)를 첨가하여 반응물을 급냉시키고 *진공*에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 18% B 내지 30% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 10.07)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AIN-2)**(9.4 mg, 18 μmol, 26%, 97.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*534.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 8.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.80 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 6.91 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.56 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 7.0 Hz, 5H), 2.76 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.06 - 1.01 (m, 2H), 1.01 - 0.95 (m, 2H).

[2583] **예 271: 4-[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AIO-9)의 합성**



[2584]

[2585] **단계 1: 메틸 5-브로모-2-(브로모메틸)-3-플루오로벤조에이트 (AIO-2)**

[2586] 벤조트리플루오라이드(20 mL) 중 메틸 5-브로모-3-플루오로-2-메틸벤조에이트 **(AIO-1)** (1.50 g, 1 당량, 6.07 mmol) 및 NBS (1.30 g, 1.2 당량, 7.29 mmol)의 교반 용액에 AIBN(299 mg, 0.3당량, 1.82 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(AIO-2)**(1.7 g, 5.21 mmol, 86%, 83% 순도)을 갈색-황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 326.9/328.9 $(M+H)^+$ (ES+)

[2587] **단계 2: 6-브로모-4-플루오로-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (AIO-3)**

[2588] NH_3/MeOH (30 mL, 7 M) 중 상기 단계 1의 생성물**(AIO-2)** (1.70 g, 1 당량, 5.22 mmol)의 교반 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(3/1)가 포함된 분

취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AIO-3)**(1.1 g, 3.34 mmol, 92%, 92% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 330.0/332.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2589] **단계 3: 6-에테닐-4-플루오로-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (AIO-4)**

[2590] 디옥산 (35 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AIO-3)** (1.10 g, 1 당량, 4.78 mmol), 트리부틸(에테닐)스탄난(1.82 g, 1.2당량, 5.74 mmol), 및 CsF(2.18 g, 3당량, 14.3 mmol)의 교반 용액에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(336 mg, 0.1당량, 0.48 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(3/1)로 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AIO-4)**(629 mg, 3.55 mmol, 74%, 90% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 178.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2591] **단계 4: 7-플루오로-3-옥소-1,2-디하이드로이소인돌-5-카르브알데히드 (AIO-5)**

[2592] t-BuOH (20 mL) 및 물 (20 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AIO-4)** (629 mg, 1 당량, 3.53 mmol) 및 CA (887 mg, 1.3 당량, 4.61 mmol), NMO (541 mg, 1.3 당량, 4.61 mmol), $K_2OsO_4.2H_2O$ (131 mg, 0.1 당량, 0.36 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaIO_4$(1.52 g, 2당량, 7.10 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(3/1)로 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AIO-5)**(314 mg, 1.75 mmol, 49%, 92% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 180.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2593] **단계 5: 4-플루오로-6-(하이드록시메틸)-2, 3-디하이드로이소인돌-1-온 (AIO-6)**

[2594] MeOH (20 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(AIO-5)** (314 mg, 1 당량, 1.75 mmol)의 교반 용액에 $NaBH_4$(333 mg, 5당량, 8.78 mmol)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(20/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AIO-6)**(173 mg, 0.96 mmol, 55%, 95% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 182.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2595] **단계 6: 4-{2-시클로프로필-6-[4-플루오로-6-(하이드록시메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AIO-7)**

[2596] 디옥산(10 mL) 중 중간체**(AEG-2)**(200 mg, 1당량, 0.60 mmol), 상기 단계 5의 생성물**(AIO-6)**(108 mg, 1당량, 0.60 mmol) 및 Cs_2CO_3(582 mg, 3당량, 1.79 mmol)의 교반 용액에 X-Phos(114 mg, 0.4당량, 0.24 mmol) 및 XPhos Pd G3(101 mg, 0.2당량, 0.12 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AIO-7)**(200 mg, 0.42 mmol, 70%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 481.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[2597] **단계 7: 4-[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-포르밀-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AIO-8)**

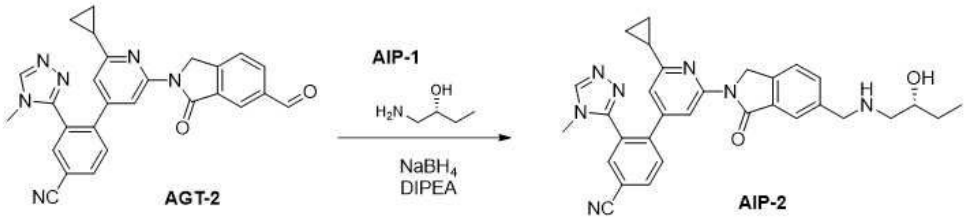
[2598] DCM (10 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(AIO-7)** (35 mg, 1 당량, 73 μmol) 및 DMP (46 mg, 1.5 당량, 0.11 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 DCM(3 x 5 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물은 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 479.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[2599] **단계 8: 4-[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AIO-9)**

[2600] MeOH (5 mL) 중 상기 단계 7의 생성물**(AIO-8)** (35 mg, 1 당량, 73 μmol) 및 2-메톡시에탄-1-아민**(AEB-1)**(10 mg, 1.8당량, 0.13 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(38 mg, 4당량, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소

분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(14 mg, 5당량, 0.37 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 30*100 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 25분 동안 32% B 내지 62% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 역상 플래시로 정제하여 표제 화합물 **(AIO-9)**(14.8 mg, 28 μmol, 37%, 99.7% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 538.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.17 - 7.89 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 6.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.59 - 3.44 (m, 5H), 3.35 (s, 3H), 2.77 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.10 - 0.96 (m, 4H).

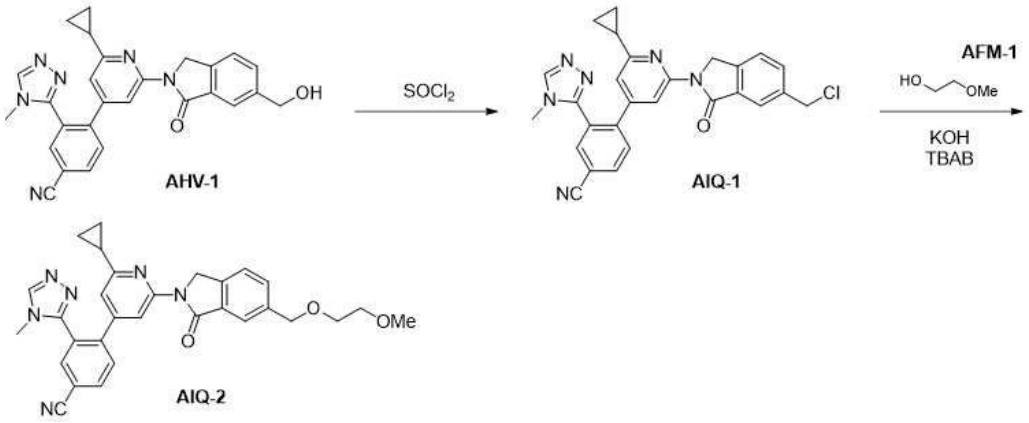
[2601] **예 272: 4-{2-시클로프로필-6-[6-({[(2R)-2-하이드록시부틸]아미노} 메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AIP-2)의 합성**



[2602]

[2603] MeOH(8 mL) 중 중간체**(AGT-2)**(30 mg, 1당량, 65 μmol), (2R)-1-아미노부탄-2-올**(AIP-1)**(7 mg, 1.2당량, 78 μmol) 및 DIPEA(25 mg, 3당량, 0.20 mmol)의 용액을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 35% B 내지 52% B; 파형 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AIP-2)**(11.6 mg, 22 μmol, 33%, 98.4% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 534.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 8.05 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.03 - 3.88 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.74 - 2.68 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.59 - 1.37 (m, 2H), 1.10 - 0.88 (m, 7H).

[2604] **예 273: 4-(2-시클로프로필-6-(6-((2-메톡시에톡시)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AIQ-2)의 합성**



[2605]

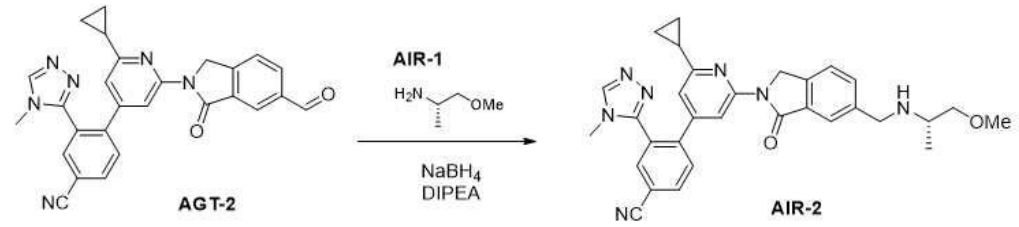
[2606] **단계 1: 4-(2-(6-(클로로메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AIQ-1)**

[2607] 0℃에서 DCM (5 mL) 중 화합물 **(AHV-1)** (60 mg, 1 당량, 0.13 mmol)의 교반 용액에 $SOCl_2$(46 mg, 3당량, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물 **(AIQ-1)**(58 mg, 0.12 mmol, 93%, 92% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 481.1/483.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2608] **단계 2: 4-(2-시클로프로필-6-(6-((2-메톡시에톡시)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AIQ-2)**

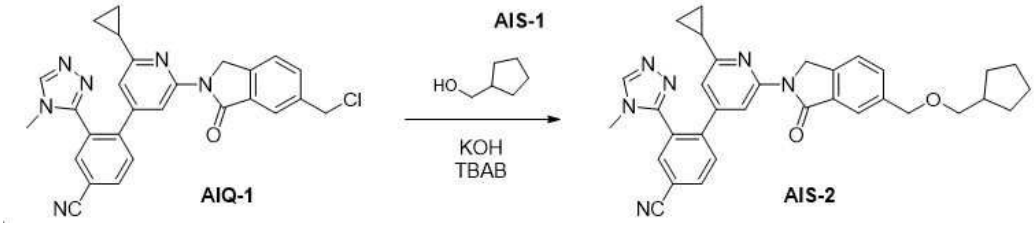
[2609] DCM (2 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AIQ-1)** (50 mg, 1 당량, 0.10 mmol), 2-메톡시에탄올**(AFM-1)**(40 mg, 5당량, 0.52 mmol) 및 TBAB(16.76 mg, 52 μmol, 0.5당량)의 교반 용액에 수성 KOH(2 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 45% B 내지 54% B; 파형 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AIQ-2)**(9.2 mg, 18 μmol, 17%, 99.4% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 521.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.07 - 1.01 (m, 2H), 1.01 - 0.94 (m, 2H).

[2610] **예 274: (S)-4-(2-시클로프로필-6-(6-(((1-메톡시프로판-2-일)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AIR-2)의 합성**

[2611] 

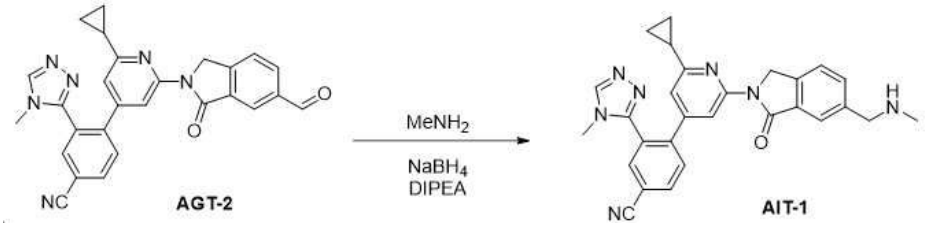
[2612] MeOH (10 mL) 중 중간체 **(AGT-2)** (30 mg, 1 당량, 65 μmol)의 교반 혼합물에 (2S)-1-메톡시프로판-2-아민 **(AIR-1)** (9 mg, 1.5 당량, 98 μmol을 60℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(5 mg, 2당량, 0.13 μmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 45% B 내지 58% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.17)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AIR-2)**(11.9 mg, 22 μmol, 34%, 99.7% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*534.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (s, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 2H), 7.99 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 6.88 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.23 (s, 4H), 3.22 - 3.16 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.06 - 0.89 (m, 7H).

[2613] **예 275: 4-(2-{6-[(시클로펜틸메톡시)메틸]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AIS-2)의 합성**

[2614] 

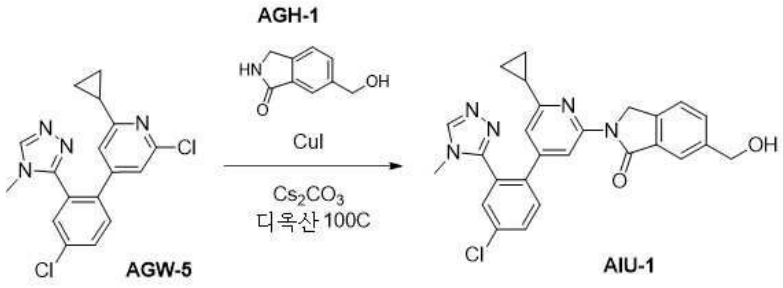
[2615] DCM(4 mL) 중 중간체**(AIQ-1)**(40 mg, 1당량, 83 μmol) 및 시클로펜탄메탄올**(AIT-1)**(83 mg, 10당량, 0.83 mmol)의 교반 혼합물에 TBAB(2.68 mg, 8 μmol, 0.1당량)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 수성 KOH(4 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 65% B 내지 75% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 7.98)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AIS-2)**(2.1 mg, 3.9 μmol, 4.6%, 99.4% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*545.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (s, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 2H), 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 3H), 6.87 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.33 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.76 - 1.61 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 4H), 1.26 - 1.17 (m, 2H), 1.03 - 0.91 (m, 4H).

[2616] **예 276: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[(메틸아미노)메틸]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AIT-1)의 합성**

[2617] 

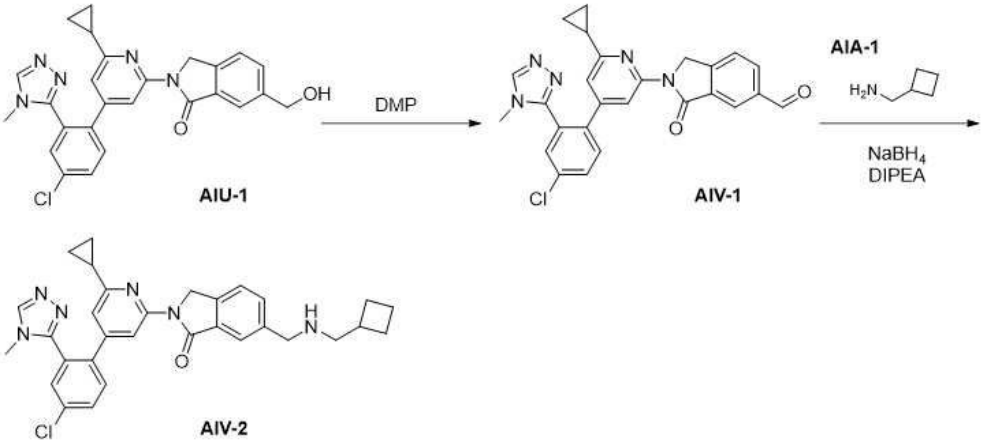
[2618] MeOH(3 mL) 중 메틸아민(3.1 mg, 1.5당량, 98 μmol) 및 DIPEA(10 mg, 1.2당량, 78 μmol)의 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 중간체**(AGT-2)**(30 mg, 1당량, 65 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(5 mg, 2당량, 0.13 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 40% B 내지 50% B; 파형 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AIT-1)**(3.7 mg, 7.8 μmol, 12%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 476.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (s, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 2H), 7.99 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 6.87 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 0.97 (d, J = 5.9 Hz, 4H).

[2619] **예 277: 2-(4-(4-클로로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-시클로프로필피리딘-2-일)-6-(하이드록시메틸)이소인돌린-1-온(AIU-1)의 합성**

[2620] 

[2621] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 1,4-디옥산 (15 ml) 중 중간체 **(AGW-5)** (100 mg, 1 당량, 0.29 mmol), 중간체 **(AGH-1)** (57 mg, 1.2 당량, 0.35 mmol) 및 Cs_2CO_3 (283 mg, 3 당량, 0.87 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 교반된 용액에 CuI(11 mg, 0.2당량, 58 μmol) 및 (1S,2S)-1-N,2-N-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(16 mg, 0.4당량, 0.12 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 28% B 내지 38% B; 파장 길이: 254 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AIU-1)**(7.4 mg, 16 μmol, 5.4%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*472.0/474.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.75 - 7.60 (m, 4H), 6.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.40 - 5.35 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.61 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H) 2.06 - 1.99 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 4H).

[2622] **예 278: 2-(4-(4-클로로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-시클로프로필피리딘-2-일)-6-(((시클로부틸메틸)아미노)메틸)이소인돌린-1-온(AIV-2)의 합성**

[2623] 

[2624] **단계 1: 2-(4-(4-클로로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-시클로프로필피리딘-2-일)-3-옥소이소인돌린-5-카르브알데히드 (AIV-1)**

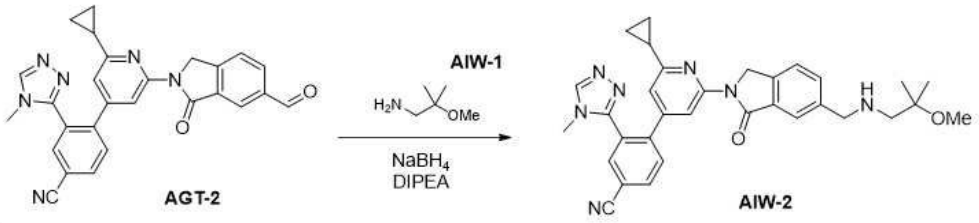
[2625] DCM (5 mL) 중 화합물 **(AIU-1)** (100 mg, 1 당량, 0.21 mmol)의 교반 용액에 DMP(179 mg, 2당량, 0.42 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 DCM(3 x 5 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물은 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 470.1/472.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2626] **단계 2: 2-(4-(4-클로로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-시클로프로필피리딘-2-일)-6-(((시클로부틸메틸)아미노)메틸)이소인돌린-1-온 (AIV-2)**

[2627] DCM (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AIV-1)** (50 mg, 1 당량, 0.11 mmol) 및 1-시클로부틸메탄아민**(AIA-1)**(14 mg, 1.5당량, 0.16 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(17 mg, 1.2당량, 0.13 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된

혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(8 mg, 2당량, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH F-페닐 OBD 컬럼, 19*250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 25 mL/분; 구배: 9분 동안 70% B 내지 85% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.3)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AIV-2)**(6.8 mg, 13 μmol, 12%, 98.0% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 539.2/541.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.47 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 6.85 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.62 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.60 - 2.47 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 2H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.99 - 0.93 (m, 2H).

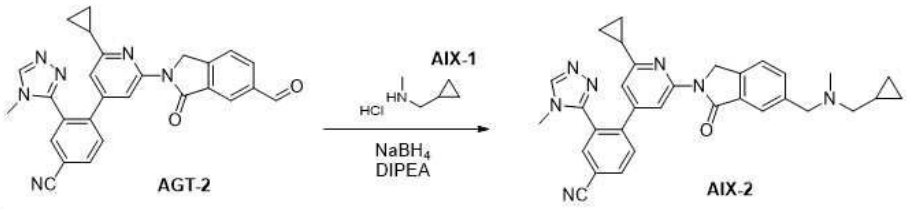
[2628] **예 279: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[(2-메톡시-2-메틸프로필)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AIW-2)의 합성**



[2629]

[2630] MeOH (8 mL) 중 2-메톡시-2-메틸프로판-1-아민 **(AIW-1)** (8 mg, 1.2 당량, 78 μmol) 및 DIPEA (34 mg, 4 당량, 0.26 mmol)의 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 중간체**(AGT-2)**(30 mg, 1당량, 65 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 추가로 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 42% B 내지 52% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.58)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AIW-2)**(13.7 mg, 25 μmol, 38%, 99.1% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 549.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 3H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.50 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.15 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.56 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.18 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 1.04 - 0.97 (m, 4H).

[2631] **예 280: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[(시클로프로필메틸)(메틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AIX-2)의 합성**

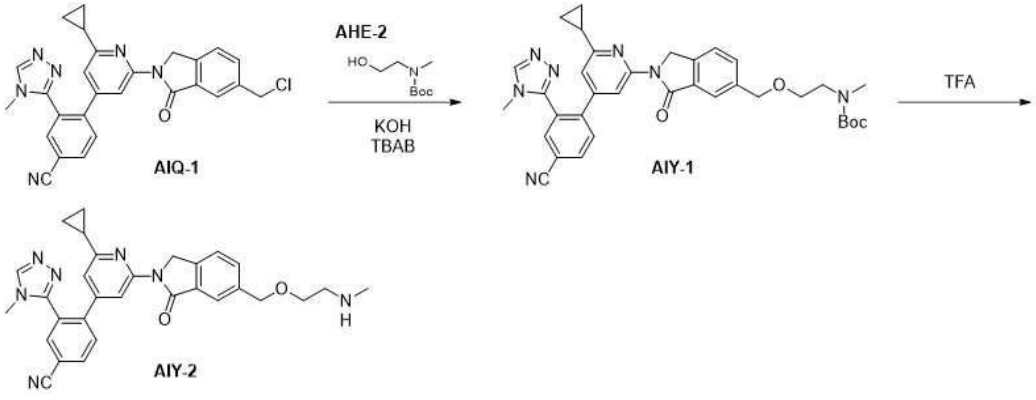


[2632]

[2633] MeOH(8 mL) 중 1-시클로프로필-N-메틸메탄아민, HCl **(AIX-1)** (7 mg, 1.2 당량, 78 μmol) 및 DIPEA (34 mg, 4 당량, 0.26 μmol)의 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 중간체**(AGT-2)**(30 mg, 1당량, 65 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD 컬럼 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN;

유속: 60 mL/분; 구배: 7분 동안 32% B 내지 62% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 8.65)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AIX-2)**(3.4 mg, 6.4 μmol, 9.4%, 95.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 530.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 8.05 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.50 (s, 4H), 2.37 - 2.26 (m, 5H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.06 - 1.02 (m, 2H), 1.01 - 0.96 (m, 2H), 0.58 - 0.51 (m, 2H), 0.15 - 0.09 (m, 2H).

[2634] **예 281: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[2-(메틸아미노)에톡시]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AIY-2)의 합성**



[2635]

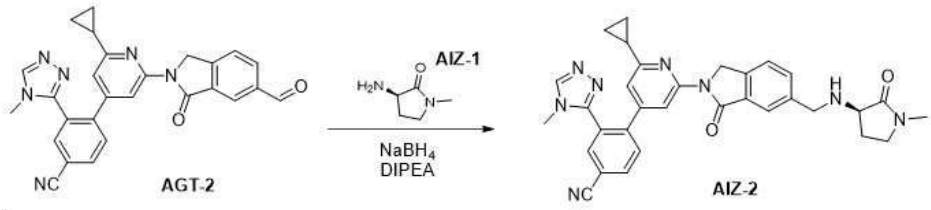
[2636] **단계 1:삼차-부틸 N-{2-[(2-{4-[4-시아노-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-시클로프로필피리딘-2-일}-3-옥소-1H-이소인돌-5-일)메톡시]에틸}-N-메틸카바메이트 (AIY-1)**

[2637] DCM(3 mL) 중 중간체**(AIQ-1)**(50 mg, 1당량, 0.10 mmol), 삼차-부틸 N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸카르바메이트**(AHE-2)**(18 mg, 1당량, 0.10 mmol) 및 TBAB(17 mg, 0.5당량, 52 μmol)의 교반 용액에 수성 KOH(3 mL, 20% wt)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 표제 화합물 **(AIY-1)**(40 mg, 64 μmol, 62%, 95% 순도)을 갈색-황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 620.3 $(M+H)^+$ (ES+)

[2638] **단계 2: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[2-(메틸아미노)에톡시]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AIY-2)**

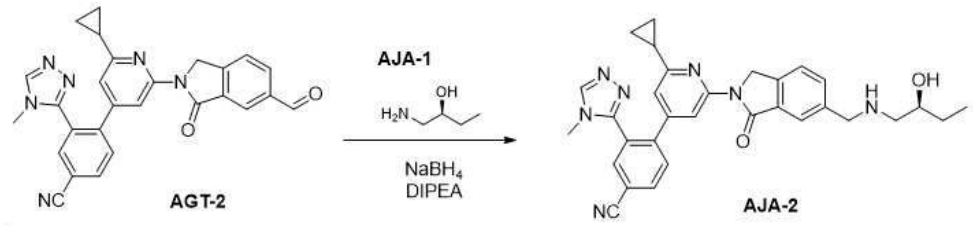
[2639] DCM (6 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AIY-1)** (40 mg, 1 당량, 65 μmol)의 교반 용액에 TFA(2 mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 45% B 내지 54% B; 파형 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AIY-2)**(6.9 mg, 13 μmol, 20%, 98.3% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 520.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 2H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.66 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.08 - 0.95 (m, 4H).

[2640] **예 282: 4-{2-시클로프로필-6-[6-({[(3R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AIZ-2)의 합성**

[2641] 

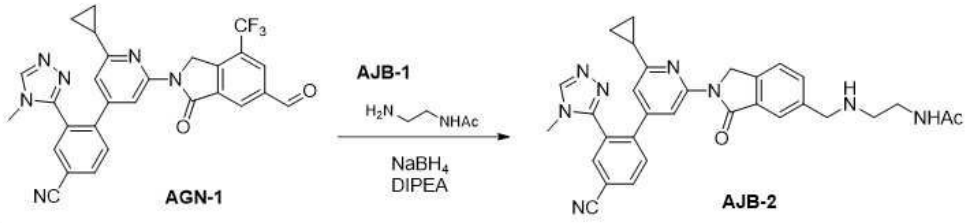
[2642] MeOH (8 mL) 중 중간체 **(AGT-2)** (30 mg, 1 당량, 65 μmol) 및 (3R)-3-아미노-1-메틸피롤리딘-2-온 **(AIZ-1)** (10 mg, 1.2 당량, 78 μmol)의 교반 용액에 DIPEA(34 mg, 4당량, 0.26 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 34% B 내지 53% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 7.89)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AIZ-2)**(10.7 mg, 19 μmol, 29%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 559.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.55 (s, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 2H), 7.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 2H), 7.64 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.29 - 3.18 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.00 - 0.94 (m, 4H).

[2643] **예 283: (S)-4-(2-시클로프로필-6-(6-(((2-하이드록시부틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AJA-2)의 합성**

[2644] 

[2645] MeOH(8 mL) 중 중간체 **(AGT-2)**(30 mg, 1당량, 65 μmol) 및 (2S)-1-아미노부탄-2-올**(AJA-1)**(7 mg, 1.2당량, 78 μmol)의 교반 용액에 DIPEA(25 mg, 3당량, 0.20 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 35% B 내지 45% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.2)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AJA-2)**(6.7 mg, 13 μmol, 19%, 98.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 534.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.55 - 8.47 (m, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 2H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.49 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.54 - 1.38 (m, 2H), 1.06 - 0.92 (m, 7H).

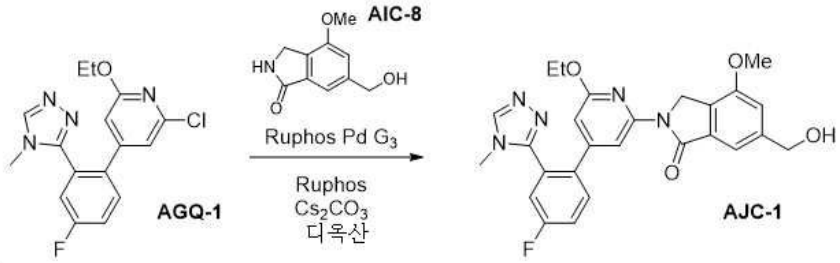
[2646] **예 284: N-(2-(((2-(4-(4-시아노-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-시클로프로필피리딘-2-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)메틸)아미노)에틸)아세트아미드(AJB-2)의 합성**



[2647]

[2648] MeOH(8 mL) 중 중간체**(AGN-1)**(40 mg, 1당량, 76 μmol), DIPEA(39 mg, 4당량, 0.30 mmol), 및 N-(2-아미노에틸)아세트아미드**(AJB-1)**(9 mg, 1.2당량, 91 μmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(14 mg, 5당량, 0.38 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 35% B 내지 45% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.47)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AJB-2)**(10.4 mg, 17 μmol, 22%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 615.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.56 - 8.51 (m, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 8.07 - 7.97 (m, 3H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 3H), 3.14 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.82 - 1.77 (m, 3H), 1.02 - 0.90 (m, 4H).

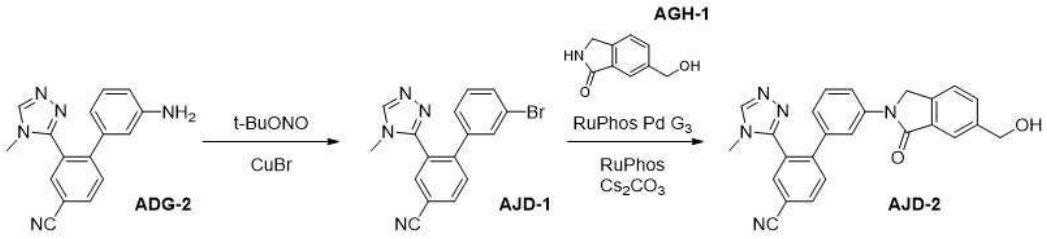
[2649] **예 285: 2-(6-에톡시-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-(하이드록시메틸)-4-메톡시이소인돌린-1-온(AJC-1)의 합성**



[2650]

[2651] 디옥산(5 mL) 중 중간체**(AGQ-1)**(50 mg, 1당량, 0.15 mmol) 및 중간체**(AIC-8)**(44 mg, 1.5당량, 0.23 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3(98 mg, 2당량, 0.30 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 RuPhos(28 mg, 0.4당량, 0.06 mmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(25 mg, 0.2당량, 0.03 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 36% B 내지 46% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 8.18)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AJC-1)**(17.5 mg, 36 μmol, 24%, 99.5% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*490.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.33 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.61 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[2652] **예 286: 3'-(6-(하이드록시메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴(AJD-2)의 합성**



[2653]

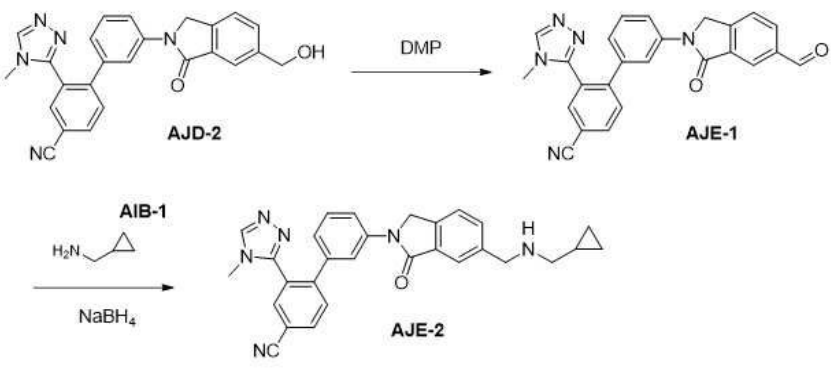
[2654] **단계 1: 3'-브로모-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴 (AJD-1)**

[2655] ACN(10 mL) 중 t-$BuNO_2$(607 mg, 6당량, 5.89 mmol)의 교반 혼합물에 CuBr(211 mg, 1.5당량, 1.47 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 3'-아미노-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴 **(ADG-2)** (270 mg, 1 당량, 0.98 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM/메틸(12/1)의 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AJE-1)**(140 mg, 0.41 mmol, 42%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 339.0/341.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2656] **단계 2: 3'-(6-(하이드록시메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴 (AJD-2)**

[2657] 디옥산(10 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AJD-1)**(140 mg, 1당량, 0.41 mmol), 중간체**(AGH-1)**(81 mg, 1.2당량, 0.50 mmol), 및 Cs_2CO_3(403 mg, 3당량, 1.24 mmol)의 교반 혼합물에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(69 mg, 0.2당량, 83 μmol) 및 RuPhos(77 mg, 0.4당량, 0.17 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 20% B 내지 40% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 7.53)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AJD-2)**(1.9 mg, 4.5 μmol, 1.1%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*422.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 6.6, 4.8 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 1.8 Hz, 3H).

[2658] **예 287: 3'-(6-(((시클로프로필메틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴(AJE-2)의 합성**



[2659]

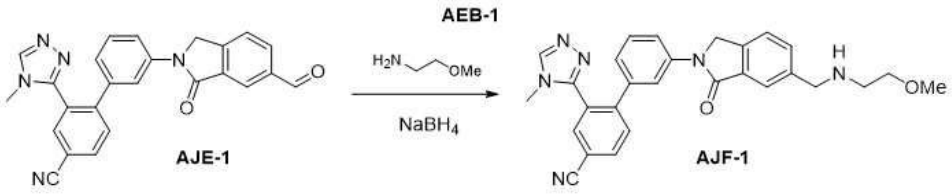
[2660] **단계 1: 3'-(6-포르밀-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴 (AJE-1)**

[2661] DCM (10 mL) 중 화합물 **(AJD-2)** (30 mg, 1 당량, 71 μmol)의 교반 혼합물에 DMP(36 mg, 1.2당량, 85 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 DCM(3 x 3mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 미정제 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 420.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2662] **단계 2: 3'-(6-(((시클로프로필메틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴 (AJE-2)**

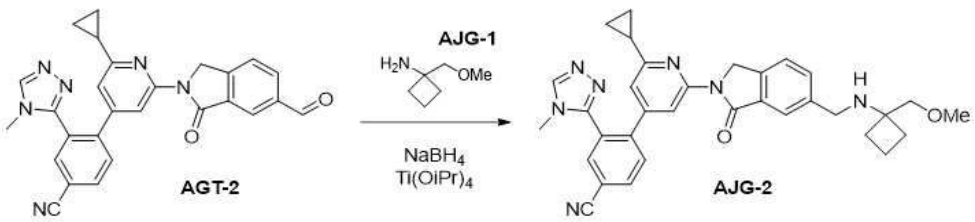
[2663] MeOH (10 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AJE-1)** (30 mg, 1 당량, 72 μmol) 및 1-시클로프로필메탄아민**(AIB-1)**(8 mg, 1.5당량, 0.11 mmol)의 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(5 mg, 2당량, 0.14 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 2% B 내지 27% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 9.47)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AJE-2)**(6.0 mg, 13 μmol, 18%, 99.2% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*475.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 3H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.90 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.45 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.00 - 0.87 (m, 1H), 0.48 - 0.39 (m, 2H), 0.13 (t, J = 4.3 Hz, 2H).

[2664] **예 288: 3'-(6-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴(AJF-1)의 합성**

[2665] 

[2666] MeOH(10 mL) 중 중간체**(AJE-1)**(30 mg, 1당량, 72 μmol) 및 2-메톡시에탄-1-아민**(AEB-1)**(6. 5 mg, 1.2당량, 86 μmol)의 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(5.4 mg, 2당량, 0.14 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 2% B 내지 27% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 9)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AJF-1)**(4.3 mg, 9.0 μmol, 12%, 95.9% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*479.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.40 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.24 (m, 3H),3.15 (m, 3H),2.64 (t, J = 5.7 Hz, 2H).

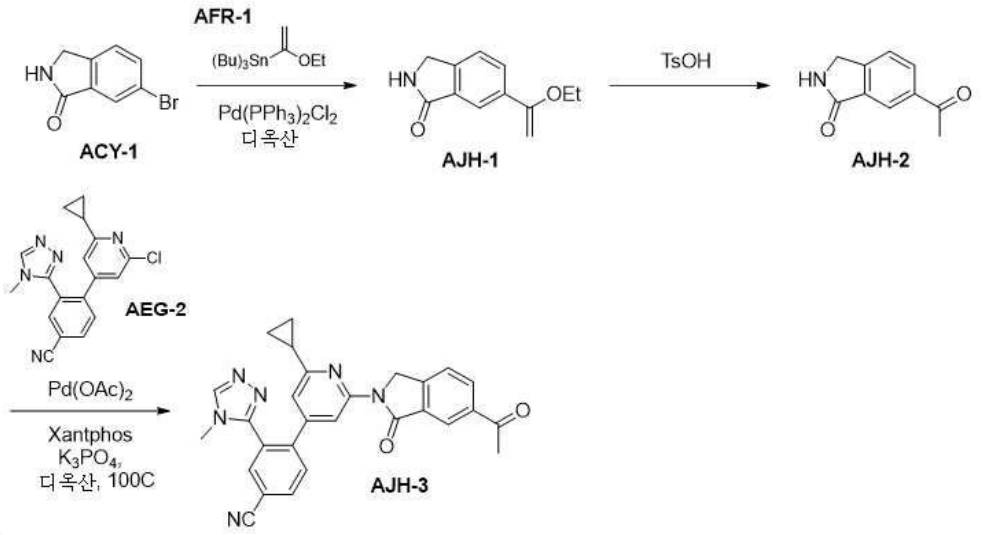
[2667] **예 289: 4-(2-시클로프로필-6-(6-(((1-(메톡시메틸)시클로부틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AJG-2)의 합성**

[2668] 

[2669] THF(8 mL) 중 중간체**(AGT-2)**(30 mg, 1당량, 65 μmol), 1-(메톡시메틸)시클로부탄-1-아민**(AJG-1)**(9 mg, 1.2당

량, 78 μmol), 및 $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$(74 mg, 4당량, 0.26 mmol)의 용액을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 46% B 내지 63% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.8)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AJG-2)**(3.2 mg, 5.7 μmol, 8.8%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 560.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.13 - 1.95 (m, 5H), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.07 - 1.01 m, 2H), 1.01 - 0.96 (m, 2H).

[2670] **예 290: 4-(2-(6-아세틸-1-옥소이소인돌린-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AJH-3)의 합성**



[2671]

[2672] **단계 1: 6-(1-에톡시에테닐)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (AJH-1)**

[2673] 디옥산(15 mL) 중 중간체 **(ACY-1)** (2.00 g, 1 당량, 9.43 mmol) 및 디부틸(1-에톡시에테닐)프로필스탄난**(AFR-1)**(3.93 g, 1.2당량, 11.3 mmol)의 교반 용액에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(662 mg, 0.1당량, 0.94 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AJH-1)**(1.7 g, 8.33 mmol, 89%, 92% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 204.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2674] **단계 2: 6-아세틸-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (AJH-2)**

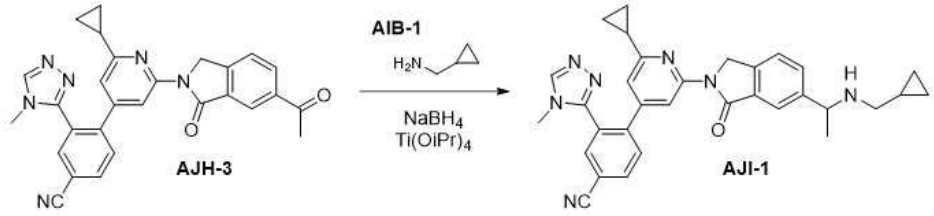
[2675] 실온에서 DCM (20 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AJH-1)** (1.7 g, 1 당량, 8.33 mmol)의 교반 용액에 TsOH(2.88 g, 2당량, 16.7 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AJH-2)**(1.2 g, 6.85 mmol, 82%, 93% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 176.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2676] **단계 3: 4-(2-(6-아세틸-1-옥소이소인돌린-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AJH-3)**

[2677] 디옥산(8 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AJH-2)**(25 mg, 1.2당량, 0.14 mmol), 중간체**(AEG-2)**(40 mg, 1당량, 0.12 mmol), 및 Cs_2CO_3(77 mg, 2당량, 0.24 mmol)의 교반 용액에 RuPhos(22 mg, 0.4당량, 48 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(20 mg, 0.2당량, 24 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물

을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 40% B 내지 50% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 7.67)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AJH-3)**(3.2 mg, 6.7 μmol, 5.7%, 99.7% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*475.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 2H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.02 - 0.95 (m, 4H).

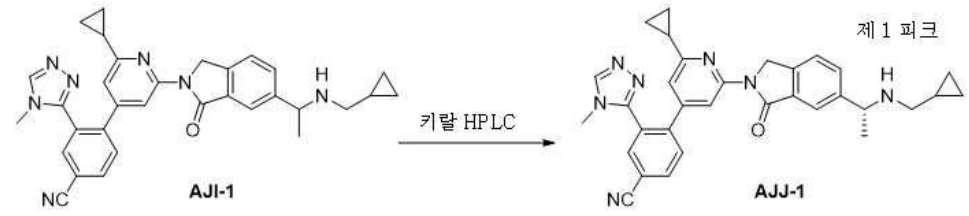
[2678] **예 291: 4-(2-시클로프로필-6-(6-(1-((시클로프로필메틸)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AJI-1)의 합성**



[2679]

[2680] DCM (10 mL) 중 중간체 **(AJH-3)** (100 mg, 1 당량, 0.21 mmol) 및 1-시클로프로필메탄아민**(AIB-1)**(18 mg, 1.2당량, 0.25 mmol)의 교반 용액에 $Ti(Oi-Pr)_4$(180 mg, 3당량, 0.63 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(40 mg, 5당량, 1.06 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM/MeOH(10/1)(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 45% B 내지 58% B; 파형 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AJI-1)**(53 mg, 0.10 mml, 47%, 98.3% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 530.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.08 - 0.86 (m, 5H), 0.54 - 0.41 (m, 2H), 0.13 - 0.03 (m, 2H).

[2681] **예 292: (R)-4-(2-시클로프로필-6-(6-(1-((시클로프로필메틸)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AJJ-1)의 합성**

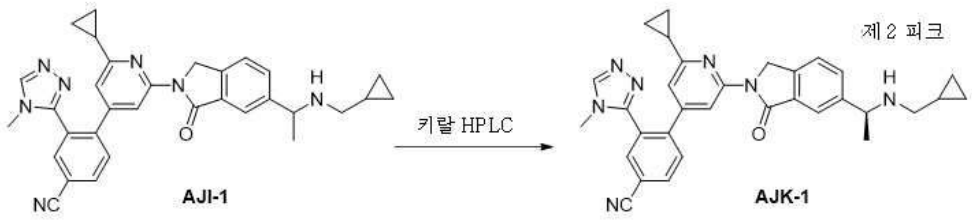


[2682]

[2683] 미정제 생성물**(AJI-1)**(50 mg, 1당량, 94 μmol)을 다음 조건(컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: MtBE (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 25분 동안 50% B 내지 50% B; 파장 길이: 220/254 nm, RT1(분): 14.486)의 분취-CHIRAL-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 **(AJJ-1)** (19.6 mg, 37 μmol, 39%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 530.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 8.10 - 8.07 (m, 1H), 8.06 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m,

1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.07 - 1.02 (m, 2H), 1.01 - 0.95 (m, 2H), 0.95 - 0.87 (m, 1H), 0.52 - 0.44 (m, 2H), 0.13 - 0.03 (m, 2H). 컬럼: CHIRALPAK IA-3, 4.6*50 mm, 3 μm; 이동상 A: MtBE (0.1%DEA): EtOH=50: 50; 유속: 1 mL/분; RT: 2.408.

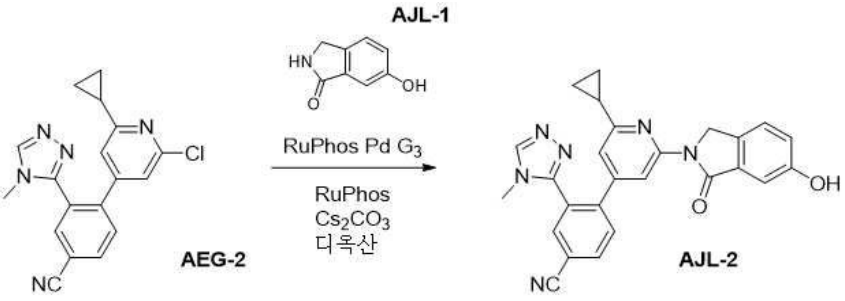
[2684] **예 293: (S)-4-(2-시클로프로필-6-(6-(1-((시클로프로필메틸)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AJK-1)의 합성**



[2685]

[2686] 미정제 생성물**(AJI-1)**(50 mg, 1당량, 94 μmol)을 다음 조건(컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: MtBE (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 25분 동안 50% B 내지 50% B; 파장 길이: 220/254 nm, RT2(분): 22.279)으로 분취-CHIRAL-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 **(AJK-1)**(17 mg, 32 μmol, 33%, 98.5% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 530.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 8.10 - 8.07 (m, 1H), 8.06 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.07 - 1.02 (m, 2H), 1.01 - 0.95 (m, 2H), 0.95 - 0.87 (m, 1H), 0.52 - 0.44 (m, 2H), 0.13 - 0.03 (m, 2H). 컬럼: CHIRALPAK IA-3, 4.6*50mm, 3um; 이동상 A: MtBE(0.1%DEA): EtOH=50: 50; 유속: 1 mL/분; RT: 3.250.

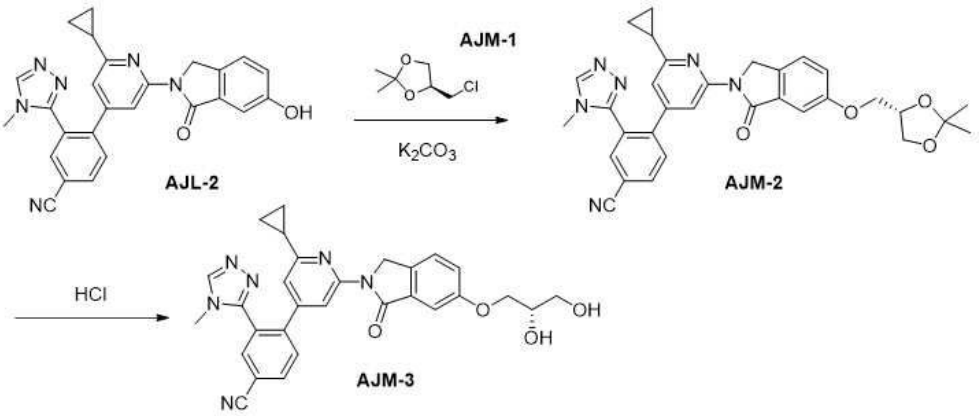
[2687] **예 294: 4-(2-시클로프로필-6-(6-하이드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AJL-2)의 합성**



[2688]

[2689] 디옥산 (10 mL) 중 중간체 **(AEG-2)** (150 mg, 1 당량, 0.45 mmol), 6-하이드록시-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 **(AJL-1)** (74 mg, 1.1 당량, 0.49 mmol) 및 Cs_2CO_3 (291 mg, 2 당량, 0.89 mmol)의 교반 용액에 RuPhos(84 mg, 0.4당량, 0.18 mmol), 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(75 mg, 0.2당량, 89 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 38% B 내지 55% B; 파형 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AJL-2)**(9.7 mg, 22 μmol, 4.8%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 449.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.88 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.85 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.01 - 0.89 (m, 4H).

[2690] **예 295: (S)-4-(2-시클로프로필-6-(6-(2,3-디하이드록시프로폭시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AJM-3)의 합성**



[2691]

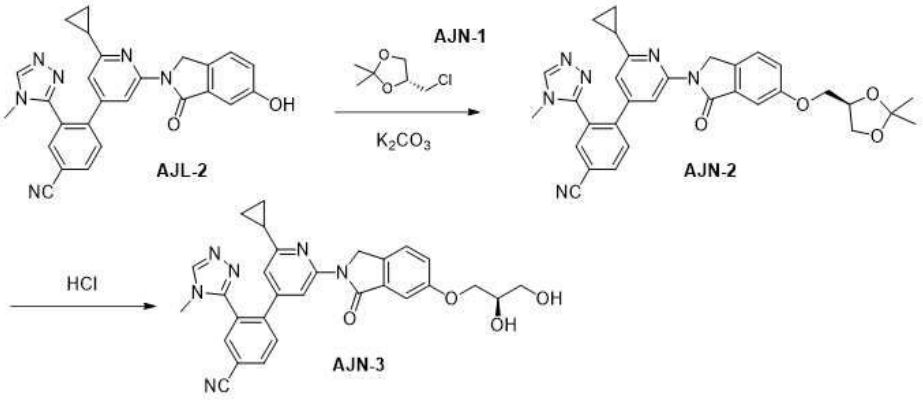
[2692] **단계 1: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[(4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AJM-2)**

[2693] DMSO(5 mL) 중 화합물 **(AJL-2)**(40 mg, 1당량, 89 μmol) 및 (4S)-4-(클로로메틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란 **(AJM-1)**(20 mg, 1.5당량, 0.13 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(37 mg, 3당량, 0.27 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AJM-2)**(28 mg, 50 μmol, 56%, 95% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다. *m/z* 563.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2694] **단계 2: (S)-4-(2-시클로프로필-6-(6-(2,3-디하이드록시프로폭시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AJM-3)**

[2695] MeOH (4 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AJM-2)** (25 mg, 1 당량, 44 μmol)의 교반 용액에 수성 HCl(4 mL, 2 M)을 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD 컬럼 30*150 mm, 5 μm, n; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 13% B 내지 43% B; 파장 길이: 254 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AJM-3)**(6.7 mg, 13 μmol, 29%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 523.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 6.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 13.3 Hz, 3H), 4.67 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.47 (s, 5H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 4H).

[2696] **예 296: (R)-4-(2-시클로프로필-6-(6-(2,3-디하이드록시프로폭시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AJN-3)의 합성**



[2697]

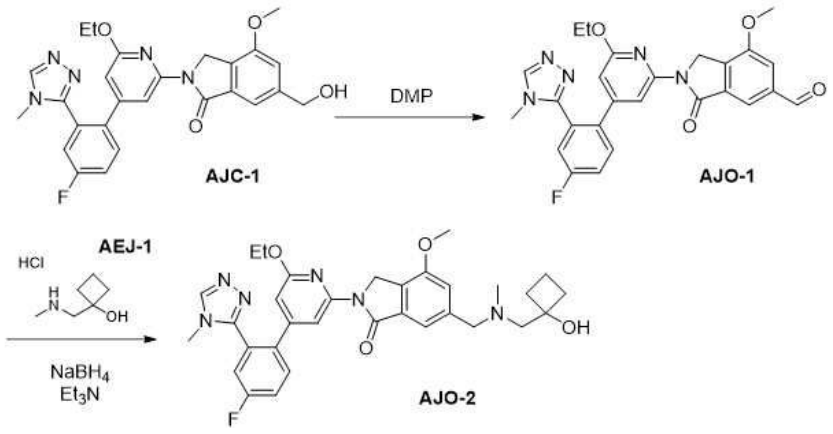
[2698] **단계 1: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[(4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AJN-2)**

[2699] DMSO (5 mL) 중 화합물 **(AJL-2)** (40 mg, 1 당량, 89 μmol) 및 (4R)-4-(클로로메틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란 **(AJN-1)**(21 mg, 1.5당량, 0.13 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(25 mg, 2당량, 0.18 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AJN-2)**(32 mg, 57 μmol, 64%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 563.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2700] **단계 2: (R)-4-(2-시클로프로필-6-(6-(2,3-디하이드록시프로폭시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AJN-3)**

[2701] MeOH (4 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AJN-2)** (27 mg, 1 당량, 48 μmol)의 교반 용액에 수성 HCl(4 mL, 2 M)을 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 13% B 내지 43% B; 파장 길이: 254 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AJN-3)**(8.2 mg, 16 μmol, 33%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*523.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.26 - 8.11 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 6.89 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.01 - 4.84 (m, 3H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.82 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 3.0 Hz, 5H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.01 - 0.84 (m, 4H).

[2702] **예 297: 2-(6-에톡시-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((((1-하이드록시시클로부틸)메틸)(메틸)아미노)메틸)-4-메톡시이소인돌린-1-온(AJO-2)의 합성**

[2703] 

[2704] **단계 1: 2-(6-에톡시-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-7-메톡시-3-옥소이소인돌린-5-카르브알데히드 (AJO-1)**

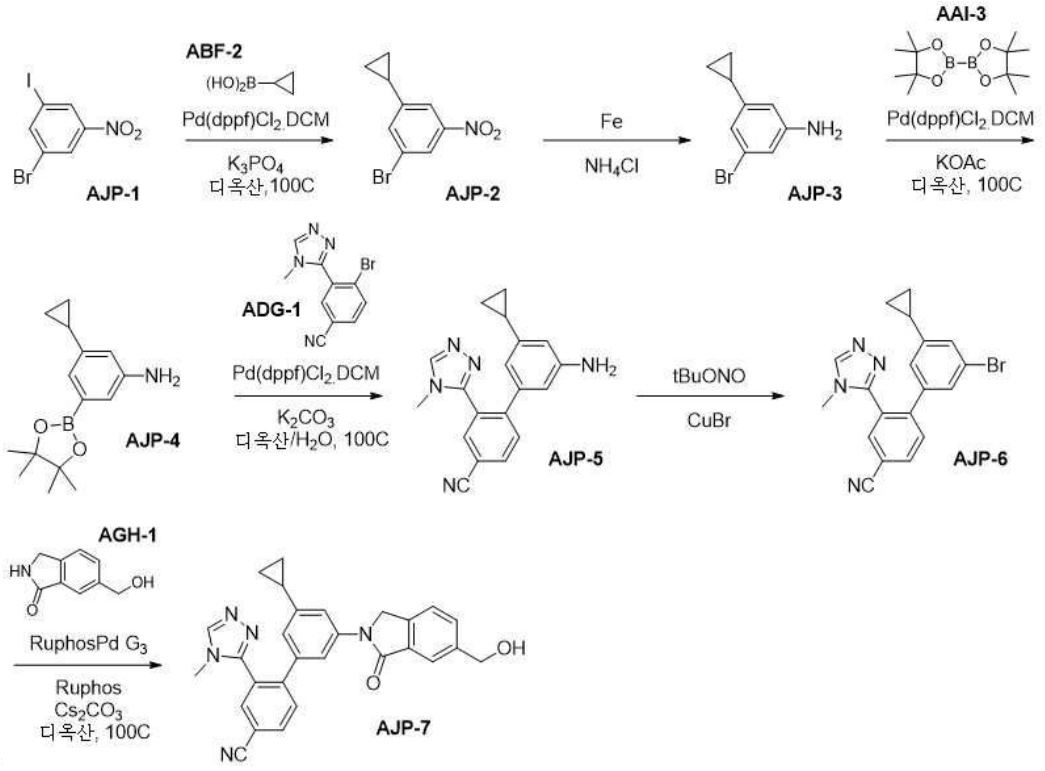
[2705] DCM (5 mL) 중 화합물 **(AJC-1)** (50 mg, 1 당량, 0.10 mmol)의 교반 용액에 DMP(65 mg, 1.5당량, 0.15 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 DCM(2 x 3 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(20/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AJO-1)**(50 mg, 0.10 mmol, 95%, 98% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 488.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[2706] **단계 2: 2-(6-에톡시-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((((1-하이드록시시클로부틸)메틸)(메틸)아미노)메틸)-4-메톡시이소인돌린-1-온 (AJO-2)**

[2707] DCM (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AJO-1)** (40 mg, 1 당량, 82 μmol) 및 1-[(메틸아미노)메틸]시클로부탄-1-올, HCl**(AEJ-1)**(15 mg, 1.2당량, 98 μmol)의 교반 용액에 Et_3N(25 mg, 3당량, 0.25 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에

$NaBH_4$(16 mg, 5당량, 0.41 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 48% B 내지 60% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.7)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AJO-2)**(3.2 mg, 5.5 μmol, 6.6%, 99.7% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 587.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.59 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 6.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 17.0 Hz, 3H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[2708] **예 298: 3'-시클로프로필-5'-(6-(하이드록시메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴(AJP-7)의 합성**



[2709]

[2710] **단계 1: 1-브로모-3-시클로프로필-5-니트로벤젠 (AJP-2)**

[2711] 디옥산 (30 mL) 중 1-브로모-3-요오드-5-니트로벤젠 **(AJP-1)** (500 mg, 1 당량, 1.53 mmol) 및 시클로프로필보론산 **(ABF-2)** (196 mg, 1.5 당량, 2.29 mmol)의 교반 용액에 K_3PO_4(647 mg, 2당량, 3.05 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 질소 분위기 하에 실온에서 $Pd(dppf)Cl_2$.DCM(124 mg, 0.1당량, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1/10)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AJP-2)**(400 mg, 1.66 mmol, 94%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 242.0/244.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2712] **단계 2: 3-브로모-5-시클로프로필아닐린(AJP-3)**

[2713] EtOH (40 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AJP-2)** (900 mg, 1 당량, 3.72 mmol) 및 NH_4Cl (795 mg, 4 당량, 14.9 mmol)의 교반 용액에 철 분말(1.25 g, 6당량, 22.3 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼

합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1/8)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AJP-3)**(500 mg, 2.37 mmol, 54%, 92% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 212.0/214.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2714] **단계 3: 3-시클로프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (AJP-4)**

[2715] 디옥산 (25 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AJP-3)** (500 mg, 1 당량, 2.36 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론**(AAI-3)**(898 mg, 1.5당량, 3.54 mmol)의 교반 용액에 KOAc(694 mg, 3당량, 7.07 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2.DCM(192 mg, 0.1당량, 0.24 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1/3)로 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AJP-4)**(480 mg, 1.85 mmol, 72%, 92% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 260.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[2716] **단계 4: 3'-아미노-5'-시클로프로필-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴 (AJP-5)**

[2717] 디옥산(15 mL) 중 4-브로모-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴**(ADG-1)**(360 mg, 1당량, 1.37 mmol) 및 상기 단계 3의 생성물**(AJQ-4)**(390 mg, 1.1당량, 1.51 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(567 mg, 3당량, 4.10 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2.DCM(111 mg, 0.1당량, 0.14 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(20/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AJQ-5)**(220 mg, 0.70 mmol, 46%, 91% 순도)을 연갈색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 316.1 $(M+H)^+$ (ES+)

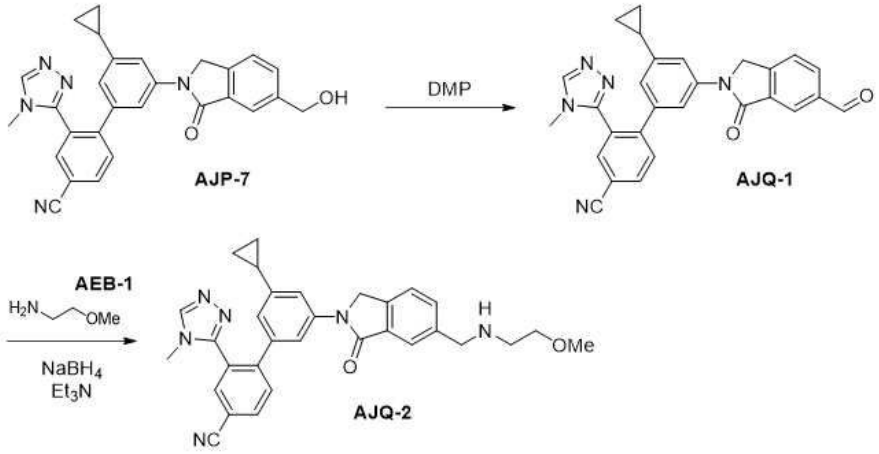
[2718] **단계 5: 3'-브로모-5'-시클로프로필-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴 (AJP-6)**

[2719] MeCN(12 mL) 중 CuBr(150 mg, 1.5당량, 1.05 mmol) 및 t-BuONO(432 mg, 6당량, 4.19 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 0℃에서 1 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 MeCN 중 상기 단계 4의 생성물**(AJP-5)**(220 mg, 1당량, 0.70 mmol)을 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 MeOH(3 x 5 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(5/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AJP-6)**(165 mg, 0.44 mmol, 53%, 94% 순도)을 갈색-황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 379.0/381.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2720] **단계 6: 3'-시클로프로필-5'-(6-(하이드록시메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴 (AJP-7)**

[2721] 디옥산 (5 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(AJP-6)** (40 mg, 1 당량, 0.11 mmol) 및 중간체 **(AGH-1)** (21 mg, 1.2 당량, 0.13 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3(69 mg, 2당량, 0.21 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 RuPhos(20 mg, 0.4당량, 42 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(18 mg, 0.2당량, 21 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 30% B 내지 40% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.67)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AJP-7)**(4.1 mg, 8.9 μmol, 8.4%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*462.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 8.10 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 6.44 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.39 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 0.97 - 0.84 (m, 2H), 0.56 - 0.46 (m, 2H).

[2722] **예 299: 3'-시클로프로필-5'-(6-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴(AJQ-2)의 합성**



[2723]

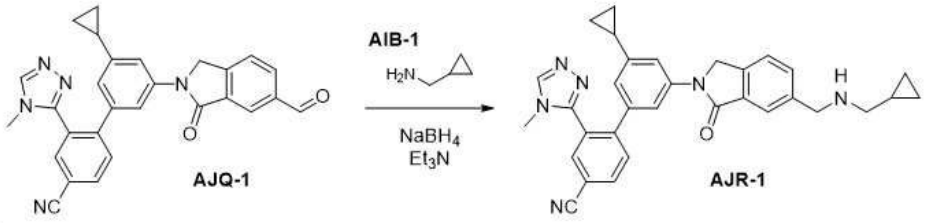
[2724] **단계 1: 3'-시클로프로필-5'-(6-포르밀-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴 (AJQ-1)**

[2725] DCM (5 mL) 중 화합물 **(AJP-7)** (30 mg, 1 당량, 65 μmol)의 교반 용액에 DMP(41 mg, 1.5당량, 98 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 MeOH(3 x 2 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AJQ-1)**(28 mg, 61 μmol, 89%, 95% 순도)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 460.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[2726] **단계 2: 3'-시클로프로필-5'-(6-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴 (AJQ-2)**

[2727] DCM (4 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AJQ-1)** (30 mg, 1 당량, 65 μmol) 및 2-메톡시에탄-1-아민**(AEB-1)**(7 mg, 1.5당량, 98 μmol)의 교반 용액에 Et_3N(20 mg, 3당량, 0.20 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0 ℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 25% B 내지 45% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 8.33)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AJQ-2)**(12.0 mg, 23 μmol, 35%, 99.1% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*519.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 6.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.41 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.64 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 0.98 - 0.87 (m, 2H), 0.58 - 0.47 (m, 2H).

[2728] **예 300: 3'-시클로프로필-5'-(6-{[(시클로프로필메틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴(AJR-1)의 합성**



[2729]

[2730] DCM(4 mL) 중 중간체**(AJQ-1)**(30 mg, 1당량, 65 μmol) 및 1-시클로프로필메탄아민**(AIB-1)**(7 mg, 1.5당량, 98 μmol)의 교반 용액에 Et_3N(20 mg, 3당량, 0.20 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨

가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 33% B 내지 48% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 7.77)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AJR-1)**(11.4 mg, 22 μmol, 34%, 98.9% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 515.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 8.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 6.45 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.39 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.06 - 0.79 (m, 3H), 0.57 - 0.46 (m, 2H), 0.46 - 0.32 (m, 2H), 0.11 - 0.02 (m, 2H).

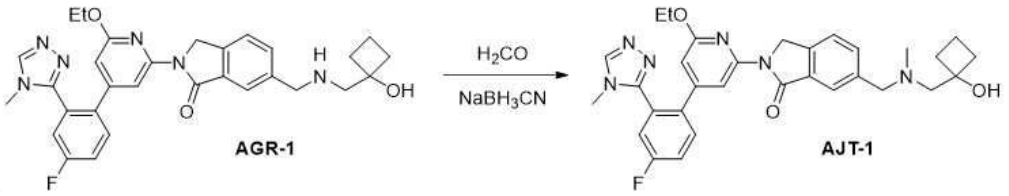
[2731] **예 301: 2-(6-시클로프로필-4-(4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)피리딘-2-일)-6-((((1-하이드록시시클로부틸)메틸)(메틸)아미노)메틸)이소인돌린-1-온(AJS-1)의 합성**



[2732]

[2733] MeOH (2 mL) 중 화합물 **(AFH-1)** (20 mg, 1 당량, 37 μmol) 및 파라포름알데히드(10 mg, 3당량, 0.11 mmol)의 용액을 50℃에서 교반한 다음 냉각시키고, $NaBH_3CN$(7 mg, 3당량, 0.11 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD 컬럼 30*150 mm, 5 μm, n; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 8% B 내지 38% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 8.38)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AJS-1)**(6.2 mg, 11 μmol, 28%, 95.7% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 553.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 0.324H), 7.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.44 (m, 6H), 6.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.49 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 3H), 1.92 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.43 - 1.26 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 4H).

[2734] **예 302: 2-{6-에톡시-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸](메틸)아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온(AJT-1)의 합성**

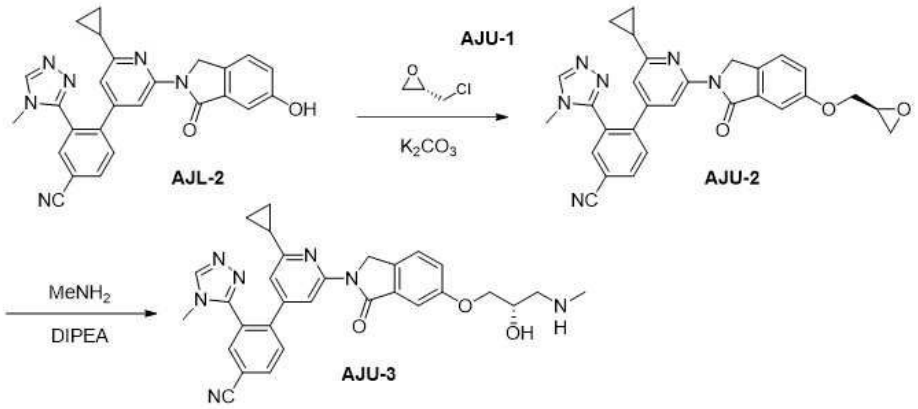


[2735]

[2736] MeOH (10 mL) 중 화합물 **(AGR-1)** (30 mg, 1 당량, 55 μmol) 및 포름알데히드(5 mg, 3당량, 0.17 mmol)의 교반 혼합물에 $NaBH_3CN$(7 mg, 2당량, 0.11 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 50% B 내지 70% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 6.25)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AJT-1)**(3.9 mg, 7.0 μmol, 13%, 99.5% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*557.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.65 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 6.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.47 (s,

2H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (d, J = 12.1, 8.8, 3.2 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 12.0, 9.3 Hz, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 4H).

[2737] **예 303: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[(2S)-2-하이드록시-3-(메틸아미노)프로폭시]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AJU-3)의 합성**



[2738]

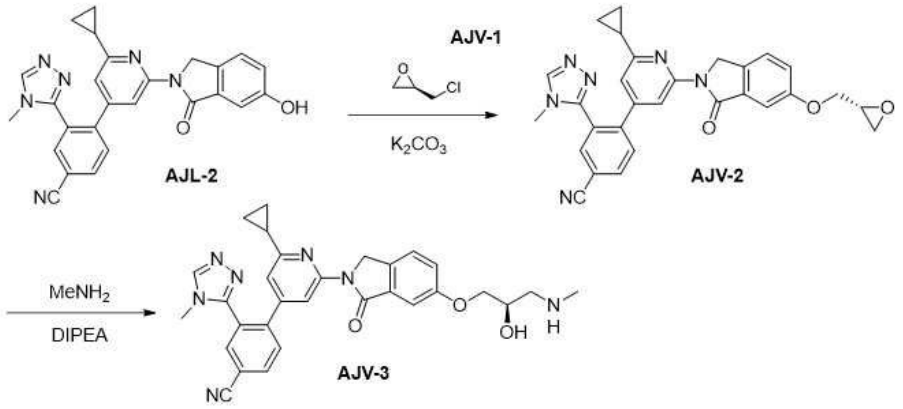
[2739] **단계 1: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[(2S)-옥시란-2-일메톡시]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AJU-2)**

[2740] DMSO(5 mL) 중 중간체 **(AJL-2)**(60 mg, 1당량, 0.13 mmol) 및 (S)-에피클로로히드린**(AJU-1)**(19 mg, 1.5당량, 0.20 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(37 mg, 2당량, 0.27 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AJU-2)**(45 mg, 89 μmol, 67%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 505.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2741] **단계 2: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[(2S)-2-하이드록시-3-(메틸아미노)프로폭시]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일} 피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AJU-3)**

[2742] MeOH (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AJU-2)** (42 mg, 1 당량, 83 μmol) 및 메틸아민 (4 mg, 1.5 당량, 0.12 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(32 mg, 3당량, 0.25 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD 컬럼 30*150 mm, 5 μm, n; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 2% B 내지 30% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 10.6)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AJU-3)**(18.9 mg, 35 μmol, 42%, 9.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 536.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (s, 1H), 8.39 (s, 0.506H), 8.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.13 - 3.98 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.11 - 1.09 (m, 1H), 0.97 (d, J = 5.3 Hz, 4H).

[2743] **예 304: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[(2R)-2-하이드록시-3-(메틸아미노)프로폭시]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AJV-3)의 합성**



[2744]

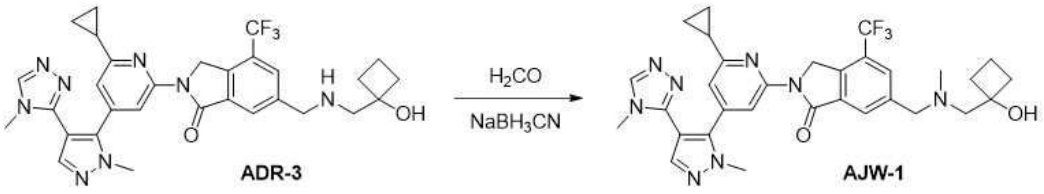
[2745] **단계 1: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[(2R)-옥시란-2-일메톡시]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AJV-2)**

[2746] DMSO(5 mL) 중 중간체 **(AJL-2)**(100 mg, 1당량, 0.22 mmol) 및 (R)-에피클로로히드린**(AJV-1)**(31 mg, 1.5당량, 0.34 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(62 mg, 2당량, 0.45 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AJV-2)**(63 mg, 0.12 mmol, 56%, 92% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 505.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2747] **단계 2: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[(2R)-2-하이드록시-3-(메틸아미노)프로폭시]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일} 피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AJV-3)**

[2748] MeOH (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AJV-2)** (39 mg, 1 당량, 77 μmol) 및 메틸아민 (3.6 mg, 1.5 당량, 0.12 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(30 mg, 3당량, 0.23 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD 컬럼 30*150 mm, 5 μm, n; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 2% B 내지 32% B; 파장 길이: 254 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AJV-3)**(20.1 mg, 37 μmol, 48%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 536.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (s, 1H), 8.39 (s, 0.549H), 8.20 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 6.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.11 - 3.98 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.84 - 2.80 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.01 - 0.90 (m, 4H).

[2749] **예 305: 2-{6-시클로프로필-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸](메틸)아미노}메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AJW-1)의 합성**

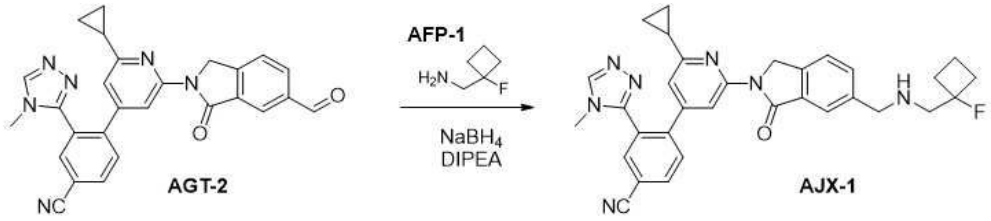


[2750]

[2751] MeOH (10 mL) 중 화합물 **(ADR-3)** (30 mg, 1 당량, 51 μmol) 및 formaldehyde (5 mg, 3 당량, 0.15 mmol)의 교반 혼합물에 $NaBH_3CN$(6.4 mg, 2당량, 0.10 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 45% B 내지 52% B; 파장: 254/220 nm; RT: 9.12)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AJW-1)**(3.1 mg, 5.1 μmol, 10%, 99.4% 순도)을 백색 고형

분으로서 수득하였다. *m/z*607.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.22 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.49 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 2.02 (t, J = 8.9, 3.2 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 12.2, 9.3 Hz, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.33 (d, J = 10.8, 8.6 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 4H).

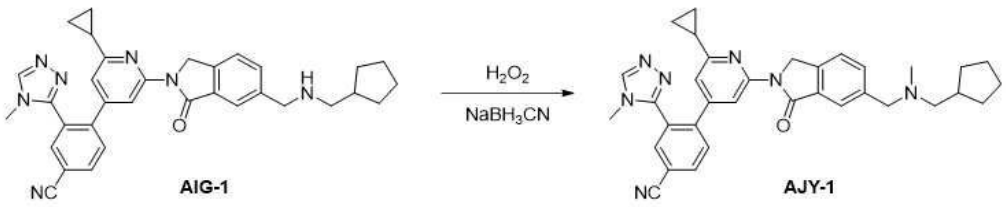
[2752] **예 306: 4-{2-시클로프로필-6-[6-({[(1-플루오로시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AJX-1)의 합성**



[2753]

[2754] MeOH (8 mL) 중 중간체 **(AGT-2)** (30 mg, 1 당량, 65 μmol) 및 1-(1-플루오로시클로부틸)메탄아민**(AFP-1)**(8 mg, 1.2당량, 78 μmol)의 교반 용액에 DIPEA(25 mg, 3당량, 0.20 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 46% B 내지 60% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 7.73)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AJX-1)**(4.3 mg, 7.8 μmol, 12%, 99.3% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*548.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.55 (s, 1H), δ 8.16 - 8.03 (m, 3H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 3.23 - 3.18 (m, 1H), 2.73 (s, 4H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.01 - 0.94 (m, 4H).

[2755] **예 307: 4-[2-(6-{[(시클로펜틸메틸)(메틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AJY-1)의 합성**

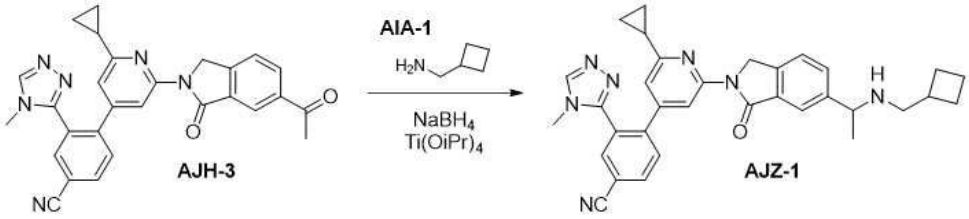


[2756]

[2757] MeOH (10 mL) 중 화합물 **(AIG-2)** (30 mg, 1 당량, 55 μmol) 및 포름알데히드(2.5 mg, 1.5당량, 83 μmol)의 교반 혼합물에 $NaBH_3CN$(7 mg, 2당량, 0.11 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 70% B 내지 82% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 7.15)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AJY-1)**(5.3 mg, 9.5 μmol, 17%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 558.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.21 (d, J = 3.5, 1.7 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70-7.58 (m, 3H), 6.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.51 (d, J = 33.7 Hz, 5H), 2.27-2.00 (m, 7H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.49 (q, J = 8.1, 6.5 Hz, 4H), 1.18 (d, J = 13.7, 4.1 Hz, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 4H).

[2758] **예 308: 4-(2-(6-(1-((시클로부틸메틸)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-**

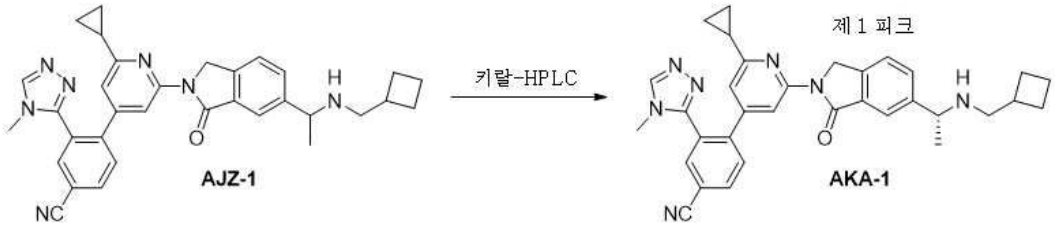
(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AJZ-1)의 합성



[2759]

[2760] THF(12 mL) 중 중간체**(AJH-3)**(90 mg, 1당량, 0.19 mmol), 시클로부틸메탄아민, HCl**(AIA-1)**(19 mg, 1.2당량 0.23 mmol), 및 $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$(216 mg, 4당량, 0.76 mmol)의 용액을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(36 mg, 5당량, 0.95 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 46% B 내지 60% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.73)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AJZ-1)**(2.0 mg, 3.7 μmol, 1.9%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 544.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.54 - 2.34 (m, 3H), 2.11 - 1.99 (m, 3H), 1.94 - 1.74 (m, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.28 (s, 1H), 1.05 - 0.99 (m, 3H).

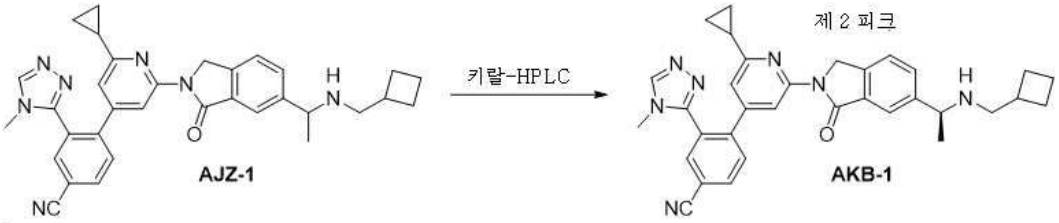
[2761] **예 309: (R)-4-(2-(6-(1-((시클로부틸메틸)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKA-1)의 합성**



[2762]

[2763] 미정제 생성물**(AJZ-1)**(30 mg, 1당량, 55 μmol)을 다음 조건(컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: MtBE (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 25분 동안 50% B 내지 50% B; 파장 길이: 220/254 nm; RT1(분): 15.086 샘플 용매: EtOH-HPLC; 주입량: 1.5 mL)을 갖는 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AKA-1)** (9.5 mg, 17 μmol, 32%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 544.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.52 - 2.33 (m, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 3H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.07 - 1.01 (m, 2H), 1.01 - 0.96 (m,2H). 컬럼: CHIRALPAK IA-3, 4.6*50mm, 3μm; 이동상 A: MtBE(0.1%DEA): EtOH=50: 50; 유속: 1 mL/분; RT: 2.565.

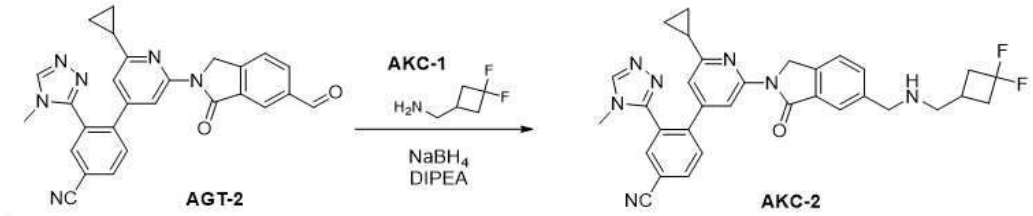
[2764] **예 310: (S)-4-(2-(6-(1-((시클로부틸메틸)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKB-1)의 합성**



[2765]

[2766] 미정제 생성물(**AJZ-1**)(30 mg, 1당량, 55 μmol)을 다음 조건(컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: MtBE (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 25분 동안 50% B 내지 50% B; 파장 길이: 220/254 nm; RT2(분): 24.157; 샘플 용매: EtOH-HPLC; 주입량: 1.5 mL)을 갖는 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 (**AKB-1**) (9.8 mg, 18 μmol, 33%, 98.5 % 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. m/z 544.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 3H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.61 - 2.54(m, 1H), 2.53 - 2.40 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.29 (s, 1H), 1.07 - 1.02 (m, 2H), 1.02 - 0.96 (m, 2H). 컬럼: CHIRALPAK IA-3, 4.6*50mm, 3μm; 이동상 A: MtBE(0.1%DEA): EtOH=50: 50; 유속: 1 mL/분; RT: 3.845.

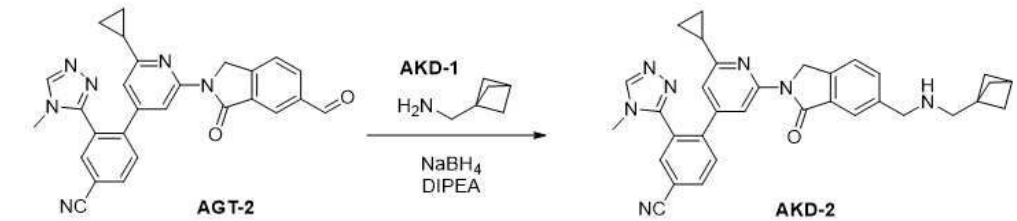
[2767] **예 311: 4-{2-시클로프로필-6-[6-({[(3,3-디플루오로시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKC-2)의 합성**



[2768]

[2769] MeOH(3 mL) 중 1-(3,3-디플루오로시클로부틸)메탄아민(**AKC-1**)(11.8 mg, 1.5당량, 98 μmol) 및 DIPEA(10 mg, 1.2당량, 78 μmol)의 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 중간체(**AGT-2**)(30 mg, 1당량, 65 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(5 mg, 2당량, 0.13 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 45% B 내지 55% B; 파형 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물(**AKC-2**) (7.4 mg, 13 μmol, 20%, 99.5% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 566.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (s, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 2H), 7.99 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 3H), 6.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.65 - 2.57 (m, 4H), 2.31 - 2.20 (m, 3H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 0.99 - 0.94 (m, 4H).

[2770] **예 312: 4-(2-{6-[({비시클로[1.1.1]펜탄-1-일메틸}아미노)메틸]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKD-2)의 합성**

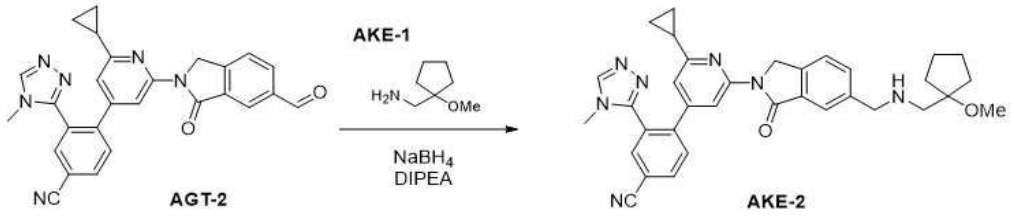


[2771]

[2772] MeOH (2 mL) 중 중간체 (**AGT-2**) (30 mg, 1 당량, 65 μmol) 및 1-{바이사이클[1.1.1]펜탄-1-일}메탄아민(**AKD-**

1)(13 mg, 2당량, 0.13 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(51 mg, 6당량, 0.39 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(7 mg, 3당량, 0.20 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 2% B 내지 30% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 11.28)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AKD-2)**(2.3 mg, 4.2 μmol, 6.0%, 99.7% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 542.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.43 (s, 0.909H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.99 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.47 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.00 - 0.93 (m, 4H).

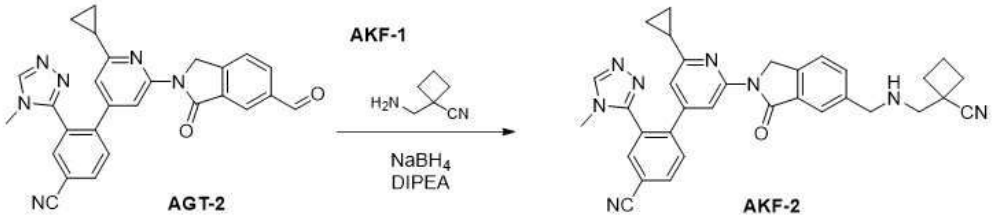
[2773] **예 313: 4-{2-시클로프로필-6-[6-({[(1-메톡시시클로펜틸)메틸]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKE-2)의 합성**



[2774]

[2775] MeOH (6 mL) 중 중간체 **(AGT-2)** (30 mg, 1 당량, 65 μmol) 및 1-(1-메톡시시클로펜틸)메탄아민**(AKE-1)**(13 mg, 1.5당량, 98 μmol)의 교반 용액에 DIPEA(34 mg, 4당량, 0.26 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공*에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD 컬럼 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 2% B 내지 30% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 9.8)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AKE-2)**(11.6 mg, 20 μmol, 31%, 99.7% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 574.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 2H), 8.09 - 8.03 (m, 1H),7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 1H),7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 6.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.81 (s, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 2H), 1.09 - 0.94 (m, 4H).

[2776] **예 314: 4-{2-[6-({[(1-시아노시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]-6-시클로프로필피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKF-2)의 합성**

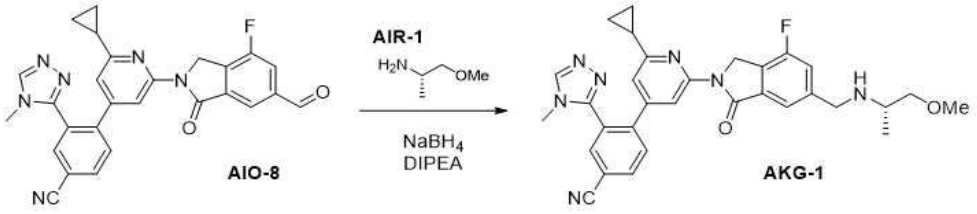


[2777]

[2778] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 MeOH (5 mL) 중 중간체 **(AGT-2)** (60 mg, 1 당량, 0.13 mmol), 1-(아미노메틸)시클로부탄-1-카르보니트릴**(AKF-1)**(22 mg, 1.5당량, 0.20 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 DIPEA(51 mg, 3당량, 0.39 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 추가로 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(25 mg, 5당량, 0.65 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%

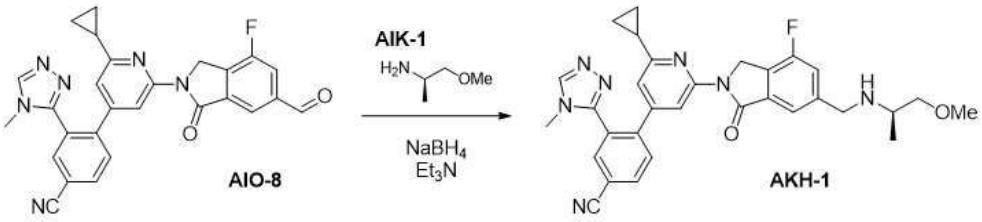
NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 48% B 내지 52% B; 파형 길이: 254 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AKF-2)**(4.1 mg, 7.3 μmol, 5.8%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 555.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 8.05 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.23 - 2.15 (m, 3H), 2.06 - 2.01 (m, 2H), 1.06 - 0.97 (m, 4H).

[2779] **예 315: 4-{2-시클로프로필-6-[4-플루오로-6-({[(2S)-1-메톡시 프로판-2-일]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKG-1)의 합성**

[2780] 

[2781] MeOH (8 mL) 중 중간체 **(AIO-8)** (30 mg, 1 당량, 63 μmol) 및 (2S)-1-메톡시프로판-2-아민 **(AIR-1)** (7 mg, 1.2 당량, 76 μmol)의 교반 용액에 DIPEA(24 mg, 3당량, 0.19 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.32 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 42% B 내지 52% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.94)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AKG-1)**(1.6 mg, 2.9 μmol, 4.5%, 97.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 552.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 2H), 8.03 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 6.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.96 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.36 - 3.33 (m, 5H), 2.91 - 2.85 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.08 - 1.03 (m, 5H), 1.02 - 0.97 (m, 2H).

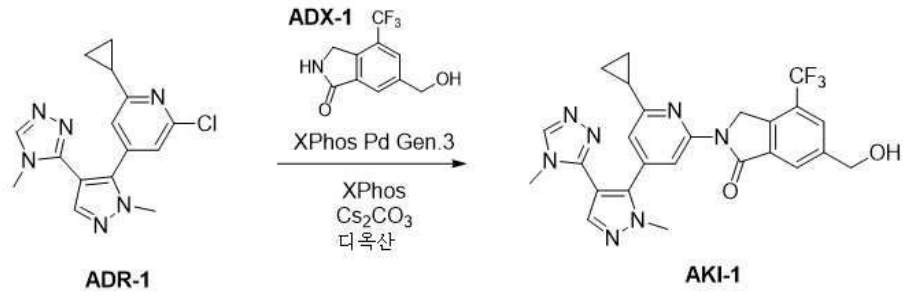
[2782] **예 316: 4-{2-시클로프로필-6-[4-플루오로-6-({[(2R)-1-메톡시 프로판-2-일]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKH-1)의 합성**

[2783] 

[2784] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 MeOH (5 mL) 중 중간체 **(AIO-8)** (40 mg, 1 당량, 84 μmol), (2R)-1-메톡시프로판-2-아민 **(AIK-1)** (11 mg, 1.5 당량, 0.13 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 Et_3N(25 mg, 3당량, 0.25 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 밤새 추가로 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(16 mg, 5당량, 0.42 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 19*250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 25 mL/분; 구배: 8분 동안 45% B 내지 55% B; 파장: 254 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AKH-1)**(10.7 mg, 19 μmol, 23%, 99.9% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 552.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 2H), 8.02 (d, J = 1.4 Hz, 1H),

7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 6.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.99 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.40 - 3.32 (m, 5H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.06 - 0.98 (m, 4H).

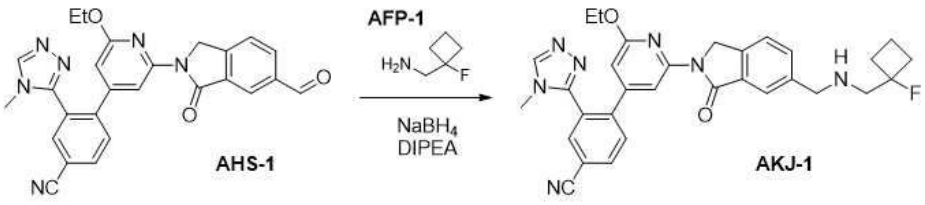
[2785] **예 317: 2-{6-시클로프로필-4-[2-메틸-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피라졸-3-일]피리딘-2-일}-6-(하이드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-1-온(AKI-1)의 합성**



[2786]

[2787] 디옥산(15 mL) 중 중간체 **(ADR-1)**(100 mg, 1당량, 0.32 mmol), 중간체 **(ADX-1)**(88 mg, 1.2당량, 0.38 mmol) 및 Cs_2CO_3(311 mg, 3당량, 0.95 mmol)의 교반 혼합물에 XPhos Pd G3(54 mg, 0.2당량, 64 μmol) 및 XPhos(61 mg, 0.4당량, 0.13 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 33% B 내지 43% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.47)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AKI-1)**(6.7 mg, 13 μmol, 4.1%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 510.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 3H), 7.23 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.58 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.14 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 5.6 Hz, 4H).

[2788] **예 318: 4-{2-에톡시-6-[6-({[(1-플루오로시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKJ-1)의 합성**

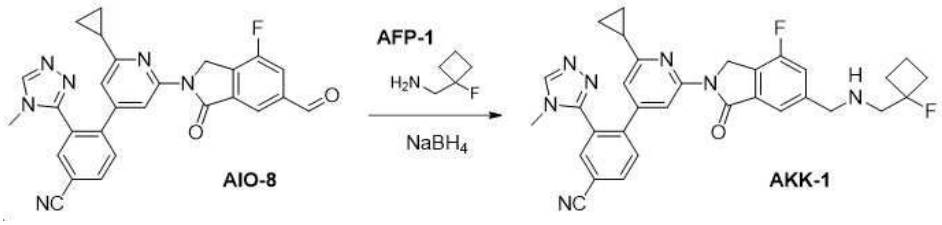


[2789]

[2790] MeOH(8 mL) 중 1-(1-플루오로시클로부틸)메탄아민**(AFP-1)**(11 mg, 1.2당량, 0.10 mmol) 및 DIPEA(45 mg, 4당량, 0.34 mmol)의 용액을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 중간체**(AHS-1)**(40 mg, 1당량, 86 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(16 mg, 5당량, 0.43 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 45% B 내지 54% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.13)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AKJ-1)**(6.0 mg, 11 μmol, 12%, 98.7% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 552.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 2H), 7.92 - 7.80 (m, 3H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.44 - 4.34 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.35 - 2.12 (m, 4H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.55

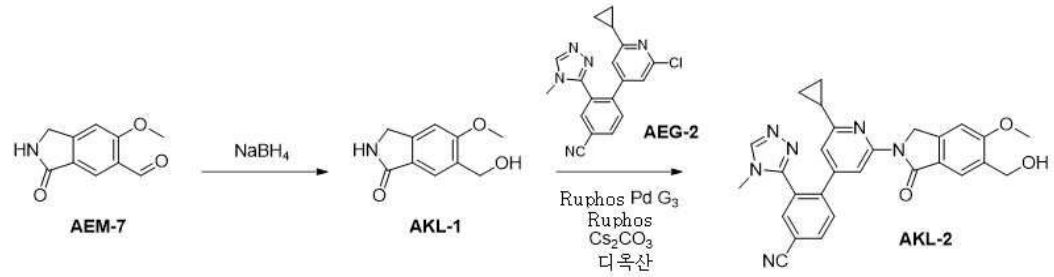
- 1.41 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[2791] **예 319: 4-{2-시클로프로필-6-[4-플루오로-6-({[(1-플루오로시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKK-1)의 합성**

[2792] 

[2793] MeOH (6 mL) 중 중간체 **(AIO-8)** (30 mg, 1 당량, 63 μmol) 및 1-(1-플루오로시클로부틸)메탄아민**(AFP-1)**(10 mg, 1.5당량, 95 μmol)의 교반 용액에 DIPEA(49 mg, 6당량, 0.38 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.32 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD 컬럼 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 15% B 내지 35% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 9.43)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AKK-1)**(9.0 mg, 16 μmol, 25%, 99.9% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 566.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.51 - 3.47 (m, 3H),2.74 - 2.68 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 4H), 2.01(s, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.51 - 1.32 (m, 1H), 0.98 (d, J = 8.2 Hz, 4H).

[2794] **예 320: 4-{2-시클로프로필-6-[6-(하이드록시메틸)-5-메톡시-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKL-2)의 합성**

[2795] 

[2796] **단계 1: 6-(하이드록시메틸)-5-메톡시-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (AKL-1)**

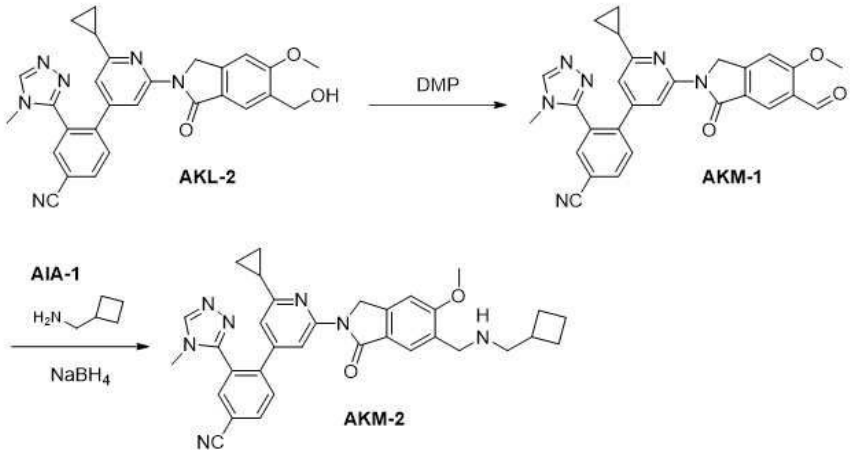
[2797] MeOH (10 mL) 중 중간체 **(AEM-7)** (40 mg, 1 당량, 0.21 mmol) 및 $NaBH_4$ (16 mg, 2 당량, 0.42 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AKL-1)**(20 mg, 0.10 mmol, 49%, 96% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 194.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2798] **단계 2: 4-{2-시클로프로필-6-[6-(하이드록시메틸)-5-메톡시-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AKL-2)**

[2799] 1,4-디옥산 (4 mL) 중 중간체 **(AEG-2)** (20 mg, 1 당량, 60 μmol), 상기 단계 1의 생성물**(AKL-1)**(12.7 mg, 1.1 당량, 66 μmol) 및 Cs_2CO_3(58 mg, 3당량, 0.18 mmol)의 용액에 RuPhos(11 mg, 0.4당량, 24 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(10 mg, 0.2당량, 12 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 38% B 내지 48% B; 파형 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AKL-2)**(9.2 mg, 18 μmol,

31%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*493.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 2H), 7.99 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.14 - 5.09 (m, 3H), 4.67 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 0.99 - 0.90 (m, 4H).

[2800] **예 321: 4-[2-(6-{[(시클로부틸메틸)아미노]메틸}-5-메톡시-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKM-2)의 합성**



[2801]

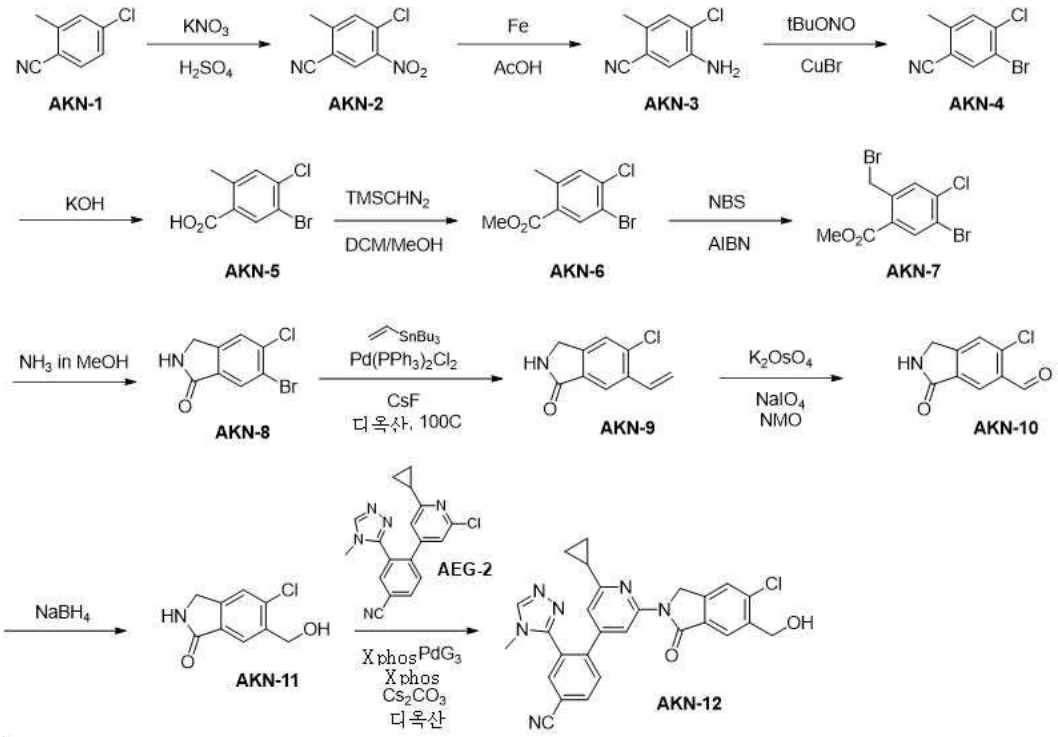
[2802] **단계 1: 4-[2-시클로프로필-6-(6-포르밀-5-메톡시-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AKM-1)**

[2803] DCM (6 mL) 중 화합물 **(AKL-2)** (40 mg, 1 당량, 81 μmol) 및 DMP (69 mg, 2 당량, 0.16 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 DCM(3 x 5 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 491.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[2804] **단계 2: 4-[2-(6-{[(시클로부틸메틸)아미노]메틸}-5-메톡시-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AKM-2)**

[2805] MeOH (9 mL) 중 1-시클로부틸메탄아민, HCl **(AIA-1)** (12 mg, 1.2 당량, 98 μmol) 및 DIPEA (16 mg, 1.5 당량, 0.12 mmol)의 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 상기 단계 1의 생성물**(AKM-1)**(40 mg, 1당량, 82 μmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(6 mg, 2당량, 0.16 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 45% B 내지 55% B; 파형 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AKM-2)**(14.9 mg, 27 μmol, 32%, 98.9% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*560.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 8.22 - 8.18 (m, 2H), 7.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.54 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 3H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.04 - 0.89 (m, 4H).

[2806] **예 322: 4-[2-(5-클로로-6-포르밀-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKN-12)의 합성**



[2807]

[2808] **단계 1: 4-클로로-2-메틸-5-니트로벤조니트릴 (AKN-2)**

[2809] 4-클로로-2-메틸벤조니트릴 **(AKN-1)** (20.0 g, 1 당량, 132 mmol) 및 KNO_3 (13.3 g, 1 당량, 132 mmol)의 혼합물 (농축 H_2SO_4(140 mL) 중)을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(10/1)의 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 재결정화하여 부제 화합물**(AKN-2)**(20.0 g, 102 mmol, 77%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 197.0/199.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2810] **단계 2: 5-아미노-4-클로로-2-메틸벤조니트릴 (AKN-3)**

[2811] AcOH (48 mL, 8.17 당량, 831 mmol), EtOH (200 mL) 및 물 (100mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AKN-2)** (20.0 g, 1 당량, 102 mmol) 및 Fe (28.4 g, 5 당량, 509 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물**(AKN-3)**(8.0 g, 48.2 mmol, 47%, 92% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 167.0/169.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2812] **단계 3: 5-브로모-4-클로로-2-메틸벤조니트릴 (AKN-4)**

[2813] MeCN (133 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AKN-3)** (8.0 g, 1 당량, 48.0 mmol), $CuBr_2$ (16.1 g, 1.5 당량, 72.0 mmol) 및 tBu-아질산염(9.90 g, 2당량, 96.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(10/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AKN-4)**(6.0 g, 26.2 mmol, 54%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 229.9/231.9 $(M+H)^+$ (ES+).

[2814] **단계 4: 5-브로모-4-클로로-2-메틸벤조산 (AKN-5)**

[2815] 상기 단계 3의 생성물**(AKN-4)**(6.0 g, 1당량, 26.0 mmol), 수성 KOH(280 mL, 2 M)의 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 이

를 통해 부제 화합물**(AKN-5)**(5.0 g, 20.2 mmol, 77%, 85% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 248.9/250.9 $(M+H)^+$ (ES+)

[2816] **단계 5: 메틸 5-브로모-4-클로로-2-메틸벤조에이트 (AKN-6)**

[2817] DCM (50 mL) 및 MeOH (50 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(AKN-5)** (5.0 g, 1 당량, 20.0 mmol)의 용액을 $TMSCHN_2$(11.5 mL, 10당량, 200.4 mmol)로 실온에서 1시간 동안 처리하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(10/1)를 갖는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(AKN-6)**(5.0 g, 19.1 mmol, 95%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 262.9/264.9 $(M+H)^+$ (ES+).

[2818] **단계 6: 메틸 5-브로모-2-(브로모메틸)-4-클로로벤조에이트 (AKN-7)**

[2819] DCE (100 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(AKN-6)** (5.0 g, 1 당량, 190 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 AIBN(1.25 g, 0.4당량, 7.61 mmol) 및 NBS(5.07 g, 1.5당량, 28.5 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 342.8/344.8 $(M+H)^+$ (ES+)

[2820] **단계 7: 6-브로모-5-클로로-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (AKN-8)**

[2821] MeOH (120 mL, 7 M) 중 NH_3 중 상기 단계 6의 생성물**(AKN-7)** (5.0 g, 1 당량, 14.6 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 침전된 고형분을 여과에 의해 수집하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 세척하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AKN-8)**(3.0 g, 12.2 mmol, 83%, 92% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 245.9/247.9 $(M+H)^+$ (ES+).

[2822] **단계 8: 5-클로로-6-에테닐-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (AKN-9)**

[2823] 디옥산 (12 mL) 중 상기 단계 7의 생성물**(AKN-8)** (500 mg, 1 당량, 2.03 mmol), 트리부틸(에테닐)스탄난(643 mg, 1당량, 2.03 mmol), 및 CsF(616 mg, 2당량, 4.06 mmol)의 교반 혼합물에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(285 mg, 0.2당량, 0.41 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(20% ACN 최대 80%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AKN-9)**(120 mg, 0.62 mmol, 31%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 194.0/196.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2824] **단계 9: 6-클로로-3-옥소-1,2-디하이드로이소인돌-5-카르브알데히드 (AKN-10)**

[2825] t-BuOH (10 mL) 및 H_2O (10 mL) 중 상기 단계 8의 화합물**(AKN-9)** (312 mg, 1 당량, 1.61 mmol), NMO (378 mg, 2 당량, 3.22 mmol) 및 CA (619 mg, 2 당량, 3.22 mmol)의 용액에 $K_2OsO_4.2H_2O$(59 mg, 0.1당량, 0.16 mmol)를 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaIO_4$(66 mg, 2당량, 0.31 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 196.0/198.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2826] **단계 10: 5-클로로-6-(하이드록시메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (AKN-11)**

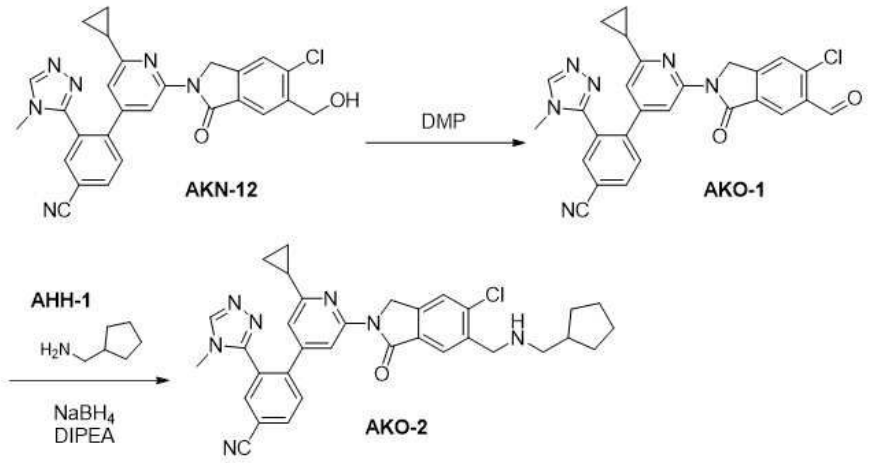
[2827] THF (20 mL) 중 상기 단계 9의 생성물**(AKN-10)** (250 mg, 1 당량, 1.28 mmol)의 교반 혼합물에 $NaBH_4$(97 mg, 2 당량, 2.56 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl(수성)(10 mL)을 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN 최대 50%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AKN-11)**(160 mg,

0.81 mmol, 63%, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 198.0/200.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2828] **단계 11: 4-{2-[5-클로로-6-(하이드록시메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]-6-시클로프로필피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AKN-12)**

[2829] 디옥산(3 mL) 중 중간체**(AEG-2)**(20 mg, 1당량, 60 μmol), 상기 단계 10의 생성물**(AKN-11)**(13 mg, 1.1당량, 66 μmol) 및 Cs_2CO_3(58 mg, 3당량, 0.18 mmol)의 교반 혼합물에 XPhos Pd G3(10 mg, 0.2 당량, 12 μmol) 및 Xphos (6 mg, 0.2 당량, 12 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm, n; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 30% B 내지 60% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 8.73)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AKN-12)**(1.0 mg, 2.0 μmol, 3.4%, 99.0% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 497.3/499.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, Methanol-d4) δ 8.51 (s, 1H), 8.17 - 8.00 (m, 4H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.09 - 0.90 (m, 4H).

[2830] **예 323: 4-(2-(5-클로로-6-(((시클로펜틸메틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKO-2)의 합성**



[2831]

[2832] **단계 1: 4-[2-(5-클로로-6-포르밀-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AKO-1)**

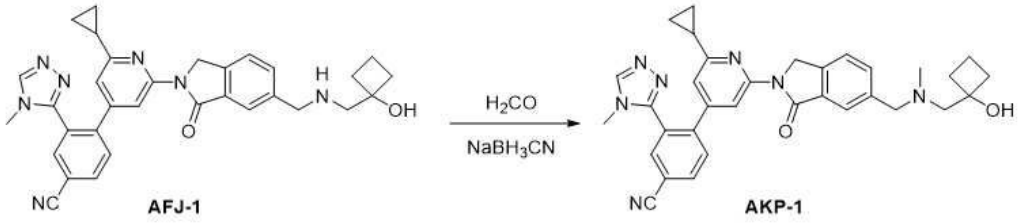
[2833] DCM (1 mL) 중 화합물 **(AKN-12)** (20 mg, 1 당량, 40 μmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 DMP(26 mg, 1.5당량, 60 μmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 DCM(3 x 3 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 495.1/497.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2834] **단계 2: 4-(2-(5-클로로-6-(((시클로펜틸메틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AKO-2)**

[2835] MeOH (2 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AKO-1)** (10 mg, 1 당량, 20 μmol) 및 1-시클로펜틸메탄아민**(AHH-1)**(2.2 mg, 1.1당량, 22 μmol)의 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, $NaBH_4$(2.5 mg, 2당량, 40 μmol)를 실온에서 1시간 동안 첨가하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm, n; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 6% B 내지 36% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 10.63)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AKO-2)**(3.0 mg, 5.2 μmol, 24%, 93.4% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 578.3/580.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, Methanol-d4) δ 8.47 (s, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 2H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.94 - 7.82 (m, 2H), 6.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.01 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 2.00 -

1.87 (m, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 4H), 1.34 - 1.24 (m, 2H), 1.07 - 0.97 (m, 4H).

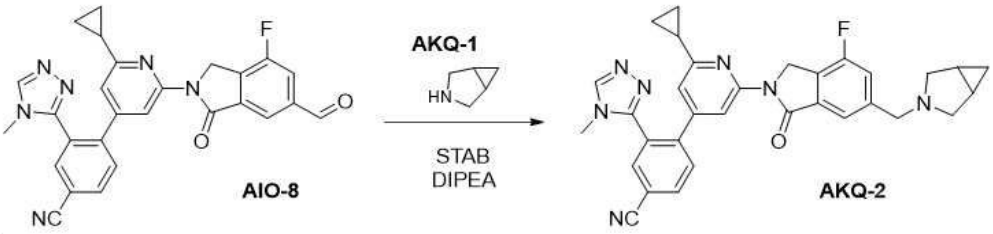
[2836] **예 324: 4-{2-시클로프로필-6-[6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸] (메틸)아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKP-1)의 합성**



[2837]

[2838] MeOH (8 mL) 중 화합물 **(AFJ-1)** (40 mg, 1 당량, 73 μmol) 및 포름알데히드(1 mL)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_3CN$(23 mg, 0.37 mmol, 5당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2일 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 46% B 내지 60% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 7.95)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AKP-1)**(2.6 mg, 4.6 μmol, 6.3%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 560.2 $(M+H)^+$ (SH). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.58 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.15 - 1.96 (m, 5H), 1.82 - 1.67 (m, 1H), 1.52 - 1.35 (m, 1H), 1.09 - 0.94 (m, 4H).

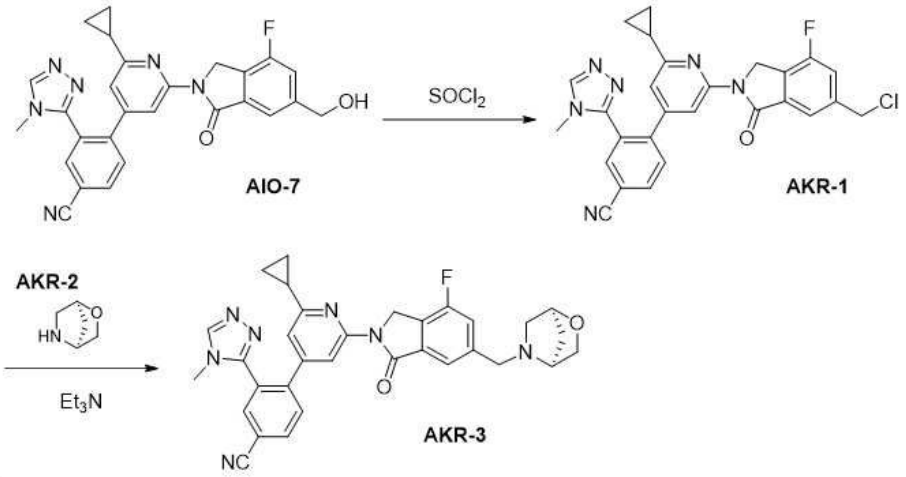
[2839] **예 325: 4-[2-(6-{3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일메틸}-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKQ-2)의 합성**



[2840]

[2841] DCM (5 mL) 중 중간체 **(AIO-8)** (40 mg, 1 당량, 84 μmol) 및 3-아자비시클로[3.1.0]헥산**(AKQ-1)**(10 mg, 1.5당량, 0.13 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(13 mg, 1.2당량, 0.10 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH(OAc)_3$(35 mg, 2당량, 0.17 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 44% B 내지 56% B; 파장: 254/220 nm; RT: 6.32)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AKQ-2)**(2.6 mg, 4.8 μmol, 5.7%, 99.7% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 546.3 $(M+H)^+$ (SH). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.51 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 8.01 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.51 - 1.26 (m, 2H), 1.22 - 0.82 (m, 4H), 0.81 - 0.74 (m, 1H), 0.39 (td, J = 7.7, 4.2 Hz, 1H).

[2842] **예 326: 4-(2-시클로프로필-6-{4-플루오로-6-[(1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일메틸]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKR-3)의 합성**



[2843]

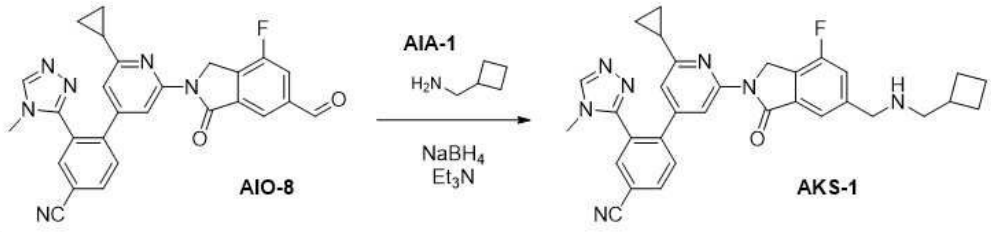
[2844] **단계 1: 4-{2-[6-(클로로메틸)-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]-6-시클로프로필피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AKR-1)**

[2845] DCM (10 mL) 중 중간체 **(AIO-7)** (60 mg, 1 당량, 0.13 mmol)의 교반 혼합물에 $SOCl_2$(0.6 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(9/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AKR-1)**(58 mg, 0.12 mmol, 93%, 93% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 499.1/501.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2846] **단계 2: 4-(2-시클로프로필-6-{4-플루오로-6-[(1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일메틸]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일) (AKR-3)**

[2847] DCM (10 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AKR-1)** (58 mg, 1 당량, 0.12 mmol) 및 (1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄**(AKR-2)**(17 mg, 1.5당량, 0.17 mmol)의 교반 혼합물에 Et_3N(35 mg, 3당량, 0.35 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 38% B 내지 48% B; 파형 길이: 254/210 nm; RT: 8.35)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AKR-3)**(13.6 mg, 24 μmol, 21%, 99.9% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*562.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.21 (h, J = 1.7 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.88 -3.78 (m, 2H), 3.54 (d, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 3.47 (s, 4H), 2.75 (d, J = 9.9, 1.8 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.61 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.04-0.91 (m, 4H).

[2848] **예 327: 4-[2-(6-{[(시클로부틸메틸)아미노]메틸}-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKS-1)의 합성**

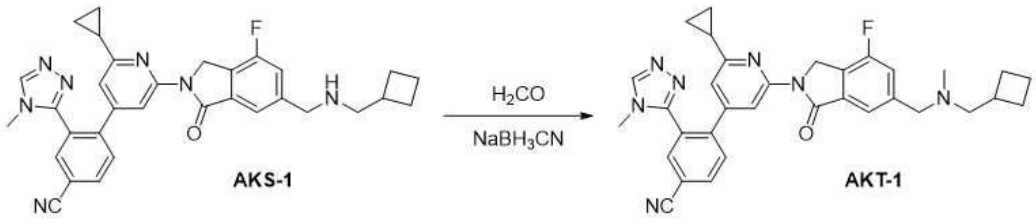


[2849]

[2850] MeOH(5 mL) 중 중간체**(AIO-8)**(30 mg, 1당량, 63 μmol) 및 1-시클로부틸메탄아민**(AIA-1)**(5. mg, 1당량, 63 μmol)의 교반 용액에 Et_3N(32 mg, 5당량, 0.32 mmol)을 질소 분위기 하에 60°C에서 2시간 동안 첨가하였다. 상기

혼합물에 $NaBH_4$(24 mg, 10당량, 0.63 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 19X250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3) 이동상 B: MeCN; 유속: 25 mL/분; 구배: 8분 동안 56 B 내지 62 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 7.03. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물 **(AKS-1)**(12.7 mg, 23 μmol, 37%, 99.5% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 548.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 7.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.48 (s, 2H), 2.42 - 2.38 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 3H), 1.71 - 1.55 (m, 4H), 1.23 (s, 1H), 1.01 - 0.96 (m, 4H).

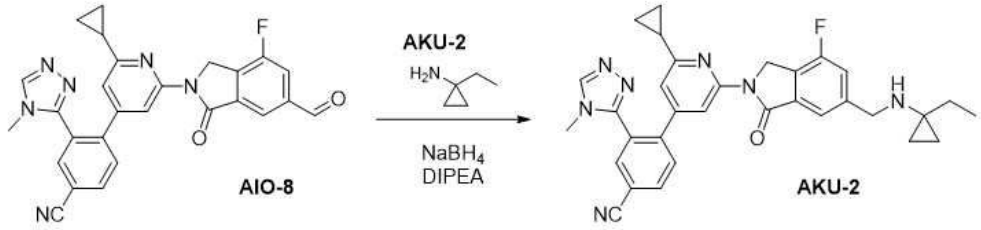
[2851] **예 328: 4-[2-(6-{[(시클로부틸메틸)(메틸)아미노]메틸}-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKT-1)의 합성**



[2852]

[2853] MeOH (5 mL) 중 **(AKS-1)** (30 mg, 1 당량, 55 μmol) 및 포름알데히드(5 mg, 0.165 mmol, 3당량)의 교반 용액에 $NaBH_3CN$(7 mg, 2당량, 0.11 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 19 X250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$) 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 65 B 내지 76 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 7.85. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(AKT-1)**(2.7 mg, 4.8 μmol, 8.8%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 562.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.03 (t, J = 10.6 Hz, 3H), 1.84 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 0.98 (d, J = 6.1 Hz, 4H).

[2854] **예 329: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[(1-에틸시클로프로필)아미노]메틸}-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKU-2)의 합성**

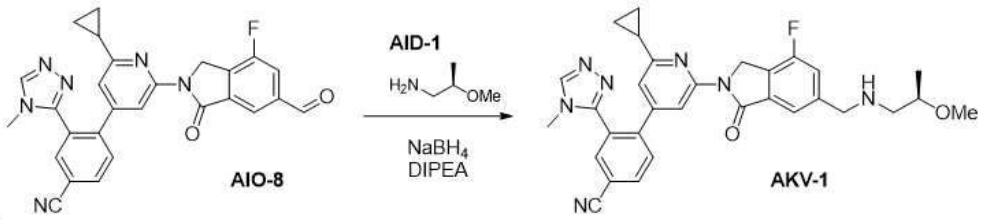


[2855]

[2856] MeOH (3ml) 중 1-에틸시클로프로판-1-아민**(AKU-1)** (92 mg, 10 당량, 0.76 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(49 mg, 0.38 mmol, 5당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 중간체**(AIO-8)**(40 mg, 1당량, 76 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(10 mg, 3.5당량, 0.26 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반

응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 62% B 내지 82% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AKU-2)**(8.1 mg, 14 μmol, 18%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*598.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 2H), 8.04 - 7.92 (m, 3H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 6.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 1.00 - 0.86 (m, 7H), 0.52 - 0.46 (m, 2H), 0.32 (t, J = 2.9 Hz, 2H).

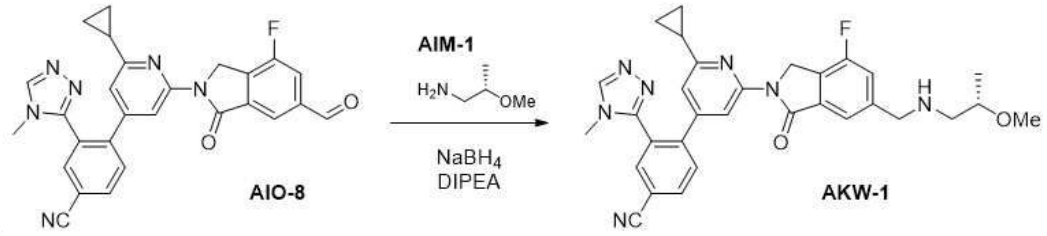
[2857] **예 330: 4-{2-시클로프로필-6-[4-플루오로-6-({[(2R)-2-메톡시프로필]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKV-1)의 합성**



[2858]

[2859] MeOH (6 mL) 중 중간체 **(AIO-8)** (40 mg, 1 당량, 84 μmol)의 교반 혼합물에 (2R)-2-메톡시프로판-1-아민**(AID-1)**(80 mg, 11당량, 0.90 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(25 mg, 7.9당량, 0.66 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 2% B 내지 32% B; 파장 길이: 254 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AKV-1)**(14.2 mg, 26 μmol, 31%, 99.2% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 552.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.26 - 8.15 (m, 2H), 7.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.49 - 2.39 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.00 - 0.86 (m, 4H).

[2860] **예 331: 4-{2-시클로프로필-6-[4-플루오로-6-({[(2S)-2-메톡시프로필]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKW-1)의 합성**

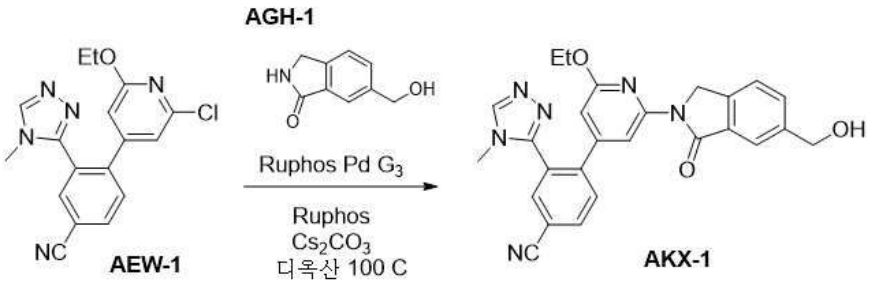


[2861]

[2862] MeOH (8 mL) 중 중간체 **(AIO-8)** (30 mg, 1 당량, 63 μmol) 및 (2S)-2-메톡시프로판-1-아민 **(AIM-1)** (7 mg, 1.2 당량, 76 μmol)의 교반 용액에 DIPEA(24 mg, 3당량, 0.19 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.32 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 19*250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 25 mL/분; 구배: 8분 동안 17% B 내지 47% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 7.18)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AKW-1)**(3.4 mg, 6.2 μmol, 9.6%, 97.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 552.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 8.02 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J

= 8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.66 - 2.62 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.07 - 0.97 (m, 4H).

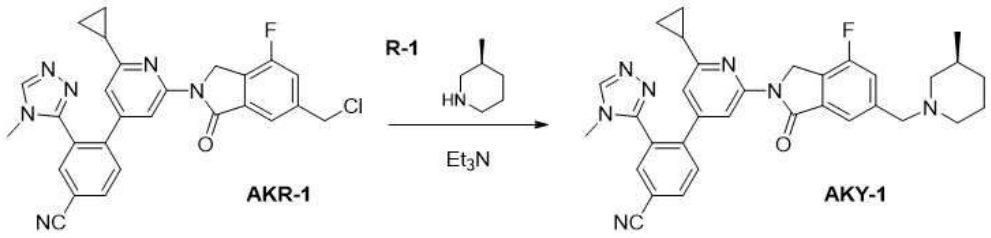
[2863] **예 332: 4-{2-에톡시-6-[6-(하이드록시메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKX-1)의 합성**



[2864]

[2865] 1,4-디옥산 (8 mL) 중 중간체 (**AEW-1**) (20 mg, 1 당량, 59 μmol), 중간체 (**AGH-1**) (12 mg, 1.3 당량, 77 μmol) 및 Cs_2CO_3 (38 mg, 2 당량, 0.12 mmol)의 용액에 RuPhos(11 mg, 0.4당량, 24 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(10 mg, 0.2당량, 12 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 30% B 내지 44% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.02)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물(**AKX-1**)(3.0 mg, 6.4 μmol, 11%, 99.5% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 467.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 6.42 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.44 - 4.34 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

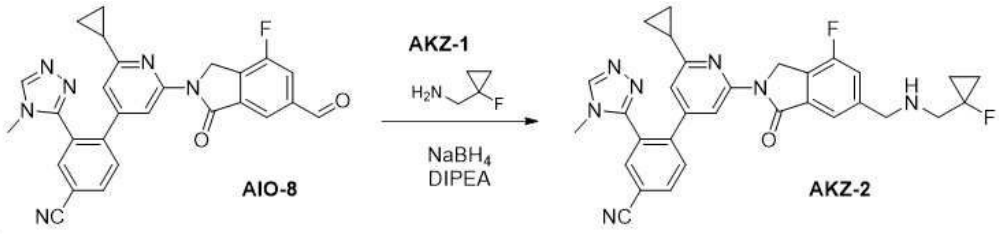
[2866] **예 333: 4-[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-{[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKY-1)의 합성**



[2867]

[2868] DCM (8 mL) 중 중간체 (**AKR-1**) (30 mg, 1 당량, 60 μmol) 및 (3S)-3-메틸피페리딘 (**R-1**) (9 mg, 1.5 당량, 90 μmol)의 교반 용액에 Et3N(30 mg, 5당량, 0.30 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 2% B 내지 32% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 11.48)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물(**AKY-1**)(8.6 mg, 15 μmol, 25%, 99.5% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*562.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.94 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 3H), 2.71 (s, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.60 (s, 4H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 0.98 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 0.83 - 0.79 (m,4H).

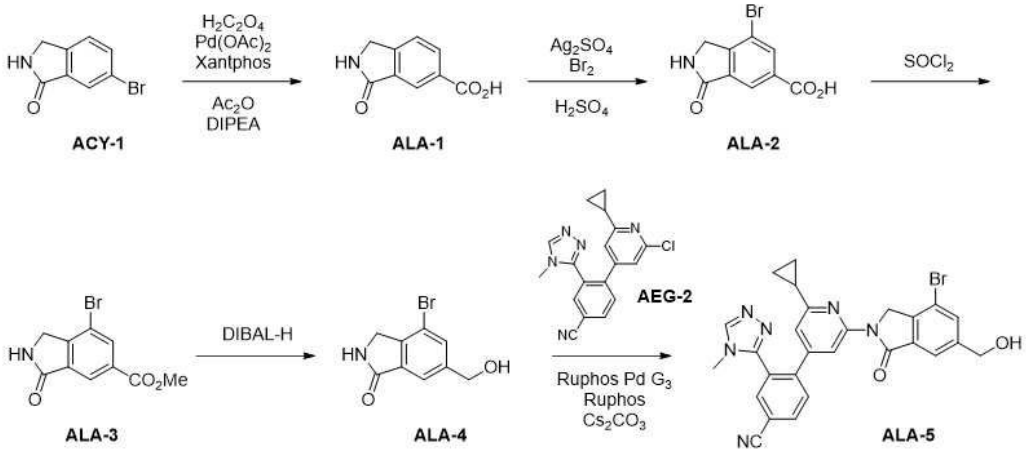
[2869] **예 334: 4-{2-시클로프로필-6-[4-플루오로-6-({[(1-플루오로시클로프로필) 메틸]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AKZ-2)의 합성**



[2870]

[2871] MeOH(8 mL) 중 1-(1-플루오로시클로프로필)메탄아민**(AKZ-1)** (6.7 mg, 1.2 당량, 76 μmol)의 용액을 실온에서 DIPEA(24 mg, 3당량, 0.19 mmol)로 5분 동안 처리한 다음, 실온에서 중간체**(AIO-8)**(30 mg, 1당량, 63 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.32 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 25 mL/분; 구배: 8분 동안 50% B 내지 66% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.62)을 갖는 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AKZ-2)**(11 mg, 20 μmol, 32%, 99.6% 순도)을 백색 고형 분으로서 수득하였다. *m/z* 552.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 8.02 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 6.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.92 (d, J = 21.5 Hz, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.07 - 0.96 (m, 6H), 0.70 - 0.62 (m, 2H).

[2872] **예 335: 4-{2-[4-브로모-6-(하이드록시메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]-6-시클로프로필피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALA-5)의 합성**



[2873]

[2874] **단계 1: 3-옥소-1,2-디하이드로이소인돌-5-카르복실산 (ALA-1)**

[2875] DMF (10 mL) 중 6-브로모-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 **(ACY-1)** (500 mg, 1 당량, 2.36 mmol) 및 옥살산 (357 mg, 1.2 당량, 2.83 mmol)의 교반 용액에 Ac_2O(361 mg, 1.5당량, 3.54 mmol) 및 DIPEA(4.57 g, 1.5당량, 3.54 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 Xantphos(273 mg, 0.2당량, 0.47 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$(53 mg, 0.1당량, 0.24 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% MeCN, 20분 내 최대 20%; 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(ALB-1)**(226 mg, 1.28 mmol, 54%, 95% 순도)을 백색 고형 분으로서 수득하였다. *m/z* 178.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2876] **단계 2: 7-브로모-3-옥소-1,2-디하이드로이소인돌-5-카르복실산 (ALA-2)**

[2877] 상기 단계 1의 생성물**(ALA-1)**(226 mg, 1당량, 1.27 mmol)의 교반 용액에 (농축 H_2SO_4(5 mL) 중) Ag_2SO_4(398 mg, 1당량, 1.28 mmol) 및 Br_2(245 mg, 1.2당량, 1.53 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 12

시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 그런 다음, 0°C에서 10 mL의 얼음물을 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(20% MeCN 최대 30%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(ALA-2)**(150 mg, 0.59 mmol, 46%, 92% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 256.0/258.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2878] **단계 3: 메틸 7-브로모-3-옥소-1,2-디하이드로이소인돌-5-카르복실레이트 (ALA-3)**

[2879] MeOH (10 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ALA-2)** (150 mg, 1 당량, 0.59 mmol)의 교반 용액에 $SOCl_2$(209 mg, 3당량, 1.76 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)의 TLC로 정제하여 부제 화합물**(ALA-3)**(150 mg, 0.56 mmol, 95%, 92% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 270.0/272.0 $(M+H)^+$ (ES+)

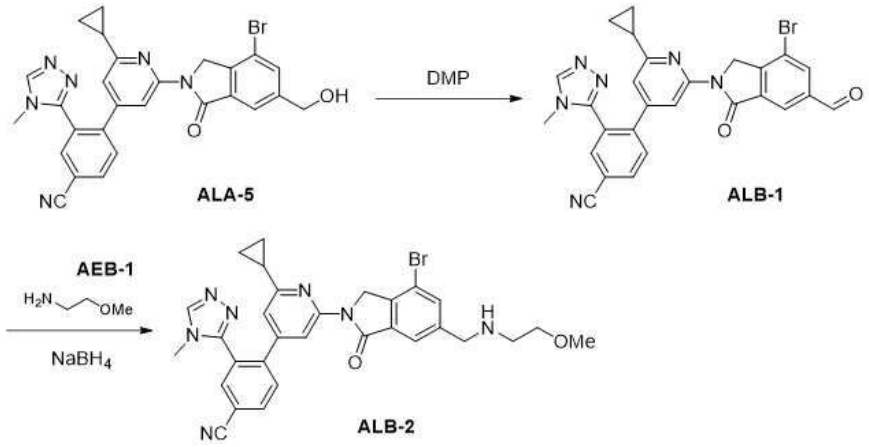
[2880] **단계 4: 4-브로모-6-(하이드록시메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (ALA-4)**

[2881] THF (10 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(ALA-3)** (150 mg, 1 당량, 0.56 mmol)의 교반 용액에 THF(5.6 mL, 1.0 M, 10당량, 5.60 mmol) 중 DIBAL-H(g)를 질소 분위기 하에 0℃에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 그런 다음, 0°C에서 3 mL의 얼음물을 첨가하여 반응물을 급냉시킨 다음, *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)의 TLC로 정제하여 부제 화합물**(ALA-4)**(90 mg, 0.37 mmol, 67%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 242.0/244.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2882] **단계 5: 4-{2-[4-브로모-6-(하이드록시메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]-6-시클로프로필피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (ALA-5)**

[2883] 디옥산 (10 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(ALA-4)** (90 mg, 1 당량, 0.37 mmol), 중간체 **(AEG-2)** (250 mg, 2 당량, 0.74 mmol) 및 Cs_2CO_3 (243 mg, 2 당량, 0.74 mmol)의 교반 용액에 Ruphos(69 mg, 0.4당량, 0.15 mmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(62 mg, 0.2당량, 74 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)로 TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 25% B 내지 55% B; 파장 길이: 254 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ALA-5)**(6.1 mg, 11 μmol, 30%, 98.3% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*541.1/543.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 6.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.62 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.07 - 0.92 (m, 4H).

[2884] **예 336: 4-[2-(4-브로모-6-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALB-2)의 합성**



[2885]

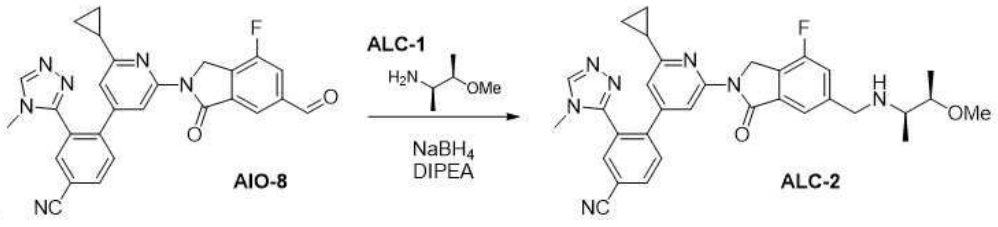
[2886] **단계 1: 4-[2-(4-브로모-6-포르밀-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (ALB-1)**

[2887] DCM (5 mL) 중 화합물 **(ALA-5)** (60 mg, 1 당량, 0.11 mmol) 및 DMP (62 mg, 1.3 당량, 0.14 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 DCM(3 x 3 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 539.1/541.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2888] **단계 2: 4-[2-(4-브로모-6-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (ALB-2)**

[2889] MeOH (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ALB-1)** (60 mg, 1 당량, 0.11 mmol) 및 2-메톡시에탄-1-아민**(AEB-1)**(13 mg, 1.5당량, 0.17 mmol)의 용액을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(8 mg, 2당량, 0.22 mmol)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 0℃에서 MeOH(2 mL)를 첨가하여 반응물을 급냉시킨 다음, *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150mm, 5 μm, n; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 2% B 내지 32% B; 파장 길이: 254 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ALB-2)**(9.7 mg, 16 μmol, 15%, 99.5% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*598.0/600.0$(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 - 8.16 (m, 2H), 7.96 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 6.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.64 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.02 - 0.94 (m, 4H).

[2890] **예 337: 4-{2-시클로프로필-6-[4-플루오로-6-({[(2R,3R)-3-메톡시부탄-2-일]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALC-2)의 합성**

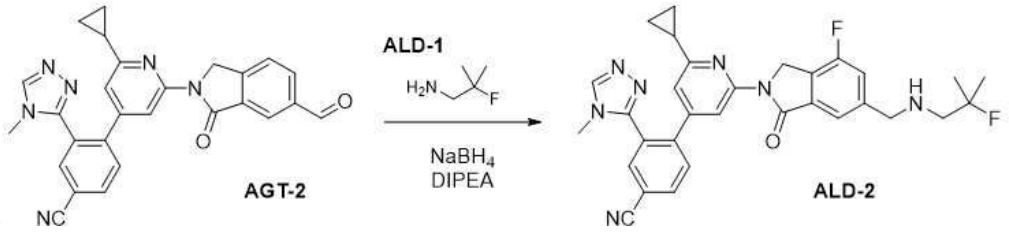


[2891]

[2892] MeOH(8 mL) 중 중간체 **(AIO-8)**(30 mg, 1당량, 63 μmol), DIPEA(32 mg, 4당량, 0.25 mmol), 및 (2R,3R)-3-메톡시부탄-2-아민**(ALC-1)**(8.4 mg, 1.3당량, 82 μmol)의 용액을 60℃에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.32 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%

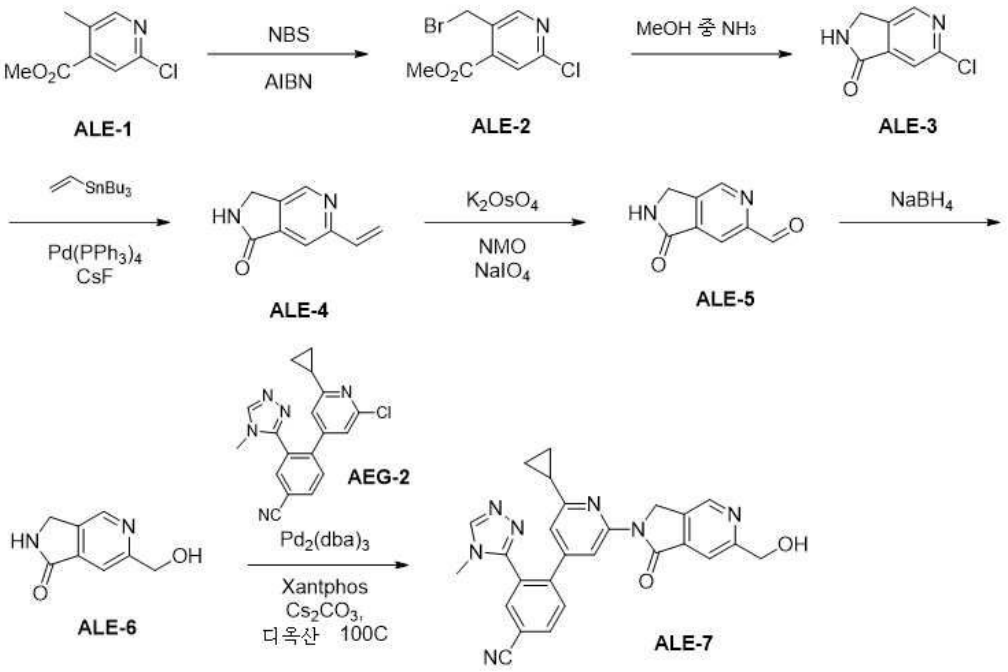
NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 43% B 내지 53% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.45)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(ALC-2)**(8.0 mg, 14 μmol, 23%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 566.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 8.03 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 6.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.98 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.21 - 3.10 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.07 - 0.97 (m, 7H).

[2893] **예 338: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[(2-플루오로-2-메틸프로필)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALD-2)의 합성**

[2894] 

[2895] MeOH (20 mL) 중 2-플루오로-2-메틸프로판-1-아민 **(ALD-1)** (7 mg, 1.2 당량, 78 μmol)의 용액을 실온에서 DIPEA(34 mg, 4당량, 0.26 mmol)로 5분 동안 처리한 다음, 실온에서 중간체**(AGT-2)**(30 mg, 1당량, 65 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 45% B 내지 52% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.83)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ALD-2)**(6.1 mg, 11 μmol, 17%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 536.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 8.05 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.68 (d, J = 19.6 Hz, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.06 - 0.95 (m, 4H).

[2896] **예 339: 4-{2-시클로프로필-6-[6-(하이드록시메틸)-1-옥소-3H-피롤로[3,4-c] 피리딘-2-일] 피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALE-7)의 합성**



[2897]

[2898] **단계 1: 메틸 5-(브로모메틸)-2-클로로피리딘-4-카르복실레이트 (ALE-2)**

[2899] (트리플루오로메틸)벤젠 (25 mL) 중 메틸 2-클로로-5-메틸피리딘-4-카르복실레이트 **(ALE-1)** (900 mg, 1 당량, 4.85 mmol) 및 NBS (949 mg, 1.1 당량, 5.33 mmol)의 교반 용액에 AIBN(239 mg, 0.3당량, 1.45 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1/5)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ALE-2)**(920 g, 3.5 mmol, 40%, 95% 순도)을 연황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 263.9/265.9 $(M+H)^+$ (ES+).

[2900] **단계 2: 6-클로로-2H,3H-피롤로[3,4-c] 피리딘-1-온 (ALE-3)**

[2901] NH_3/MeOH (10 mL, 7 M) 중 상기 단계 1의 생성물**(ALE-2)** (920 mg, 1 당량, 3.48 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 20%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ALE-3)**(400 mg, 2.38 mmol, 58%, 90% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 169.0/171.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[2902] **단계 3: 6-에테닐-2H,3H-피롤로[3,4-c] 피리딘-1-온 (ALE-4)**

[2903] 디옥산 (12 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ALE-3)** (240 mg, 1 당량, 1.42 mmol) 및 트리부틸(에테닐)스탄난(542 mg, 1.2당량, 1.71 mmol)의 교반 용액에 CsF(433 mg, 2당량, 2.85 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 질소 분위기 하에 실온에서 $Pd(PPh_3)_4$(329 mg, 0.2당량, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 추가로 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 MeCN(0% MeCN 최대 20%, 30분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ALE-4)**(180 mg, 1.12 mmol, 73%, 92% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 161.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2904] **단계 4: 1-옥소-2H,3H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-카르브알데히드 (ALF-5)**

[2905] t-BuOH (5 mL) 및 H_2O (5 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(ALE-4)** (180 mg, 1 당량, 1.12 mmol) 및 2-하이드록시프로판-1,2,3-트리카르복실산(281 mg, 1.3당량, 1.46 mmol)의 교반 용액에 NMO (171 mg, 1.3 당량, 1.46 mmol) 및 K_2OsO_4 (41 mg, 0.1 당량, 0.11 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위

기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaIO_4$(481 mg, 2당량, 2.25 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(5/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ALE-5)**(80 mg, 0.49 mmol, 42%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 163.0 $(M+H)^+$ (ES+).

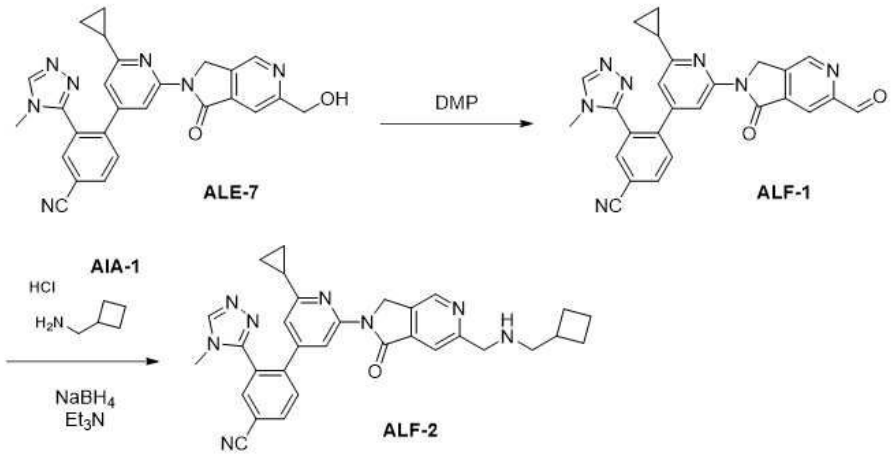
[2906] **단계 5: 6-(하이드록시메틸)-2H,3H-피롤로[3,4-c] 피리딘-1-온 (ALE-6)**

[2907] MeOH (8 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(ALE-5)** (80 mg, 1 당량, 0.49 mmol)의 교반 용액에 $NaBH_4$(93 mg, 5당량, 2.47 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ALE-6)**(40 mg, 0.24 mmol, 44%, 93% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 165.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2908] **단계 6: 4-{2-시클로프로필-6-[6-(하이드록시메틸)-1-옥소-3H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (ALE-7)**

[2909] 디옥산(5 mL) 중 중간체 **(AEG-2)** (30 mg, 1 당량, 89 μmol) 및 상기 단계 5의 생성물**(ALE-6)**(16 mg, 1.1당량, 98 μmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3(58 mg, 2당량, 0.18 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 RuPhos(17 mg, 0.4당량, 36 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(15 mg, 0.2당량, 18 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 24% B 내지 34% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.92)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(ALE-7)**(3.5 mg, 7.6 μmol, 8.4%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 464.0 (M+H)+ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.62 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.68 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.02 - 0.90 (m, 4H).

[2910] **예 340: 4-[2-(6-{[(시클로부틸메틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALF-2)의 합성**



[2911]

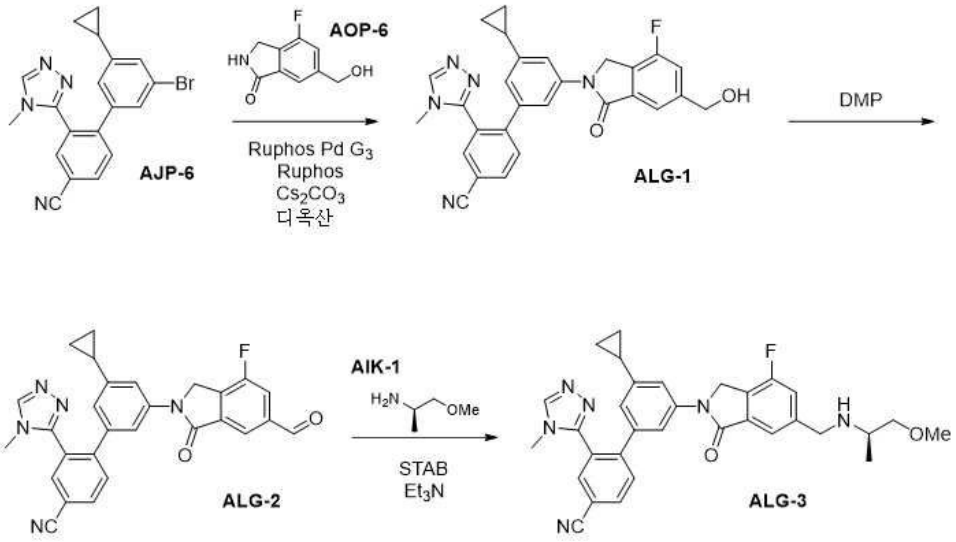
[2912] **단계 1: 4-(2-에틸-6-{6-포르밀-1-옥소-3H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (ALF-1)**

[2913] DCM (5 mL) 중 화합물 **(ALE-7)** (50 mg, 1 당량, 0.11 mmol)의 교반 용액에 DMP(23 mg, 0.5당량, 54 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물 **(ALF-1)**(50 mg, 0.11 mmol, 98%, 94% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 462.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[2914] **단계 2: 4-[2-(6-{[(시클로부틸메틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (ALF-2)**

[2915] MeOH (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ALF-1)** (30 mg, 1 당량, 65 μmol) 및 DIPEA (25 mg, 3 당량, 0.20 mmol)의 교반 용액에 1-시클로부틸메탄아민, HCl**(AIA-1)**(12 mg, 1.5당량, 98 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5 당량, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 40% B 내지 60% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 7.4)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ALF-2)**(7.5 mg, 14 μmol, 21%, 97.1%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 531.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.78 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.55 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 3H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.07 - 0.89 (m, 4H).

[2916] **예 341: 3'-시클로프로필-5'-[4-플루오로-6-({[(2R)-1-메톡시프로판-2-일]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴(ALG-3)의 합성**

[2917] 

[2918] **단계 1: 3'-시클로프로필-5'-[4-플루오로-6-(하이드록시메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴 (ALG-1)**

[2919] 디옥산(10 mL) 중 중간체 **(AJP-6)**(160 mg, 1당량, 0.42 mmol), 중간체 **(AIO-6)**(92 mg, 1.2당량, 0.51 mmol) 및 Cs_2CO_3(412 mg, 3당량, 1.27 mmol)의 교반 혼합물에 RuPhos(79 mg, 0.4당량, 0.17 mmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(71 mg, 0.2당량, 0.08 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ALG-1)**(100 mg, 0.21 mmol, 49%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 480.2 $(M+H)^+$ (ES+)

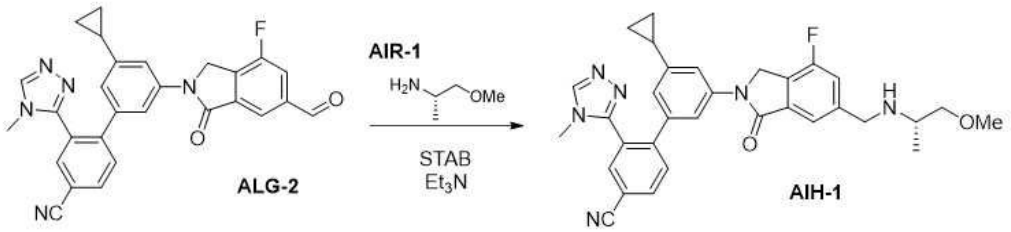
[2920] **단계 2: 3'-시클로프로필-5'-(4-플루오로-6-포르밀-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴 (ALG-2)**

[2921] DCM (10 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ALG-1)** (40 mg, 1 당량, 83 μmol)의 교반 혼합물에 DMP(42 mg, 1.2당량, 0.10 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 DCM(3 x 3 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 478.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[2922] **단계 3: 3'-시클로프로필-5'-[4-플루오로-6-({[(2R)-1-메톡시프로판-2-일]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴 (ALG-3)**

[2923] MeOH (12 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ALG-2)** (35 mg, 1 당량, 73 μmol)의 용액을 질소 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 (2R)-1-메톡시프로판-2-아민**(AIK-1)**(9.8 mg, 1.5당량, 0.11 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(6 mg, 2당량, 0.15 mmol)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 공기 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 38% B 내지 48% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.67)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ALG-3)**(9.6 mg, 13 μmol, 24%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 551.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.51 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.96-3.75 (m, 2H), 3.27 (d, J = 9.3, 6.3 Hz, 4H), 3.18 (d, J = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.74 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 1.88 (t, J = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 1.03-0.87 (m, 5H), 0.58-0.46 (m, 2H).

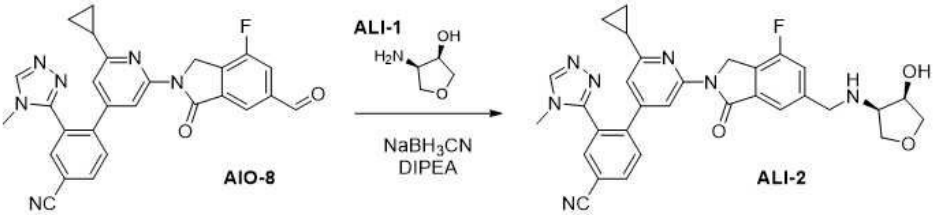
[2924] **예 342: 3'-시클로프로필-5'-[4-플루오로-6-({[(2S)-1-메톡시프로판-2-일]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보니트릴(ALH-1)의 합성**



[2925]

[2926] MeOH (12 mL) 중 중간체 **(ALG-2)** (35 mg, 1 당량, 73 μmol)의 용액을 질소 분위기 하에 60℃에서 (2S)-1-메톡시프로판-2-아민**(AIR-1)**(10 mg, 1.5당량, 0.11 mmol)으로 2시간 동안 처리하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(6 mg, 2당량, 0.15 mmol)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 공기 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 38% B 내지 48% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.67)의 분취-HPLC로 정제하여 3 표제 화합물 **(ALH-1)**(8.8 mg, 16 μmol, 22%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 551.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.62 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.24 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.18 (d, J = 9.4, 5.5 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.76-2.71 (m, 1H), 1.87 (d, J = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 1.01-0.88 (m, 5H), 0.56-0.48 (m, 2H).

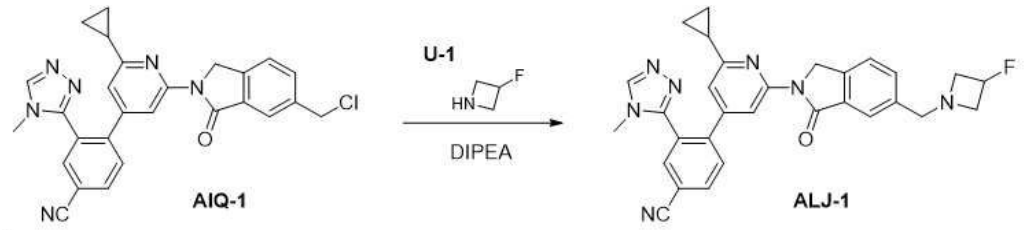
[2927] **예 343: 4-{2-시클로프로필-6-[4-플루오로-6-({[(3R,4R)-4-하이드록시옥솔란-3-일]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALI-2)의 합성**



[2928]

[2929] MeOH(8 mL) 중 중간체 **(AIO-8)**(30 mg, 63 μmol, 1당량), DIPEA(32 mg, 4당량, 0.25 mmol) 및 (3R,4R)-4-아미노옥솔란-3-올**(ALI-1)**(8 mg, 1.3당량 82 μmol)의 용액을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_3CN$(79 mg, 20당량, 1.26 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2일 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm 5μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 19% B 내지 26% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 9.5)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ALI-2)**(4.2 mg, 7.4 μmol, 12%, 98.1% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 566.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 8.02 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.01 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 3H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.50 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.09 - 0.95 (m, 4H).

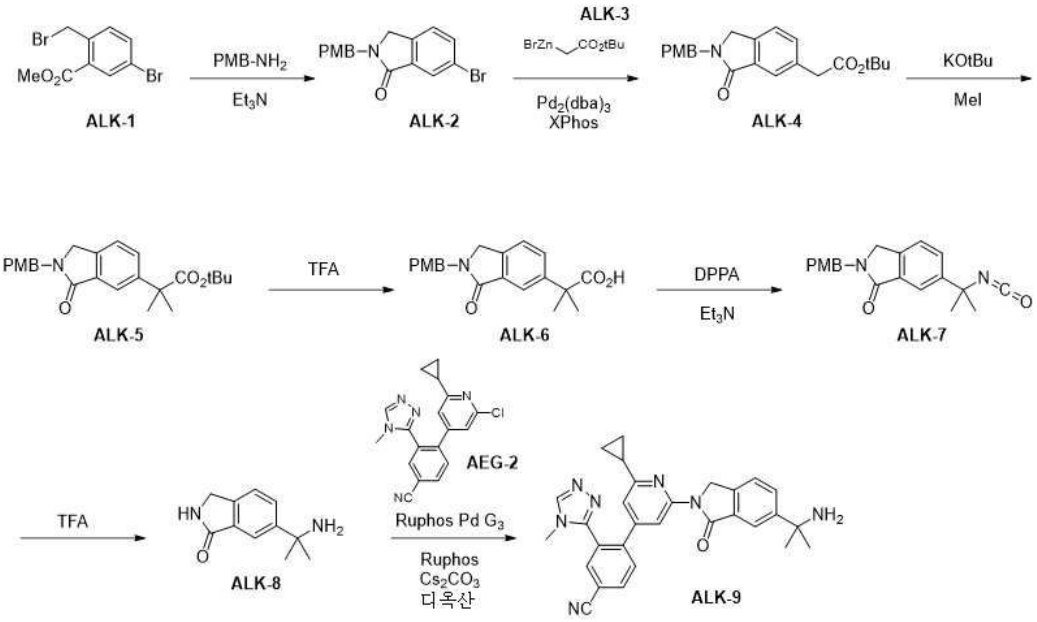
[2930] **예 344: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[(3-플루오로아제티딘-1-일)메틸]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALJ-1)의 합성**



[2931]

[2932] DCM (12 mL) 중 3-플루오로아제티딘 **(U-1)** (8 mg, 1.2 당량, 0.11 mmol)의 용액을 실온에서 DIPEA(48 mg, 4당량, 0.38 mmol)로 5분 동안 처리한 다음, 중간체**(AIQ-1)**(45 mg, 1당량, 94 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 45% B 내지 50% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.43)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ALJ-1)**(26.7 mg, 51 μmol, 55%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 520.1 $(M+H)^+$ (ES+H). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.25 - 5.18 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 2.06 - 1.99 m, 1H), 1.05 - 0.95 (m, 4H).

[2933] **예 345: 4-{2-[6-(2-아미노프로판-2-일)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]-6-시클로프로필피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALK-9)의 합성**



[2934]

[2935] **단계 1: 6-브로모-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-3H-이소인돌-1-온 (ALK-2)**

[2936] MeOH(50 mL) 중 메틸 5-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트**(ALK-1)**(3.00 g, 1당량, 9.74 mmol) 및 Et_3N(1.97 g, 2당량, 19.5 mmol) 및 PMB-NH_2(2.00 g, 1.5당량, 14.6 mmol)의 용액을 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(3/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(ALK-2)**(2.5 g, 7.55 mmol, 77%, 90% 순도)을 갈색 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 332.0/334.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2937] **단계 2:삼차-부틸 2-{2-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-옥소-1H-이소인돌-5-일}아세테이트 (ALK-4)**

[2938] THF (15 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ALK-2)** (500 mg, 1 당량, 1.51 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (69 mg, 0.05 당량, 75 μmol) 및 XPhos (72 mg, 0.1 당량, 0.15 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 삼차-부틸 2-(아연-람다2-브로마닐)아세테이트**(ALK-3)**(1.96 g, 5당량, 7.53 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 추가로 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1/2)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ALK-4)**(400 mg, 1.09 mmol, 72%, 94% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 368.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[2939] **단계 3:삼차-부틸 2-{2-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-옥소-1H-이소인돌-5-일}-2-메틸프로파노에이트 (ALK-5)**

[2940] THF (10 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ALK-4)** (400 mg, 1 당량, 1.09 mmol) 및 t-BuOK (366 mg, 3 당량, 3.27 mmol)의 교반 용액에 CH_3I(773 mg, 5당량, 5.45 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 0℃에서 5 mL의 MeOH를 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1/3)로 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ALK-5)**(230 mg, 0.58 mmol, 53%, 92% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 396.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[2941] **단계 4: 2-{2-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-옥소-1H-이소인돌-5-일}-2-메틸프로판산 (ALK-6)**

[2942] DCM (6 mL) 중 상기 단계 3의 생성물 **(ALK-5)** (230 mg, 1 당량, 0.58 mmol) 및 TFA (2 mL) 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 80 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물 **(ALK-6)**(140 mg, 0.32 mmol, 71%, 94% 순도)을 갈색-황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 340.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[2943] **단계 5: 6-(2-이소시아나토프로판-2-일)-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-3H-이소인돌-1-온 (ALK-7)**

[2944] DCM (6 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(ALK-6)** (130 mg, 1 당량, 0.38 mmol) 및 DPPA (264 mg, 2.5 당량, 0.96 mmol)의 교반 용액에 Et_3N(97 mg, 2.5당량, 0.96 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1/3)로 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ALK-7)**(80 mg, 0.24 mmol, 62%, 90% 순도)을 갈색-황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 337.2 $(M+H)^+$ (ES+)

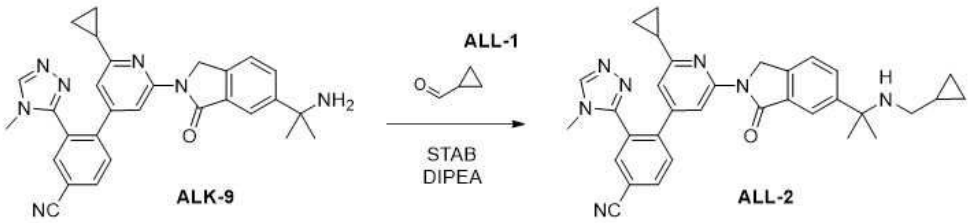
[2945] **단계 6: 6-(2-아미노프로판-2-일)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (ALK-8)**

[2946] TFA (10 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(ALK-7)** (80 mg, 1 당량, 0.24 mmol)의 용액을 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(0% MeCN 최대 70%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(ALK-8)**(30 mg, 0.16 mmol, 66%, 92% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 191.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2947] **단계 7: 4-{2-[6-(2-아미노프로판-2-일)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]-6-시클로프로필피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (ALK-9)**

[2948] 디옥산(5 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(ALK-8)**(30 mg, 1당량, 0.16 mmol), 중간체**(AEG-2)**(58 mg, 1.1당량, 0.17 mmol), 및 Cs_2CO_3(103 mg, 2당량, 0.32 mmol)의 교반 용액에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(26 mg, 0.2당량, 32 μmol) 및 RuPhos(29 mg, 0.4당량, 63 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 19*250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 38% B 내지 48% B; 파장 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ALK-9)**(5.3 mg, 11 μmol, 6.8%, 99.5% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 490.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.21 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.97 - 7.84 (m, 4H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.44 (s, 6H), 1.04 - 0.94 (m, 4H).

[2949] **예 346: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{2-[(시클로프로필메틸)아미노] 프로판-2-일}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALL-2)의 합성**

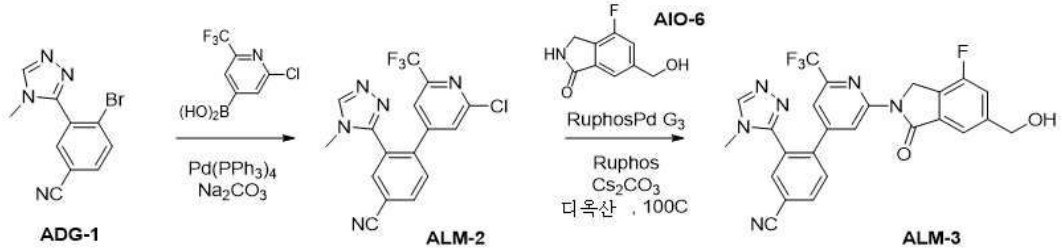


[2950]

[2951] MeOH (5 mL) 중 화합물 **(ALK-9)** (30 mg, 1 당량, 61 μmol) 및 시클로프로판카르브알데히드 **(ALL-1)** (13 mg, 3 당량, 0.18 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(48 mg, 6당량, 0.37 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH(OAc)_3$(65 mg, 5당량, 0.31 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm, n; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 31% B 내지 61% B; 파장 길이: 254 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ALL-2)**(6.6 mg, 12 μmol, 20%, 98.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 544.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 2H), 8.05 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.13 - 1.99 (m, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.08 - 0.94 (m, 4H), 0.92 - 0.81 (m, 1H), 0.48 - 0.40 (m, 2H), 0.05 - 0.02 (m, 2H).

[2952] **예 347: 4-{2-[4-플루오로-6-(하이드록시메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일}-**

3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALM-3)의 합성



[2953]

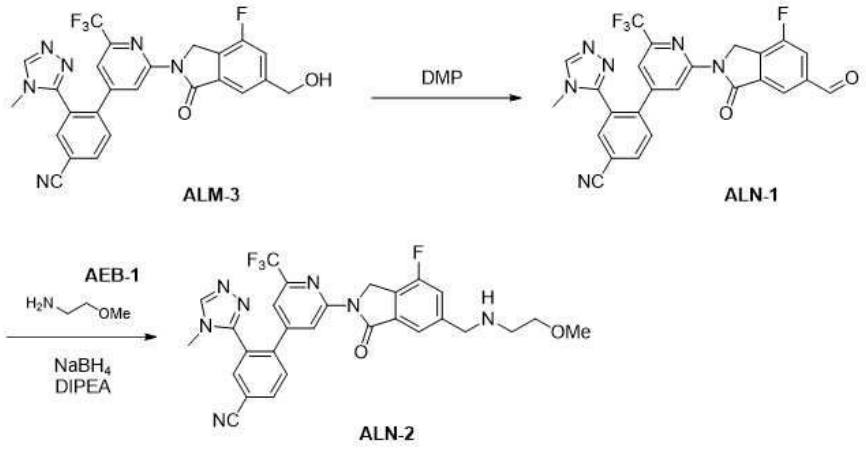
[2954] 단계 1: 4-[2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (ALM-2)

[2955] THF (10 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 중간체 **(ADG-1)** (100 mg, 1 당량, 0.38 mmol) 및 2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일보론산 **(ALM-1)** (94 mg, 1.1 당량, 0.42 mmol)의 교반 용액에 Na_2CO_3(121 mg, 3당량, 1.14 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 질소 분위기 하에 실온에서 $Pd(PPh_3)_4$(44 mg, 0.1당량, 38 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ALM-2)**(68 mg, 0.19 mmol, 47%, 95% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 364.0/366.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[2956] 단계 2: 4-{2-[4-플루오로-6-(하이드록시메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (ALM-3)

[2957] 디옥산(5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ALM-2)**(30 mg, 1당량, 0.08 mmol) 및 중간체**(AIO-6)**(22 mg, 1.5당량, 0.12 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3(54 mg, 2당량, 0.16 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 RuPhos(16 mg, 0.4당량, 33 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(14 mg, 0.2당량, 16 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 38% B 내지 48% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.3)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ALM-3)**(3.9 mg, 7.7 μmol, 9.3%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 509.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 - 8.24 (m, 2H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 5.53 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.63 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H).

[2958] 예 348: 4-[2-(4-플루오로-6-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALN-2)의 합성



[2959]

[2960] 단계 1: 4-[2-(4-플루오로-6-포르밀-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-

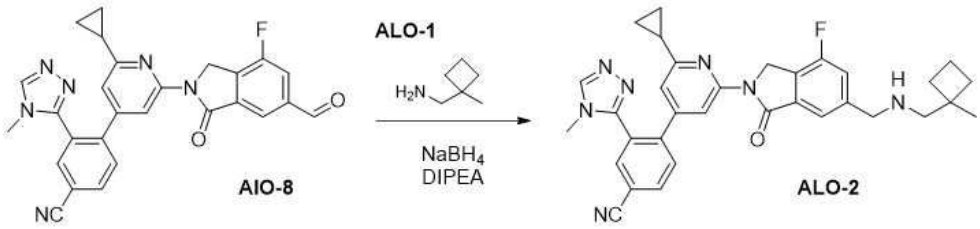
1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (ALN-1)

[2961] DCM (5 mL) 중 화합물 **(ALM-3)** (55 mg, 1 당량, 0.11 mmol)의 교반 용액에 DMP(69 mg, 1.5당량, 0.16 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 DCM(3 x 2 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ALN-1)**(50 mg, 99 μmol, 86%, 96% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 507.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[2962] **단계 2: 4-[2-(4-플루오로-6-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (ALN-2)**

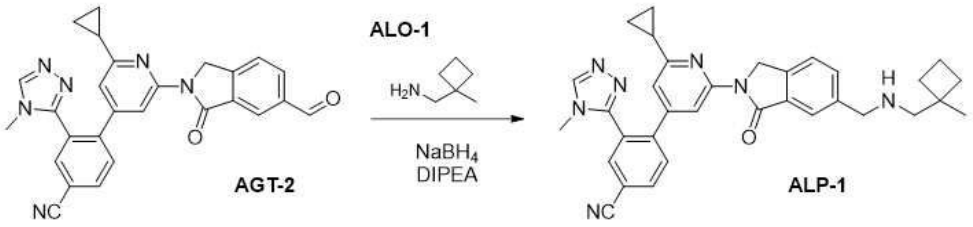
[2963] MeOH (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ALN-1)** (35 mg, 1 당량, 0.07 mmol) 및 2-메톡시에탄-1-아민**(AEB-1)**(8 mg, 1.5당량, 0.10 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(27 mg, 3당량, 0.21 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(13 mg, 5당량, 0.35 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150mm, 5 μm, n; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 2% B 내지 30% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 7.7)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(ALN-2)**(13.1 mg, 23 μmol, 33%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 566.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.58 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.63 (t, J = 5.7 Hz, 2H).

[2964] **예 349: 4-{2-시클로프로필-6-[4-플루오로-6-({[(1-메틸시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALO-2)의 합성**

[2965] 

[2966] MeOH(8 mL) 중 1-(1-메틸시클로부틸)메탄아민**(ALO-1)**(13 mg, 1.3당량, 0.14 mmol) 및 DIPEA(54 mg, 4당량, 0.42 mmol)의 용액을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 중간체**(AIO-8)**(50 mg, 1당량, 0.10 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(20 mg, 5당량, 0.52 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 60% B 내지 73% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 7.57)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(ALO-2)**(7.2 mg, 13 μmol, 12%, 99.5% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 562.1 $(M+H)^+$ (ES+H). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 8.03 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.75 (m, 4H), 1.74 - 1.60 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.07 - 0.92 (m, 4H).

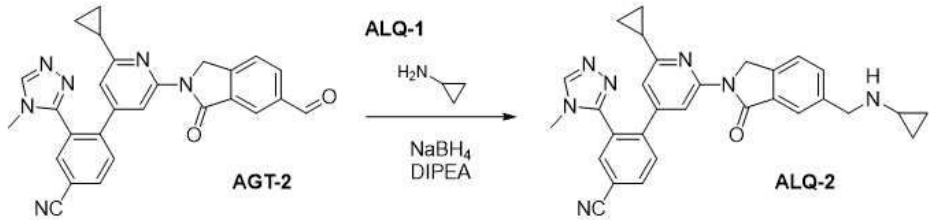
[2967] **예 350: 4-{2-시클로프로필-6-[6-({[(1-메틸시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALP-1)의 합성**



[2968]

[2969] MeOH(12 mL) 중 1-(1-메틸시클로부틸)메탄아민**(ALO-1)**(8.0 mg, 1.2당량, 78 μmol)의 용액을 실온에서 DIPEA(34 mg, 4당량, 0.26 mmol)로 5분 동안 처리하였다. 상기 혼합물에 중간체**(AGT-2)**(30 mg, 1당량, 65 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 50% B 내지 65% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 8.9)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ALP-1)**(8.5 mg, 16 μmol, 24%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 544.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 6.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.75 (m, 4H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.06 - 0.93 (m, 4H).

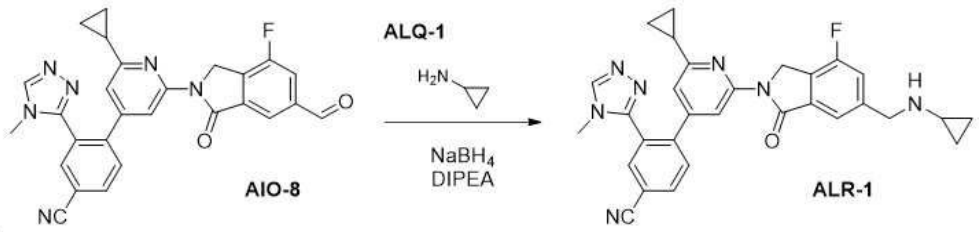
[2970] **예 351: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[(시클로프로필아미노)메틸]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALQ-2)의 합성**



[2971]

[2972] MeOH(8 mL) 중 중간체**(AGT-2)**(25 mg, 1당량, 54 μmol) 및 아미노시클로프로판**(ALQ-1)**(4 mg, 1.2당량, 65 μmol)의 교반 용액에 DIPEA(28 mg, 4당량, 0.22 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(10 mg, 5당량, 0.27 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 41% B 내지 51% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.82)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(ALQ-2)**(5.3 mg, 11 μmol, 18%, 92.9% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 502.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.15 - 1.99 (m, 2H), 1.04 - 0.96 (m, 4H), 0.50 - 0.44 (m, 2H), 0.42 - 0.37 (m, 2H).

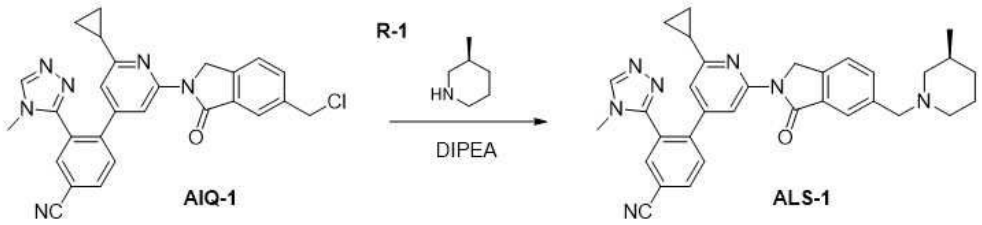
[2973] **예 352: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[(시클로프로필아미노)메틸]-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALR-1)의 합성**



[2974]

[2975] MeOH (8 mL) 중 중간체 **(AIO-8)** (35 mg, 1 당량, 73 μmol), DIPEA (38 mg, 4 당량, 0.29 mmol) 및 아미노시클로프로판**(ALQ-1)**(6.3 mg, 1.5당량, 0.11 mmol)의 용액을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(14 mg, 5당량, 0.37 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1일 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 46% B 내지 55% B 8분; 파장: 254/220 nm; RT: 7.55)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(ALR-1)**(2.7 mg, 5.2 μmol, 6.6%, 92.3% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 520.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 8.03 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.09 - 0.95 (m, 4H), 0.52 - 0.43 (m, 2H),0.41 - 0.34 (m, 2H).

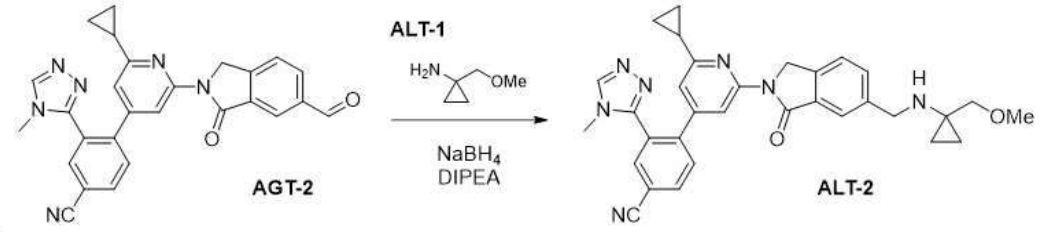
[2976] **예 353: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[(3S)-3-메틸피페리딘-1-일]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALS-1)의 합성**



[2977]

[2978] DCM(8 mL) 중 (3S)-3-메틸피페리딘**(R-1)**(9 mg, 93 μmol, 1.5당량) 및 DIPEA(32 mg, 4당량, 0.25 mmol)의 용액을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 중간체**(AIQ-1)**(30 mg, 1당량, 62 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 55% B 내지 65% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.18)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(ALS-1)**(9.5 mg, 17 μmol, 28%, 99.1% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 544.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 8.05 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.88 - 2.77 (m, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.76 - 1.52 (m, 5H), 1.06 - 0.93 (m, 4H), 0.85 (d, J = 5.6 Hz, 4H).

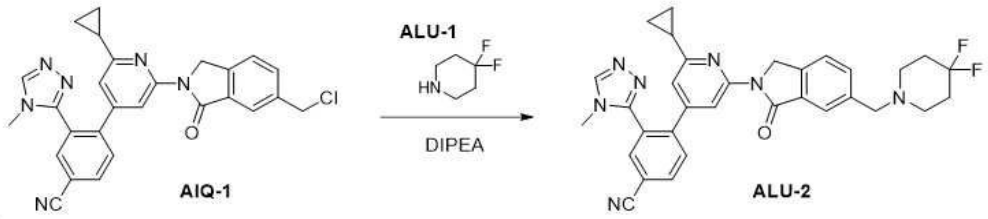
[2979] **예 354: 4-{2-시클로프로필-6-[6-({[1-(메톡시메틸)시클로프로필]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALT-2)의 합성**



[2980]

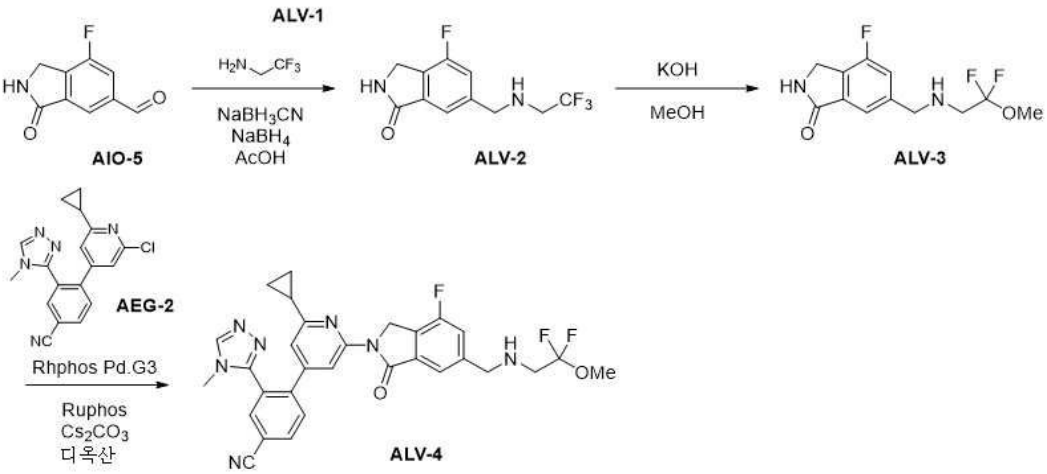
[2981] MeOH(8 mL) 중 1-(메톡시메틸)시클로프로판-1-아민**(ALT-1)**(8.0 mg, 1.2당량, 78 μmol)의 용액을 실온에서 DIPEA(34 mg, 4당량, 0.26 mmol)로 5분 동안 처리한 다음, 실온에서 중간체**(AGT-2)**(30 mg, 1당량, 65 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 43% B 내지 53% B, 53% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.83)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ALT-2)**(9.6 mg, 18 μmol, 27%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 546.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 3H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 6.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.41 (d, J = 13.5 Hz, 5H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.06 - 0.95 (m, 4H), 0.71 - 0.65 (m, 2H), 0.57 - 0.51 (m, 2H).

[2982] **예 355: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)메틸]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALU-2)의 합성**

[2983] 

[2984] DCM (8 mL) 중 4,4-디플루오로피페리딘 **(ALU-1)** (15 mg, 1.5 당량, 0.12 mmol) 및 DIPEA (43 mg, 4 당량, 0.33 mmol)의 용액을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 중간체**(AIQ-1)**(40 mg, 1당량, 83 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 4일 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 47% B 내지 57% B; 파장: 254/220 nm; RT: 9.58)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AIU-2)**(9.0 mg, 16 μmol, 19%, 99.4% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 566.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.02 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.59 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.09 - 1.92 (m, 5H), 1.08 - 0.94 (m, 4H).

[2985] **예 356: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[(2,2-디플루오로-2-메톡시에틸)아미노]메틸}-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALV-4)의 합성**

[2986] 

[2987] **단계 1: 4-플루오로-6-{[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]메틸}-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (ALV-2)**

[2988] MeOH (20 mL) 중 중간체 **(AIO-5)** (300 mg, 1 당량, 1.68 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸아민**(ALV-1)**(332 mg, 2당량, 3.35 mmol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 실온에서 AcOH(6 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_3CN$(316 mg, 3당량, 5.03 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 추가로 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(317 mg, 5당량, 8.38 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ALV-2)**(260 mg, 0.99 mmol, 54%, 93% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 263.1 $(M+H)^+$ (ES+)

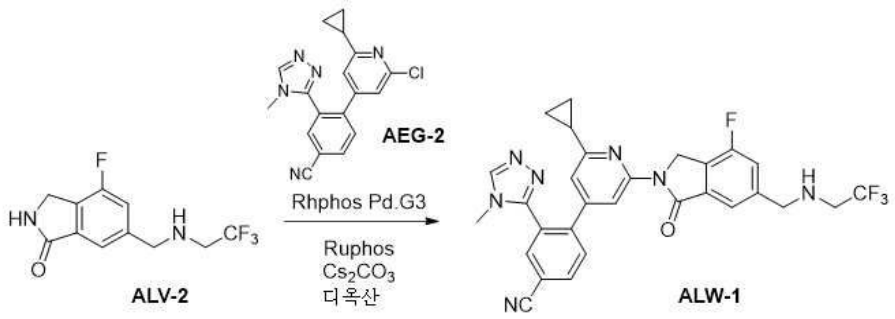
[2989] **단계 2: 6-{[(2,2-디플루오로-2-메톡시에틸)아미노]메틸}-4-플루오로-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (ALV-3)**

[2990] THF (5 mL) 및 MeOH (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ALV-2)** (100 mg, 1 당량, 0.38 mmol)의 교반 용액에 KOH(2.14 g, 100당량, 38.1 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ALV-3)**(53 mg, 0.19 mmol, 48%, 96% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 275.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[2991] **단계 3: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[(2,2-디플루오로-2-메톡시에틸)아미노]메틸}-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (ALV-4)**

[2992] 디옥산(5 mL) 중 중간체**(AEG-2)**(30 mg, 1당량, 0.09 mmol) 및 상기 단계 2의 생성물**(ALV-3)**(27 mg, 1.1당량, 0.10 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3(58 mg, 2당량, 0.18 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 RuPhos(17 mg, 0.4당량, 0.04 mmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(15 mg, 0.2당량, 0.02 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 MeOH(2 x 3 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(20/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 47% B 내지 55% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.6)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ALV-4)**(18.1 mg, 32 μmol, 34%, 96.6% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*574.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.21 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 1H), 7.35 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.90 (d, J = 17.4 Hz, 5H), 3.49 (s, 3H), 3.25 - 3.04 (m, 3H), 2.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.00 - 0.86 (m, 4H).

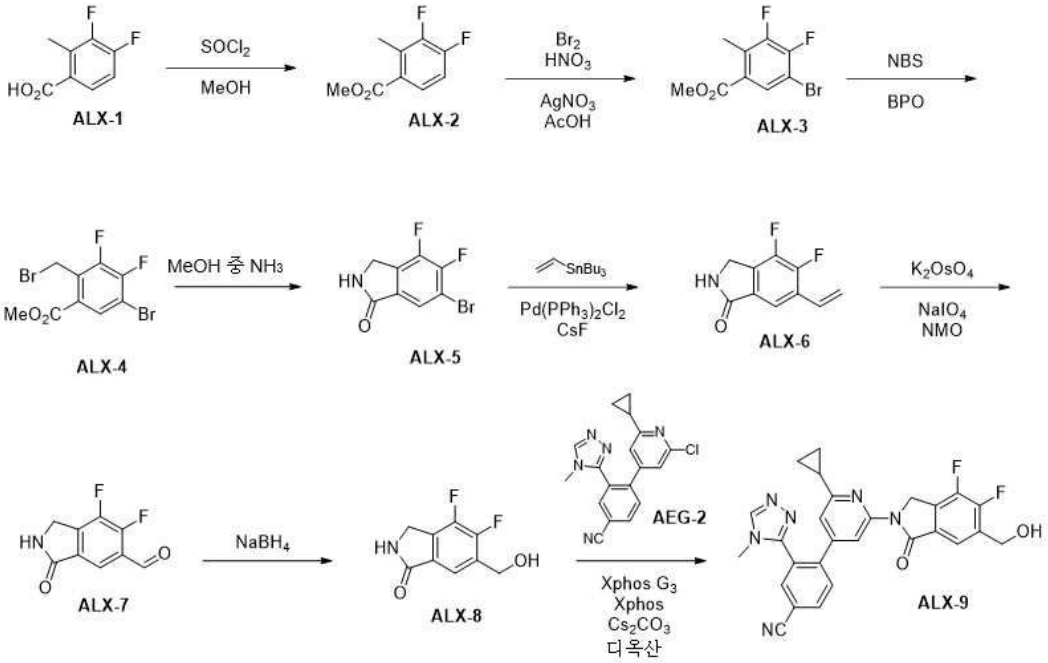
[2993] **예 357: -[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-1-옥소-6-{[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]메틸}-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALW-1)의 합성**

[2994] 

[2995] 디옥산(5 mL) 중 중간체**(AEG-2)**(30 mg, 1당량, 0.09 mmol) 및 중간체**(ALV-2)**(27 mg, 1.1당량, 0.10 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3(58 mg, 2당량, 0.18 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 RuPhos(17 mg, 0.4당량, 0.04 mmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(15 mg, 0.2당량, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에

100℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 MeOH(2 x 3 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(20/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 47% B 내지 55% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.6)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ALW-1)**(17.3 mg, 31 μmol, 34%, 97.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 562.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.26 - 8.14 (m, 2H), 7.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 6.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.91 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.26 - 3.13 (m, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.02 - 0.93 (m, 4H).

[2996] **예 358: 4-{2-시클로프로필-6-[4,5-디플루오로-6-(히드록시메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALX-9)의 합성**



[2997]

[2998] **단계 1: 메틸 3,4-디플루오로-2-메틸벤조에이트 (ALX-2)**

[2999] MeOH (100 mL) 중 3,4-디플루오로-2-메틸벤조산 **(ALX-1)** (5.0 g, 1 당량, 29.1 mmol) 및 $SOCl_2$ (10.4 g, 3 당량, 87.2 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(3/1)를 갖는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 상에 적용하였다. 이를 통해 부제 화합물**(ALX-2)**(5.0 g, 26.9 mmol, 92%, 92% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 187.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[3000] **단계 2: 메틸 5-브로모-3,4-디플루오로-2-메틸벤조에이트(ALX-3).**

[3001] AcOH(40 mL) 중 상기 단계 1의 생성물 **(ALX-2)**(2.00 g, 1당량, 10.7 mmol), Br_2(6.87 g, 4당량, 43.0 mmol), 및 농축 HNO_3(6.77 g, 10당량, 107 mmol)의 교반 혼합물에 $AgNO_3$(2.37 g, 1.3당량, 14.0 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(5/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(ALX-3)**(2.0 g, 7.58 mmol, 70%, 90% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 265.0/267.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[3002] **단계 3: 메틸 5-브로모-2-(브로모메틸)-3,4-디플루오로벤조에이트(ALX-4).**

[3003] $CHCl_3$ (40 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ALX-3)** (1.9 g, 1 당량, 7.17 mmol) 및 NBS (1.91 g, 1.5 당량, 10.8 mmol)의 교반 혼합물에 BPO(920 mg, 0.5당량, 3.58 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물은 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 344.9/346.9 $(M+H)^+$ (ES+)

[3004] **단계 4: 6-브로모-4,5-디플루오로-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (ALX-5).**

[3005] MeOH (20 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(ALX-4)** (3 g, 8.722 mmol, 1당량) 및 NH_3의 혼합물을 공기 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 PE/EA(1:1)로 용리시킨 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 부제 화합물**(ALX-5)**(900 mg, 3.65 mmol, 42%, 92% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 247.9/249.9 $(M+H)^+$ (ES+).

[3006] **단계 5: 6-에테닐-4,5-디플루오로-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (ALX-6).**

[3007] 디옥산(20 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(ALZ-5)**(700 mg, 1당량, 2.82 mmol), 트리부틸(에테닐)스탄난(1.04 g, 1.2당량, 3.29 mmol), 및 CsF(857 mg, 2당량, 5.64 mmol)의 교반 혼합물에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(198 mg, 0.1당량, 0.28 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(20/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ALX-6)**(550 mg, 2.82 mmol, 99%, 80% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 196.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[3008] **단계 6: 6,7-디플루오로-3-옥소-1,2-디하이드로이소인돌-5-카르브알데히드(ALX-7).**

[3009] t-BuOH (20 mL) 및 H_2O (20 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(ALX-6)** (500 mg, 1 당량, 2.56 mmol) 및 $K_2OSO_4.2H_2O$ (94 mg, 0.1 당량, 0.26 mmol)의 교반 혼합물에 NMO(390 mg, 1.3당량, 3.33 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaIO_4$(1.10 g, 2당량, 5.12 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(20% MeCN 최대 48%, 15분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ALX-7)**(200 mg, 1.01 mmol, 40%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 198.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[3010] **단계 7: 4,5-디플루오로-6-(하이드록시메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온(ALX-8).**

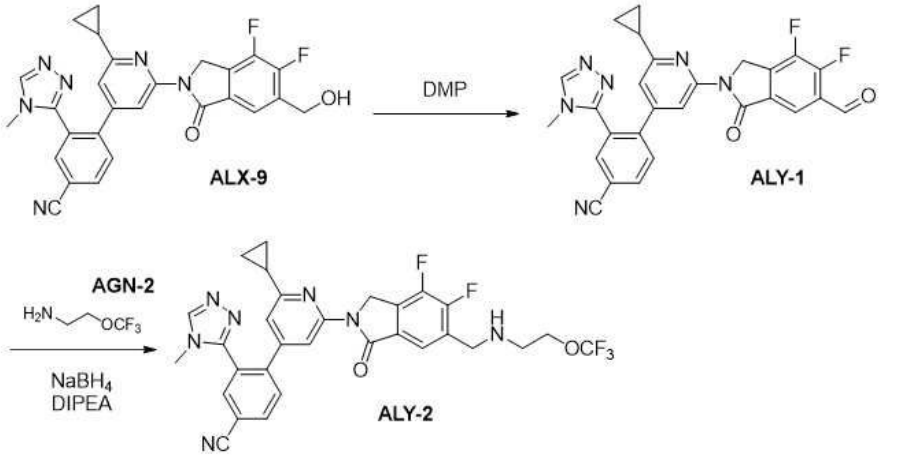
[3011] MeOH (10 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(ALX-7)** (170 mg, 1 당량, 0.86 mmol)의 용액을 $NaBH_4$(65 mg, 2당량, 1.72 mmol)로 0℃에서 처리하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(20% MeCN 최대 45%, 10분); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(ALX-8)**(70 mg, 0.35 mmol, 41%, 91% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 200.0 $(M+H)^+$ (ES+).

[3012] **단계 8: 4-{2-시클로프로필-6-[4,5-디플루오로-6-(히드록시메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALX-9).**

[3013] 디옥산(5 mL) 중 상기 단계 7의 생성물**(ALX-8)**(30 mg, 1당량, 0.15 mmol), 중간체**(AEG-2)**(40 mg, 0.8당량, 0.12 mmol), 및 Cs_2CO_3(98 mg, 2당량, 0.30 mmol)의 교반 혼합물에 XPhos(29 mg, 0.4당량, 0.06 mmol) 및 XPhos Pd G3(26 mg, 0.2당량, 0.03 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안

36% B 내지 46% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.87)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ALX-9)**(7.2 mg, 14 μmol, 9.6%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 499.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.96 - 7.83 (m, 2H), 7.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.59 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.66 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.01 - 0.94 (m, 4H).

[3014] **예 359: 4-{2-시클로프로필-6-[4,5-디플루오로-1-옥소-6-({[2-(트리플루오로메톡시)에틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALY-2)의 합성**



[3015]

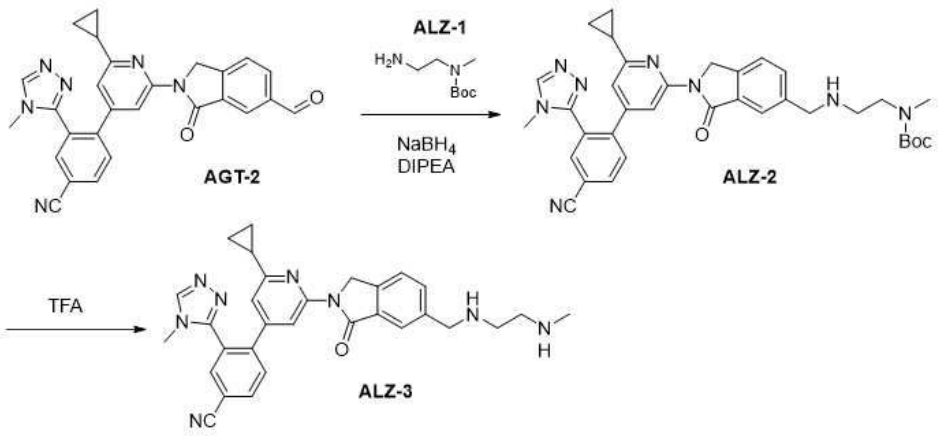
[3016] **단계 1: 4-[2-시클로프로필-6-(4,5-디플루오로-6-포르밀-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALY-1).**

[3017] DCM (3 mL) 중 화합물 **(ALX-9)** (30 mg, 1 당량, 0.06 mmol)의 용액을 실온에서 DMP(33 mg, 1.3당량, 78 μmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 DCM(3 x 3 mL)로 세척하였다. 미정제 생성물은 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 497.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[3018] **단계 2: 4-{2-시클로프로필-6-[4,5-디플루오로-1-옥소-6-({[2-(트리플루오로메톡시)에틸]아미노} 메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALY-2).**

[3019] MeOH (2 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ALY-1)** (20 mg, 1 당량, 0.04 mmol) 및 2-(트리플루오로메톡시)에탄아민**(AGN-2)**(8 mg, 1.5당량, 0.06 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(10 mg, 2당량, 0.08 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(3 mg, 2당량, 0.08 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 36% B 내지 46% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 8.87)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ALY-2)**(3.6 mg, 5.9 μmol, 14%, 94.4% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*610.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.94 - 7.84 (m, 2H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 5.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.49 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.82 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 1H), 0.98 (d, J = 8.0 Hz, 4H).

[3020] **예 360: 4-{2-시클로프로필-6-[6-({[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ALZ-3)의 합성**



[3021]

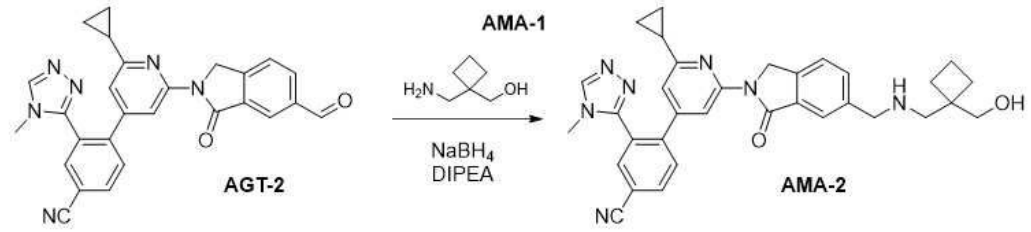
[3022] **단계 1:삼차-부틸 N-(2-{[(2-{4-[4-시아노-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-시클로프로필피리딘-2-일}-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1H-이소인돌-5-일)메틸]아미노}에틸)-N-메틸카르바메이트 (ALZ-2)**

[3023] MeOH (5 mL) 중 중간체 **(AGT-2)** (60 mg, 1 당량, 0.11 mmol) 및 삼차-부틸 N-(2-아미노에틸)-N-메틸카르바메이트 **(ALZ-1)** (24 mg, 1.2 당량, 0.14 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(44 mg, 3당량, 0.34 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(13 mg, 3당량, 0.34 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ALZ-2)**(40 mg, 64 μmol, 51%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 619.3 $(M+H)^+$ (ES+)

[3024] **단계 2: 4-{2-시클로프로필-6-[6-({[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴리 (ALZ-3)**

[3025] DCM (10 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ALZ-2)** (60 mg, 1 당량, 87 μmol) 및 TFA (2 mL) 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm, n; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 2% B 내지 25% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 11.02)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ALZ-3)**(15.5 mg, 30 μmol, 27%, 95.0% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*519.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 0.761H), 8.28 - 8.14 (m, 2H), 7.96 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.05 - 0.91 (m, 4H).

[3026] **예 361: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[({[1-(하이드록시메틸)시클로부틸]메틸}아미노)메틸]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AMA-2)의 합성**

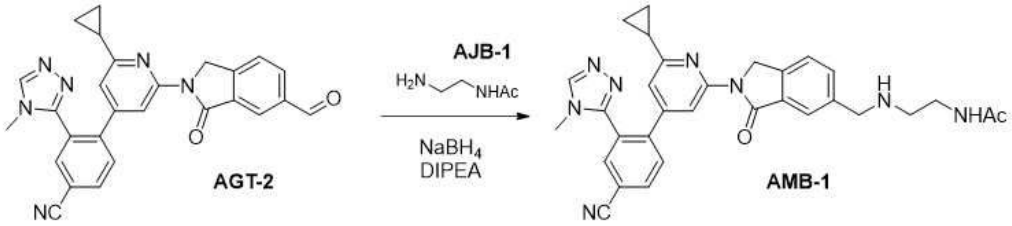


[3027]

[3028] MeOH(10 mL) 중 중간체**(AGT-2)**(30 mg, 1당량, 65 μmol) 및 [1-(아미노메틸)시클로부틸]메탄올**(AMA-1)**(8 mg, 1당량, 65 μmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(25 mg, 3당량, 0.20 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(7 mg, 3당량, 0.20 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼:

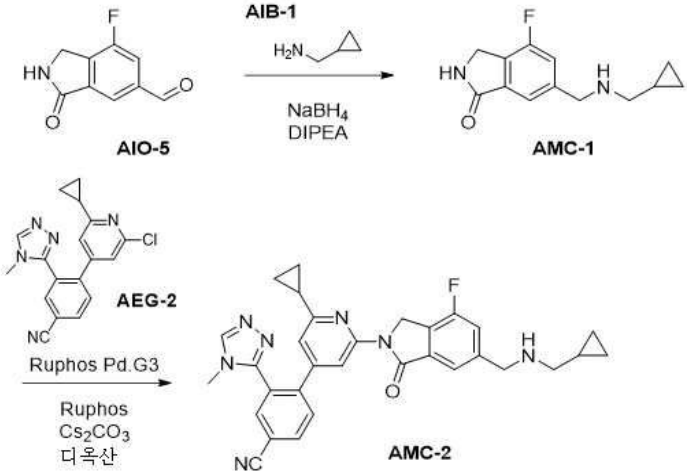
XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 40% B 내지 50% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 7.83)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AMA-2)**(2.3 mg, 4.1 μmol, 5.7%, 90.0% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 561.2 $(M+H)^+$ (ES+H). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.75 (m, 6H), 1.10 - 0.92 (m, 4H).

[3029] **예 362: N-(2-{[(2-{4-[4-시아노-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-시클로프로필피리딘-2-일}-3-옥소-1H-이소인돌-5-일)메틸]아미노}에틸)아세트아미드(AMB-1)의 합성**

[3030] 

[3031] MeOH (8 mL) 중 중간체 **(AGT-2)** (30 mg, 1 당량, 65 μmol), N-(2-아미노에틸)아세트아미드**(AJB-1)**(8 mg, 1.2 당량, 78 μmol) 및 DIPEA(34 mg, 4당량, 0.26 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 0℃에서 FA로 pH 5까지 산성화시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 20% B 내지 35% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 10.7)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AMB-1)**(8.6 mg, 16 μmol, 23%, 96.1% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 547.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.48 (s, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 6.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.06 - 0.93 (m, 4H).

[3032] **예 363: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[(시클로프로필메틸)아미노]메틸}-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AMC-2)의 합성**

[3033] 

[3034] **단계 1: 6-{[(시클로프로필메틸)아미노]메틸}-4-플루오로-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (AMC-1)**

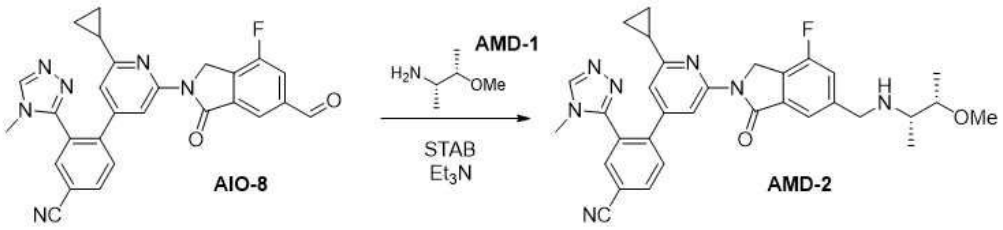
[3035] MeOH(20 mL) 중 중간체**(AIO-5)**(150 mg, 1당량, 0.84 mmol) 및 1-시클로프로필메탄아민**(AIB-1)**(71 mg, 1.2당량, 1.00 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(325 mg, 3당량, 2.51 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(95 mg, 3당량, 2.51 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, 0℃에서 5 mL의 MeOH를

첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AMC-1)**(130 mg, 0.56 mmol, 66%, 94% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 235.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[3036] **단계 2: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[(시클로프로필메틸)아미노]메틸}-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AMC-2)**

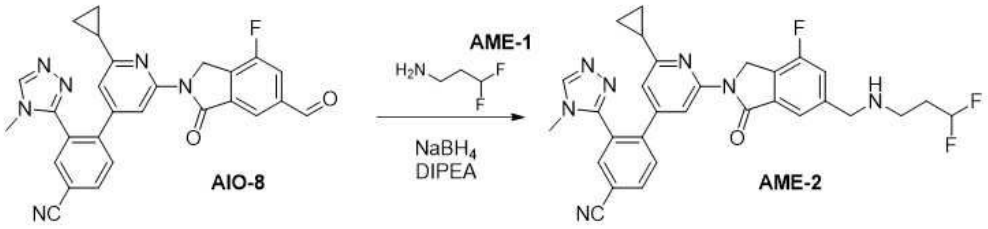
[3037] 디옥산(20 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AMC-1)**(130 mg, 1당량, 0.56 mmol), 중간체**(AEG-2)**(186 mg, 1당량, 0.56 mmol), 및 Cs_2CO_3(362 mg, 2당량, 1.11 mmol)의 교반 혼합물에 RuPhos(104 mg, 0.4당량, 0.22 mmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(93 mg, 0.2당량, 0.11 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(20% MeCN 최대 60%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 39% B 내지 59% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 8.05)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AMC-2)**(29.4 mg, 55 순도, 9.9%, 99.2% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 534.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.31 - 8.06 (m, 2H), 7.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.36 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.11 - 0.94 (m, 4H), 0.93 - 0.78 (m, 1H), 0.44 - 0.32 (m, 2H), 0.14 - 0.04 (m, 2H).

[3038] **예 364: 4-{2-시클로프로필-6-[4-플루오로-6-({[(2S,3S)-3-메톡시부탄-2-일]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AMD-2)의 합성**

[3039] 

[3040] DCM (2 mL) 중 중간체 **(AIO-8)** (30 mg, 1 당량, 63 μmol) 및 (2S,3S)-3-메톡시부탄-2-아민**(AMD-1)**(6 mg, 1당량, 63 μmol)의 교반 혼합물에 Et_3N(24 mg, 3당량, 0.19 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH(OAc)_3$(7 mg, 3당량, 0.19 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 50% B 내지 67% B; 파장: 254/220 nm; RT: 6.65)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AMD-2)**(15.5 mg, 27 μmol, 44%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 566.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.86 (d, J = 26.5 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 3.23 (s, 4H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.11 - 0.87 (m, 10H).

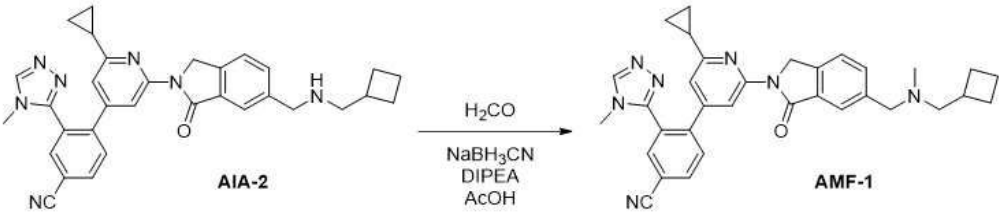
[3041] **예 365: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[(3,3-디플루오로프로필)아미노]메틸}-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AME-2)의 합성**



[3042]

[3043] MeOH (5 mL) 중 중간체 **(AIO-8)** (30 mg, 1 당량, 63 μmol) 및 3,3-디플루오로프로판-1-아민 **(AME-1)** (6 mg, 1 당량, 63 μmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(24 mg, 3당량, 0.19 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(7 mg, 3당량, 0.19 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 42% B 내지 52% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 8.92)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AME-2)**(4.8 mg, 8.6 μmol, 14%, 98.4% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 558.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.38 - 8.08 (m, 2H), 7.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 6.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.32 - 5.99 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.59 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.17 - 1.80 (m, 3H), 1.22 - 0.74 (m, 4H).

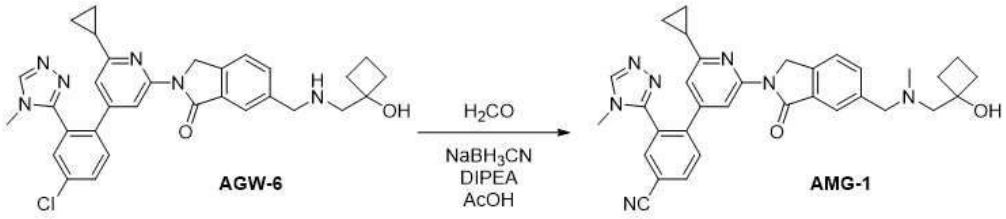
[3044] **예 366: 4-[2-(6-{[(시클로부틸메틸)(메틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AMF-1)의 합성**



[3045]

[3046] MeOH (5 mL) 중 화합물 **(AIA-2)** (30 mg, 1 당량, 57 μmol) 및 HCHO (1.7 mg, 1 당량, 57 μmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(22 mg, 3당량, 0.17 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 대기 하에 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 AcOH(0.50 m) 및 $NaBH_3CN$(11 mg, 3당량, 0.17 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm, n; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 15% B 내지 45% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 7.87)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AMF-1)**(7.4 mg, 14 μmol, 24%, 98.9% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 544.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.16 - 8.00 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.22 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 2.15 - 1.98 (m, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.64 (m, 3H), 1.08 - 0.94 (m, 4H).

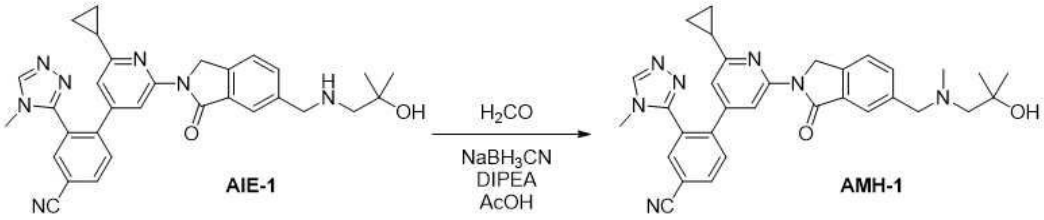
[3047] **예 367: 2-(4-(4-클로로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6-시클로프로필피리딘-2-일)-6-((((1-하이드록시시클로부틸)메틸)(메틸)아미노)메틸)이소인돌린-1-온(AMI-1)의 합성**



[3048]

[3049] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 MeOH (5 ml) 중 화합물 **(AGW-6)** (60 mg, 1 당량, 0.11 mmol), HCHO (1 mL)를 실온에서 첨가하였다. 상기 교반 용액에 $NaBH_3CN$(34 mg, 5당량, 0.54 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm, n; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 2% B 내지 32% B; 파장 길이: 254 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AMG-1)**(7.2 mg, 13 μmol, 12%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*569.2/571.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.41 (S, 3H) 2.53 (s, 3H), 2.09 - 1.83 (m, 7H), 1.61 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 4H).

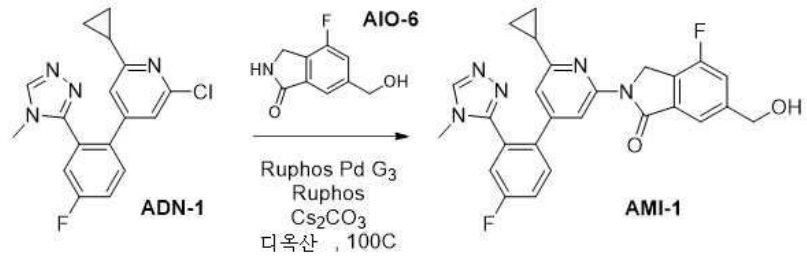
[3050] **예 368: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[(2-하이드록시-2-메틸프로필)(메틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AMH-1)의 합성**



[3051]

[3052] MeOH (5 mL) 중 화합물 **(AIE-1)** (60 mg, 1 당량, 0.11 mmol) 및 HCHO (17 mg, 5 당량, 0.56 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(44 mg, 3당량, 0.34 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_3CN$(21 mg, 3당량, 0.34 mmol) 및 AcOH(0.2 mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm, n; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 6% B 내지 36% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 9.4)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AMH-1)**(3.6 mg, 6.6 μmol, 5.8%, 99.5% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 548.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.51 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.83 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.08 - 0.95 (m, 4H).

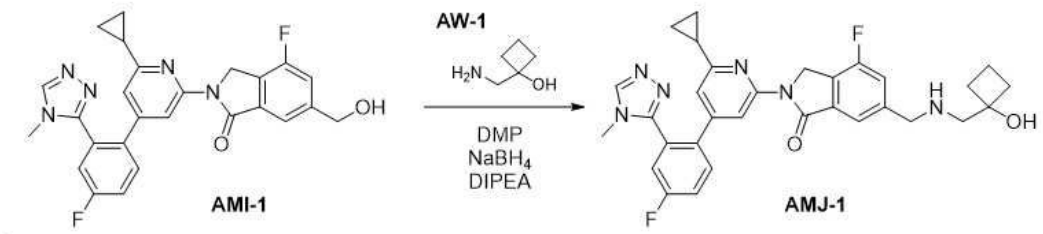
[3053] **예 369: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-4-플루오로-6-(하이드록시메틸)-3H-이소인돌-1-온(AMI-1)의 합성**



[3054]

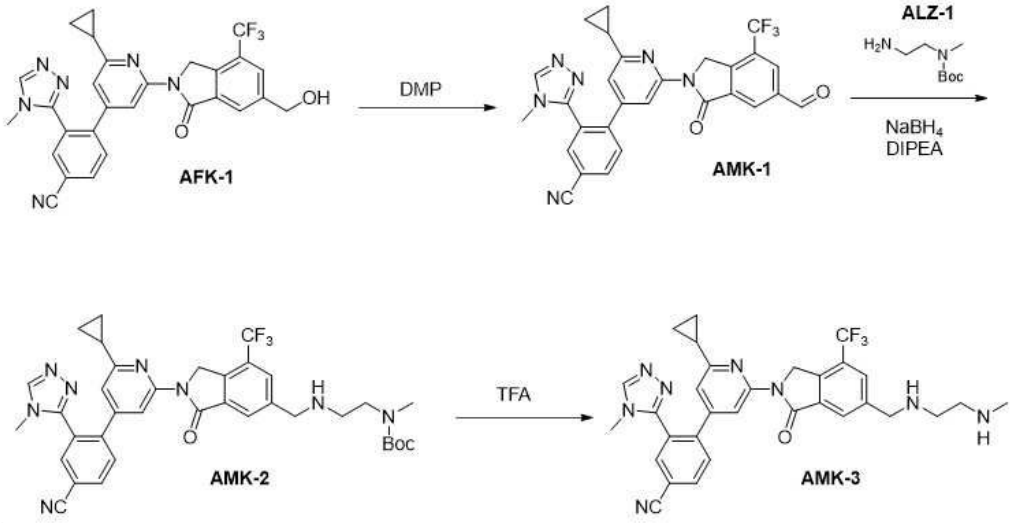
[3055] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 1,4-디옥산 (5 mL) 중 중간체 **(ADN-1)** (60 mg, 1 당량, 0.18 mmol), 중간체**(AIO-6)**(40 mg, 1.2당량, 0.22 mmol), 및 Cs_2CO_3(178 mg, 3당량, 0.55 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 교반된 용액에 RuPhos(34 mg, 0.4당량, 73 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(31 mg, 0.2당량, 36 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 50% B 내지 65% B; 파형 길이: 254 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AMI-1)**(7.8 mg, 16 μmol, 9.0%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 474.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 3H), 7.45 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.53 - 5.47 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 0.99 - 0.93 (m, 4H).

[3056] **예 370: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-4-플루오로-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온(AMJ-1)의 합성**

[3057] 

[3058] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 화합물 **(AMI-1)**(60 mg, 1당량, 0.13 mmol), DMP(70 mg, 1.3당량, 0.17 mmol) 및 DCM(5 ml)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 교반 용액에 DIPEA(49 mg, 3당량, 0.38 mmol) 및 1-(아미노메틸)시클로부탄-1-올**(AW-1)**(17 mg, 1.3당량, 0.17 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 교반된 용액에 $NaBH_4$(60 mg, 5당량, 1.59 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 50% B 내지 65% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 7.38)의 분취-HPLC로 정제하였다. 이를 통해 표제 화합물**(AMJ-1)**(4.7 mg, 8.5 μmol, 6.6%, 99.4% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 557.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.47 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 3H), 6.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 5H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 1.06 - 0.95 (m, 4H).

[3059] **예 371: 4-{2-시클로프로필-6-[6-({[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AMK-3)의 합성**



[3060]

[3061] **단계 1: 4-{2-시클로프로필-6-[6-포르밀-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AMK-1)**

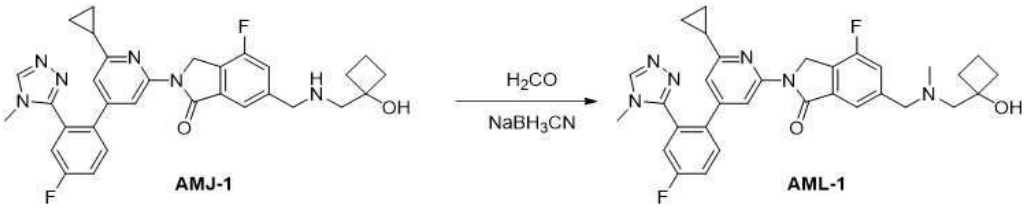
[3062] DCM (5 mL) 중 화합물 **(AFK-1)** (30 mg, 1 당량, 57 μmol) 및 DMP (31 mg, 1.3 당량, 74 μmol)의 용액을 대기하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 MeOH(2 x 3 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 529.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[3063] **단계 2: 삼차-부틸 N-(2-{[(2-{4-[4-시아노-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-시클로프로필피리딘-2-일}-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-1H-이소인돌-5-일)메틸]아미노}에틸)-N-메틸카르바메이트 (AMK-2)**

[3064] MeOH (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AMK-1)** (60 mg, 1 당량, 0.11 mmol) 및 삼차-부틸 N-(2-아미노에틸)-N-메틸카르바메이트 **(ALZ-1)** (24 mg, 1.2 당량, 0.14 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(44 mg, 3당량, 0.34 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(13 mg, 3당량, 0.34 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AMK-2)**(40 mg, 58 μmol, 51%, 95% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 687.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[3065] **단계 3: 4-{2-시클로프로필-6-[6-({[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AMK-3).** DCM (10 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AMK-2)** (60 mg, 1 당량, 87 μmol) 및 TFA (2 mL)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm, n; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 2% B 내지 25% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 11.02)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AMK-3)**(15.5 mg, 26 μmol, 27%, 86.5% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 587.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.3 Hz, 0.814H), 8.27 - 8.17 (m, 2H), 8.17 - 7.93 (m, 3H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 6.97 - 6.84 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.49 (s, 5H), 2.85 - 2.58 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.10 - 0.85 (m, 4H).

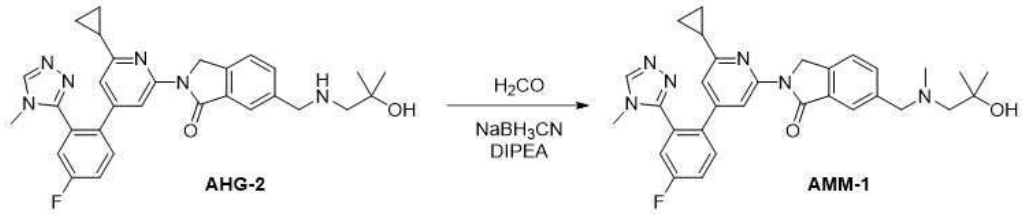
[3066] **예 372: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-4-플루오로-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸](메틸)아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온(AML-1)의 합성**



[3067]

[3068] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 화합물 **(AMJ-1)**(50 mg, 1당량, 0.09 mmol) 및 MeOH(5 mL)를 실온에서 첨가하였다. 상기 교반 용액에 포름알데히드(1 mL) 및 $NaBH_3CN$(17 mg, 3당량, 0.27 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 50% B 내지 65% B; 파형 길이: 254 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AML-1)**(4.4 mg, 8.53%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 571.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.47 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 6.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.59 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 5H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.06 - 0.96 (m, 4H).

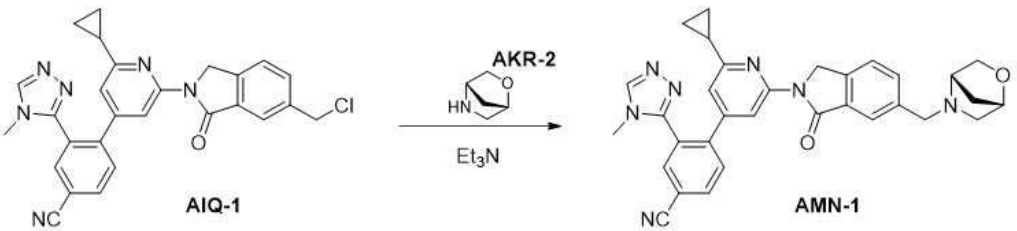
[3069] **예 373: 2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-{[(2-하이드록시-2-메틸프로필)(메틸)아미노]메틸}-3H-이소인돌-1-온(AMM-1)의 합성**



[3070]

[3071] MeOH (10 mL) 중 화합물 **(AHG-2)** (50 mg, 1 당량, 95 μmol) 및 HCHO (29 mg, 10 당량, 0.95 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(49 mg, 4당량, 0.38 mmol) 및 $NaBH_3CN$(24 mg, 4당량, 0.38 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 50% B 내지 65% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 7.52)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AMM-1)**(5.3 mg, 9.8 μmol, 10%, 98.5% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 541.2 $(M+H)^+$ (ES+H). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.48 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 6.86 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.99 - 0.94 (m, 2H).

[3072] **예 374: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[(1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1] 헵탄-5-일메틸]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AMN-1)의 합성**

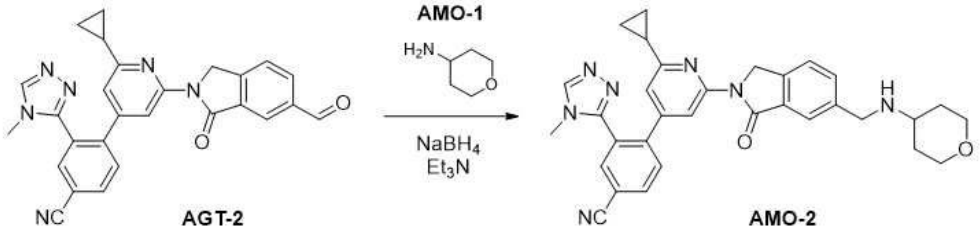


[3073]

[3074] DCM (5 mL) 중 중간체 **(AIQ-1)** (40 mg, 1 당량, 83 μmol) 및 (1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄**(AKR-2)**(12 mg, 1.5당량, 0.12 mmol)의 교반 용액에 Et_3N(2 mg, 5당량, 0.42 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된

혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+ 0.1%$NH_3.H_2O$) 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 35 B 내지 45 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 8.05. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(AMN-1)**(10.2 mg, 19 μmol, 23%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 544.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 6.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.90 - 3.76 (m, 2H), 3.57 - 3.42 (m, 5H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.42 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 4H).

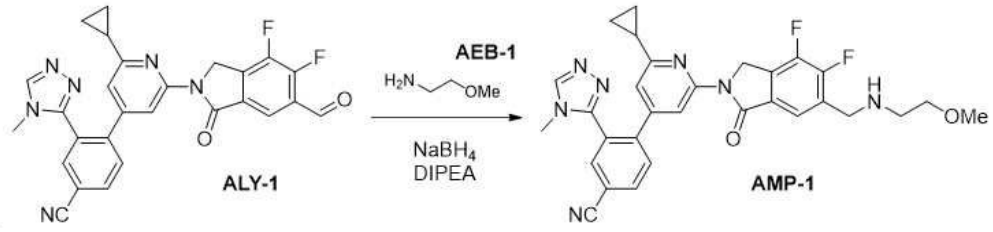
[3075] **예 378: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[(옥산-4-일아미노)메틸]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AMO-2)의 합성**



[3076]

[3077] MeOH (5 mL) 중 중간체 **(AGT-2)** (40 mg, 1 당량, 87 μmol) 및 테트라하이드로-2H-피란-4-아민**(AMO-1)**(18 mg, 2당량, 0.17 mmol)의 교반 용액에 Et_3N(44 mg, 5당량, 0.44 mmol)을 60℃에서 2시간 동안 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(33 mg, 10당량, 0.87 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+ 0.1%$NH_3.H_2O$) 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 38 B 내지 48 B; 검출기, UV 254/210 nm; RT: 7.52. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(AMO-2)**(11.9 mg, 22 μmol, 25%, 99.2% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 546.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.27 - 8.13 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 6.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.83 (d, J = 15.3 Hz, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.31 - 3.20 (m, 3H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.81 - 1.77 (m, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 2H), 0.98 - 0.96 (m, 4H).

[3078] **예 379: 4-[2-시클로프로필-6-(4,5-디플루오로-6-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AMP-1)의 합성**

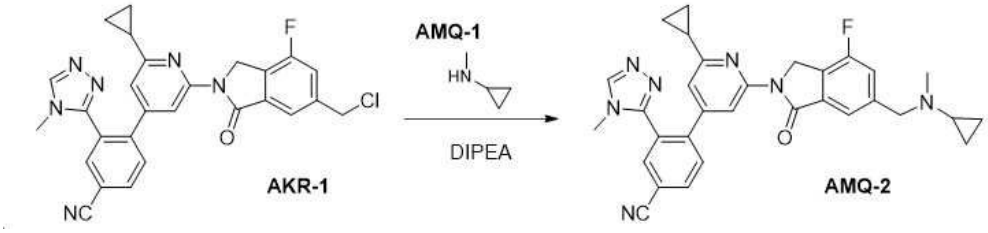


[3079]

[3080] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 MeOH (5 mL) 중 중간체**(ALY-1)** (50 mg, 1 당량, 0.10 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 DIPEA(39 mg, 3당량, 0.30 mmol) 및 2-메톡시에탄-1-아민**(AEB-1)**(9 mg, 1.2당량, 0.12 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(15 mg, 4당량, 0.40 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep

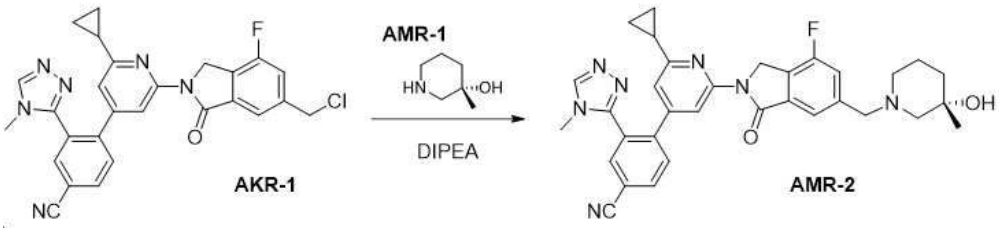
OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 40% B 내지 50% B; 파형 길이: 254 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AMP-1)**(1.5 mg, 2.7 μmol, 2.5%, 93.3% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 556.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 2H), 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.53 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.82 - 2.77 (m, 2H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.08 - 1.04 (m, 2H), 1.02 - 0.99 (m, 2H).

[3081] **예 380: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[시클로프로필(메틸)아미노] 메틸}-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AMQ-2)의 합성**

[3082] 

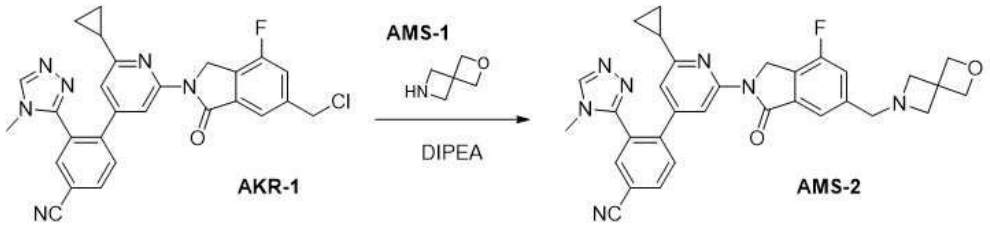
[3083] DCM(5 mL) 중 중간체**(AKR-1)**(30 mg, 1당량, 0.06 mmol) 및 N-메틸시클로프로판아민**(AMQ-1)**(6.4 mg, 1.5당량, 0.09 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(23 mg, 3당량, 0.18 mmol)를 60℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 3% B 내지 33% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 10.72)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AMQ-2)**(5.8 mg, 11 μmol, 18%, 99.3% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 534.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 8.01 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.09 - 0.95 (m, 4H), 0.62 - 0.43 (m, 4H).

[3084] **예 381: 4-[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-{[(3S)-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-일]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AMR-2)의 합성**

[3085] 

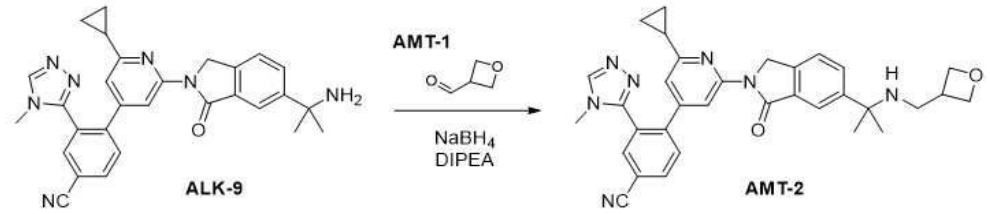
[3086] DCM (8 mL) 중 중간체 **(AKR-1)** (30 mg, 1 당량, 0.06 mmol) 및 (3S)-3-메틸피페리딘-3-올 **(AMR-1)** (8.3 mg, 1.2 당량, 72 μmol)의 교반 용액에 DIPEA(31 mg, 4당량, 0.24 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 52% B 내지 62% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 7.32)을 갖는 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AMR-2)**(8.6 mg, 15 μmol, 25%, 99.3% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 578.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 8.02 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.49 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.18 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.58 - 1.43 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.07 - 0.97 (m, 4H).

[3087] **예 382: 4-[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-{2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AMS-2)의 합성**

[3088] 

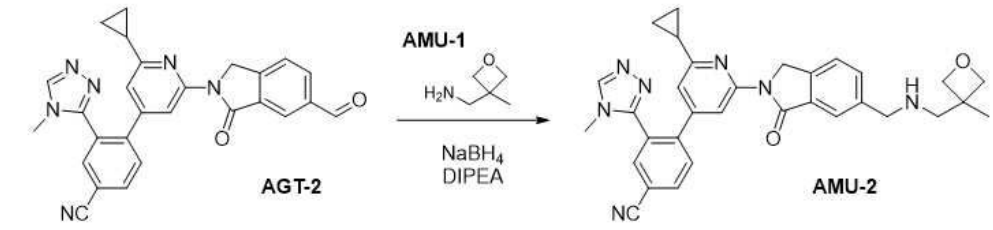
[3089] DCM (8 mL) 중 중간체 **(AKR-1)** (30 mg, 1 당량, 0.06 mmol) 및 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄**(AMS-1)**(8.9 mg, 1.5당량, 0.09 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(31 mg, 4당량, 0.24 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 1일 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 9% B 내지 39% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 8.45)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AMS-2)**(7.6 mg, 14 μmol, 22%, 99.3% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 562.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.29 - 8.18 (m,2H), 7.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.61 (s, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.47 (s, 4H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.01 - 0.94 (m, 4H).

[3090] **예 383: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{2-[(옥세탄-3-일메틸)아미노]프로판-2-일}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AMT-2)의 합성**

[3091] 

[3092] MeOH (3 mL) 중 중간체 **(ALK-9)** (30 mg, 1 당량, 61 μmol) 및 옥세탄-3-카르브알데히드**(AMT-1)**(16 mg, 3당량, 0.18 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(40 mg, 5당량, 0.31 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.31 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(5/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 35% B 내지 48% B; 파형 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AMT-2)**(4.0 mg, 7.2 μmol, 11%, 98.1% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 560.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.51 (s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 2H), 8.05 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.78 - 4.72 (m, 2H), 4.26 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.57 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.08 - 0.96 (m, 4H).

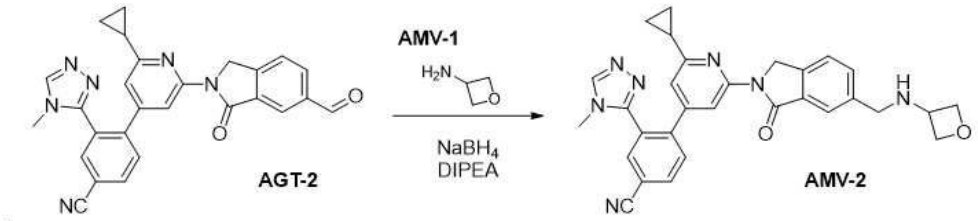
[3093] **예 384: 4-{2-시클로프로필-6-[6-({[(3-메틸옥세탄-3-일)메틸]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AMU-2)의 합성**

[3094] 

[3095] 실온에서 MeOH(8 mL) 중 중간체**(AGT-2)**(30 mg, 1당량, 64 μmol), 1-(3-메틸옥세탄-3-일)메탄아민**(AMU-1)**(12

mg, 1.8당량, 0.12 mmol) 및 DIPEA(33.11 mg, 0.256 mmol, 4당량)의 교반 혼합물에. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(10 mg, 4당량, 0.26 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 50% B 내지 63% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.98)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AMU-2)**(6.0 mg, 11 μmol, 17%, 98.9% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 546.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.17 - 8.04 (m, 3H), 7.96 - 7.84 (m, 2H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.46 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.09 - 0.92 (m, 4H).

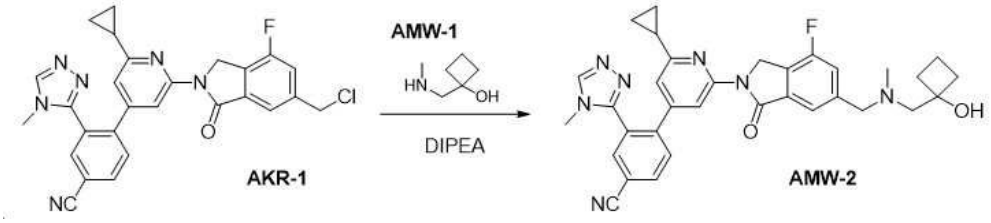
[3096] **예 385: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[(옥세탄-3-일아미노)메틸]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AMV-2)의 합성**



[3097]

[3098] MeOH (12 mL) 중 중간체 **(AGT-2)** (30 mg, 1 당량, 65 μmol) 및 옥세탄-3-아민**(AMV-1)**(5.7 mg, 1.2당량, 78 μmol)의 교반 용액에 DIPEA(25 mg, 3당량, 0.20 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 35% B 내지 45% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 7.22)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AMV-2)**(11.5 mg, 22 μmol, 34%, 99.3% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 518.0 $(M+H)^+$ (ES+H). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.06 - 0.95 (m, 4H).

[3099] **예 386: 4-{2-시클로프로필-6-[4-플루오로-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸](메틸)아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AMW-2)의 합성**

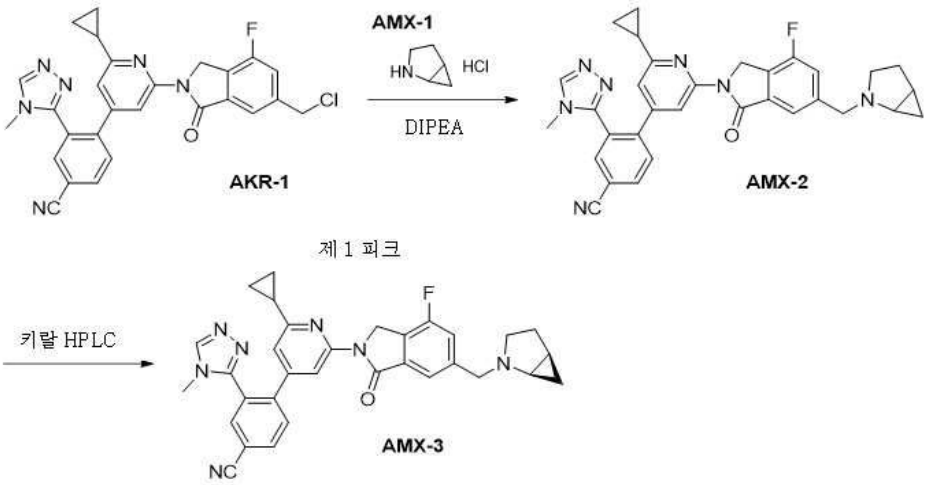


[3100]

[3101] DCM (5 mL) 중 중간체 **(AKR-1)** (30 mg, 1 당량, 0.06 mmol) 및 1-[(메틸아미노) 메틸] 시클로부탄-1-올**(AMW-1)**(14 mg, 2당량, 0.12 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(23 mg, 3당량, 0.18 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 4일 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 4% B 내지 34% B; 파장 길이: 254 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AMW-2)**(7.4 mg, 13 μmol, 21%, 98.1% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 578.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.55 (s, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 2H), 7.94 (d, J =

1.4 Hz, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.48 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 3H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 1.03 - 0.93 (m, 4H).

[3102] **예 387: 4-(2-{6-[(1R,5S)-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-일메틸]-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AMX-3)의 합성**



[3103]

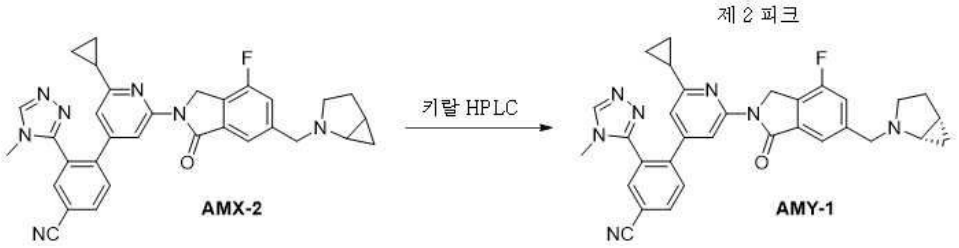
[3104] **단계 1: 4-[2-(6-{2-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-일메틸}-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AMX-2)**

[3105] DCM(15 mL) 중 중간체**(AKR-1)**(100 mg, 1당량, 0.20 mmol) 및 DIPEA(78 mg, 3당량, 0.60 mmol)의 교반 용액에 2-아자비시클로[3.1.0] 헥산, HCl**(AMX-1)**(29 mg, 1.2당량, 0.24 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 15분 동안 18% B 내지 24% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 14.03)의 분취-HPLC로 정제하여 부제 화합물**(AMX-2)**(43 mg, 79 μmol, 39%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 546.1 $(M+H)^+$ (ES+).

[3106] **단계 2: 4-(2-{6-[(1R,5S)-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-일메틸]-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AMX-3)**

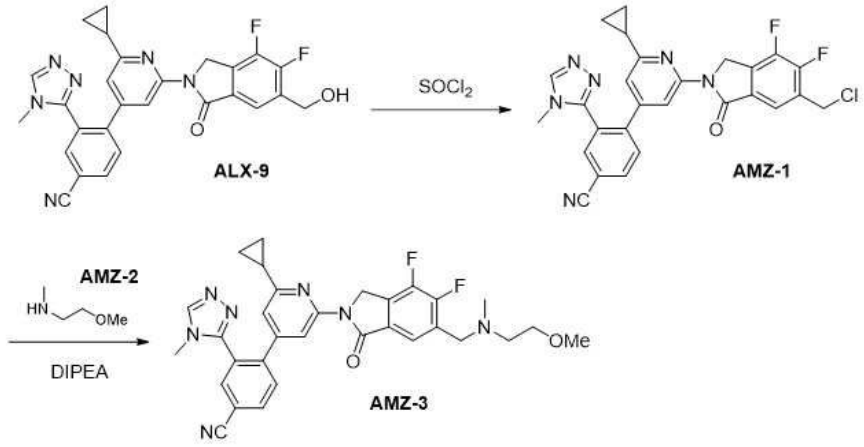
[3107] 상기 단계 1의 생성물**(AMX-2)** (40 mg, 1 당량, 73 μmol)을 다음 조건(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: MtBE (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: MeOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 17 mL/분; 구배: 55분 동안 20% B 내지 20% B; 파 길이: 220/254 nm; RT1(분): 44.016 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주입량: 1 mL)의 Chiral 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AMX-3)**(10.5 mg, 19 μmol, 26%, 99.1% 순도)를 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 546.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 8.02 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 6.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.11 - 1.87 (m, 3H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 1.09 - 0.94 (m, 4H), 0.91 - 0.82 (m, 1H), 0.32 - 0.21 (m, 1H). ChiralHPLC-PH-NIMB-0898-0: 컬럼: CHIRALPAK IF-3, 4.6*50 mm, 3 μm; 이동상 A: MtBE(0.1%DEA): (MeOH: DCM=1: 1) = 80: 20; 유속: 1 mL/분; RT: 5.437.

[3108] **예 388: 4-(2-{6-[(1S,5R)-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-일메틸]-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AMY-1)의 합성**

[3109] 

[3110] 화합물 **(AMX-2)**(40 mg, 1 당량, 73 μmol)을 다음 조건(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: MtBE (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: MeOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 17 mL/분; 구배: 55분 동안 20% B 내지 20% B; 파장 길이: 220/254 nm; RT2(분): 19.329; 샘플 용매: EtOH-HPLC; 주입량: 1 mL)의 키랄 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AMY-1)** (7.5 mg, 14 μmol, 19%, 99.1% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 546.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 8.02 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 6.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.11 - 1.87 (m, 3H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 1.09 - 0.94 (m, 4H), 0.91 - 0.82 (m, 1H), 0.32 - 0.21 (m, 1H). ChiralHPLC-PH-NIMB-0898-0: 컬럼: CHIRALPAK IF-3, 4.6*50 mm, 3 μm; 이동상 A: MtBE(0.1%DEA): (MeOH: DCM=1: 1) = 80: 20; 유속: 1 mL/분; RT: 5.995.

[3111] **예 389: 4-[2-시클로프로필-6-(4,5-디플루오로-6-{[(2-메톡시에틸)(메틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AMZ-3)의 합성**

[3112] 

[3113] **단계 1: 4-{2-[6-(클로로메틸)-4,5-디플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]-6-시클로프로필피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AMZ-1)**

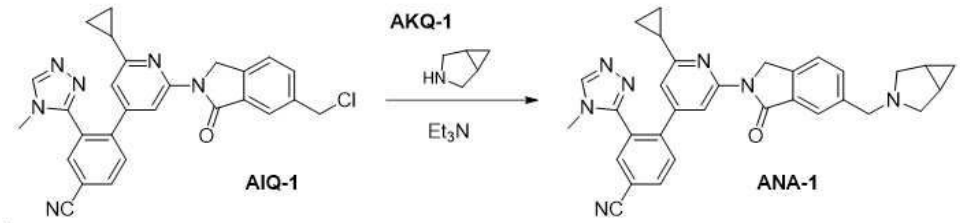
[3114] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 DCM (10 mL) 중 중간체 **(ALX-9)** (100 mg, 1 당량, 0.20 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 교반 용액에 $SOCl_2$(72 mg, 3당량, 0.60 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, 0℃에서 5 mL의 MeOH를 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 이를 통해 부제 화합물**(AMZ-1)**(74 mg, 0.14 mmol, 62%, 92% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 517.1/519.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[3115] **단계 2: 4-[2-시클로프로필-6-(4,5-디플루오로-6-{[(2-메톡시에틸)(메틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AMZ-3)**

[3116] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 MeOH (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AMZ-1)** (30 mg, 1 당량, 58 μmol) 및 2-메톡시-N-메틸에탄-1-아민**(AMZ-2)**(11 mg, 2당량, 0.12 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 DIPEA(23 mg, 3당량, 0.17 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합

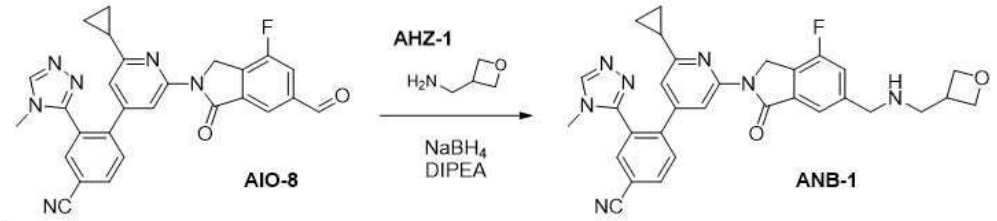
물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 4% B 내지 34% B; 파장 길이: 254 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AMZ-3)**(18.0 mg, 54%, 99.5% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 570.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.79 - 3.75 (m, 2H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.08 - 0.97 (m, 4H).

[3117] **예 390: 4-[2-(6-{3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANA-1)의 합성**

[3118] 

[3119] DCM (2 mL) 중 중간체 **(AIQ-1)** (20 mg, 1 당량, 42 μmol) 및 3-아자비시클로[3.1.0]헥산**(AKQ-1)**(3.8 mg, 1.1 당량, 46 μmol)의 교반 혼합물에 Et_3N(25 mg, 6당량, 0.25 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60 ℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(20% MeCN 최대 80%, 20분); 검출기, UV 254/220 nm. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 50% B 내지 63% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.98)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(ANA-1)**(3.2 mg, 6.0 μmol, 15%, 99.9% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 528.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.51 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 8.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 2H), 1.08 - 0.94 (m, 4H), 0.81 - 0.73 (m, 1H), 0.42 - 0.32 (m, 1H).

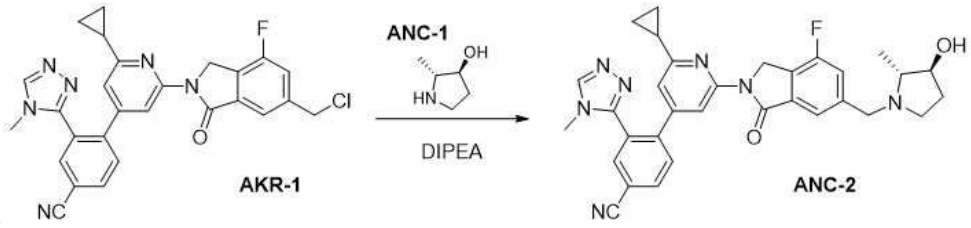
[3120] **예 391: 4-[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-{[(옥세탄-3-일메틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANB-1)의 합성**

[3121] 

[3122] MeOH (8 mL) 중 중간체 **(AIO-8)** (30 mg, 1 당량, 63 μmol) 및 1-(옥세탄-3-일)메탄아민**(AHZ-1)**(7 mg, 1.2당량, 76 μmol)의 교반 용액에 DIPEA(24 mg, 3당량, 0.19 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.32 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 34% B 내지 44% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.48)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(ANB-1)**(7.9 mg, 14 μmol, 23%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 550.0 $(M+H)^+$

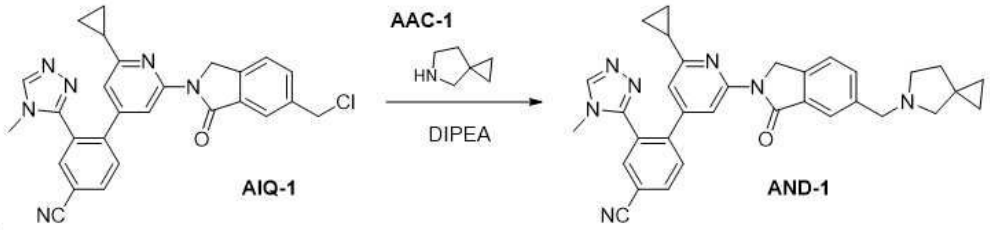
(ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 8.03 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 6.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.82 - 4.78 (m, 2H), 4.40 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.08 - 0.95 (m, 4H).

[3123] **예 392: 4-[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-{[(2R,3S)-3-하이드록시-2-메틸피롤리딘-1-일]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANC-2)의 합성**

[3124] 

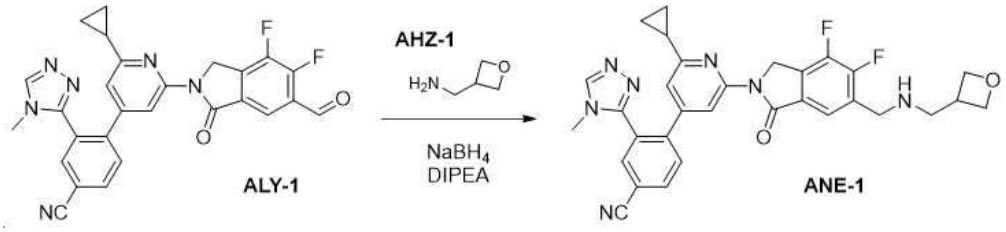
[3125] DCM (5 mL) 중 중간체 **(AKR-1)** (30 mg, 1 당량, 0.06 mmol) 및 (2R,3S)-2-메틸피롤리딘-3-올 **(ANC-1)** (9 mg, 1.5 당량, 0.09 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(23 mg, 3당량, 0.18 mmol)를 60℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm 5μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 7% B 내지 37% B; 파장: 254 nm; RT: 9.03)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ANC-2)**(6.1 mg, 11 μmol, 18%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*564.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.01 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.35 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.03 - 0.92 (m, 4H).

[3126] **예 393: 4-[2-(6-{5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AND-1)의 합성**

[3127] 

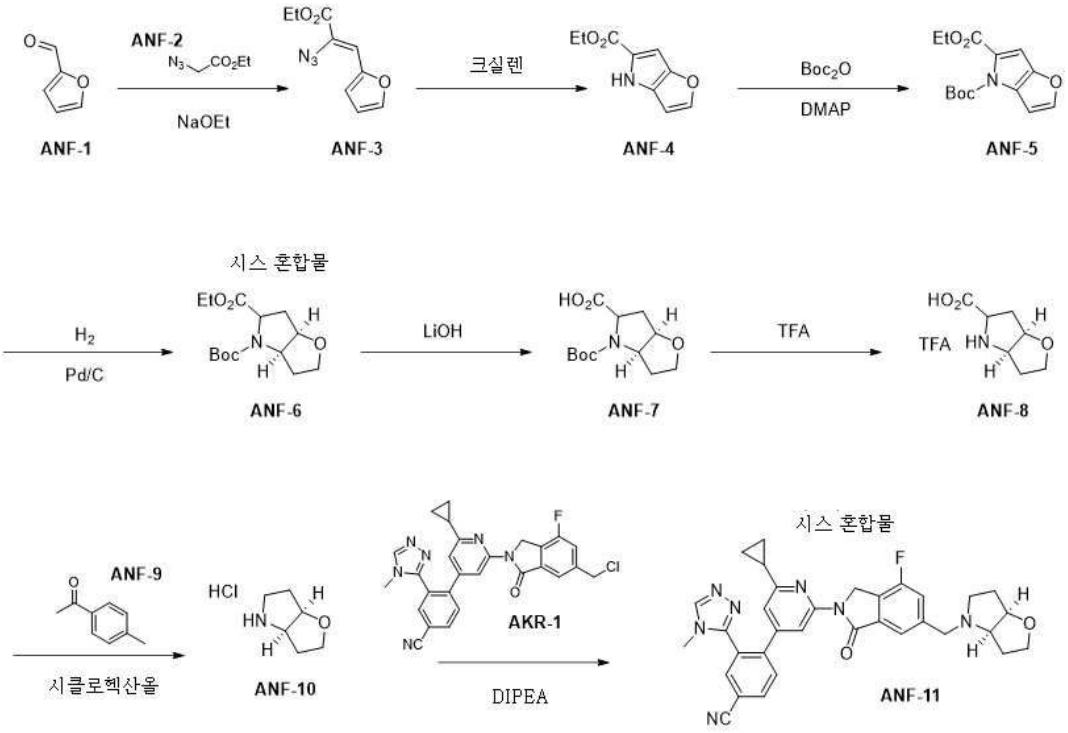
[3128] DCM(3 mL) 중 중간체**(AIQ-1)**(15 mg, 1당량, 31 μmol), DIPEA(16 mg, 4당량, 0.12 mmol), 및 5-아자스피로[2.4]헵탄**(AAC-1)**(4 mg, 1.3당량, 0.04 mmol)의 용액을 60℃에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 51% B 내지 61% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.35)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AND-1)**(6.7 mg, 12 μmol, 39%, 99.0% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 542.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 2H), 8.05 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.79 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.85 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.06 - 0.96 (m, 4H), 0.56 (d, J = 2.2 Hz, 4H).

[3129] **예 394: 4-[2-시클로프로필-6-(4,5-디플루오로-6-{[(옥세탄-3-일메틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANE-1)의 합성**

[3130] 

[3131] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 MeOH (5 mL) 중 중간체 **(ALY-1)** (30 mg, 1 당량, 61 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 DIPEA(24 mg, 3당량, 0.18 mmol) 및 1-(옥세탄-3-일) 메탄아민**(AHZ-1)**(6 mg, 1.2당량, 73 μmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.31 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 38% B 내지 48% B; 파형 길이: 254 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ANE-1)**(10.9 mg, 19 μmol, 31%, 97.4% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 568.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.85 - 4.79 (m, 2H), 4.44 - 4.38 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.94 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.07 - 0.98 (m, 4H).

[3132] **예 395: 4-[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-{헥사하이드로푸로[3,2-b]피롤-4-일메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANF-11)의 합성**



[3133]

[3134] **단계 1: 에틸 (2Z)-2-아지도-3-(푸란-2-일)프로프-2-에노에이트 (ANF-3)**

[3135] EtOH(50 mL) 중 EtONa(4.25 g, 1.5당량, 62.4 mmol)의 교반 용액에 푸란-2-카르브알데히드**(ANF-1)**(4.00 g, 1당량, 41.6 mmol) 및 에틸 2-아지도아세테이트**(ANF-2)**(16.1 g, 3당량, 125 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 20mL)로 추출하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르

/EtOAc(10/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(ANF-3)**(2.8 g, 13.5 mmol, 32%, 90% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 208.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[3136] **단계 2: 에틸 4H-푸로[3,2-b]피롤-5-카르복실레이트 (ANF-4)**

[3137] 크실렌(40 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ANF-3)** (2.8 g, 1 당량, 13.5 mmol)의 용액을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(3/1)를 갖는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(ANF-4)**(2.0 g, 11.1 mmol, 83%, 92% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다. *m/z* 180.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[3138] **단계 3:4-삼차-부틸 5-에틸 푸로[3,2-b]피롤-4,5-디카르복실레이트 (ANF-5)**

[3139] MeCN (30 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(ANF-4)** (2.00 g, 1 당량, 11. 2 mmol) 및 DMAP (68 mg, 0.05 당량, 0.56 mmol)의 교반 용액에 Boc_2O(2.92 g, 1.2당량, 13.4 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(6/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물**(ANF-5)**(2.5 g, 8.96 mmol, 80%, 91% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다. *m/z* 280.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[3140] **단계 4:4-삼차-부틸 5-에틸 헥사하이드로푸로[3,2-b]피롤-4,5-디카르복실레이트 (ANF-6)**

[3141] EtOH (50 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(ANF-5)** (2.5 g, 1 당량, 8.95 mmol)의 교반 용액에 Pd/C 39(495 mg, 10% Wt, 0.52당량, 4.66 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 EtOH(3 x 10 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 286.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[3142] **단계 5: 4-(삼차-부톡시카르보닐)-헥사하이드로푸로[3,2-b]피롤-5-카르복실산 (ANF-7)**

[3143] 실온에서 THF (30 mL) 및 물 (10 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(ANF-6)** (2.4 g, 1 당량, 8.41 mmol) 및 LiOH (1.01 g, 5 당량, 42.1 mmol)의 교반 용액에. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 수성 HCl(1 M)로 pH3로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 258.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[3144] **단계 6: 헥사하이드로-2H-푸로[3,2-b]피롤-5-카르복실산 (ANF-8)**

[3145] TFA (10 mL) 및 DCM (30 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(ANF-7)** (2.00 g, 1 당량, 7.77 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 158.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[3146] **단계 7: 헥사하이드로-2H-푸로[3,2-b] 피롤 (ANF-10)**

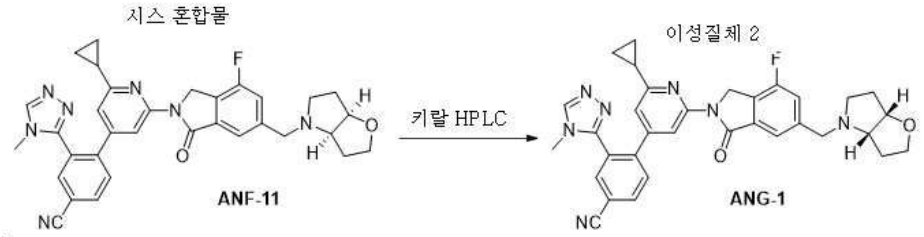
[3147] 시클로헥산올(30 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(ANF-8)** (1.00 g, 1 당량, 6.36 mmol) 및 *p*-메틸아세토페논**(ANF-9)**(85.4 mg, 0.1당량, 0.64 mmol)의 교반 용액에 160℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 수성 HCl(10%)(2 x 200 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. *m/z* 114.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[3148] **단계 8: 4-[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-{헥사하이드로푸로[3, 2-b]피롤-4-일메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1, 2, 4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (ANF-11)**

[3149] DCM (10 mL) 중 중간체 **(AKR-1)** (100 mg, 1 당량, 0.2 mmol) 및 상기 단계 7의 생성물**(ANF-10)**(45 mg, 2당량, 0.40 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(104 mg, 4당량, 0.8 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 4일 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm, n; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 4% B 내지 34% B; 파장 길이: 254 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물

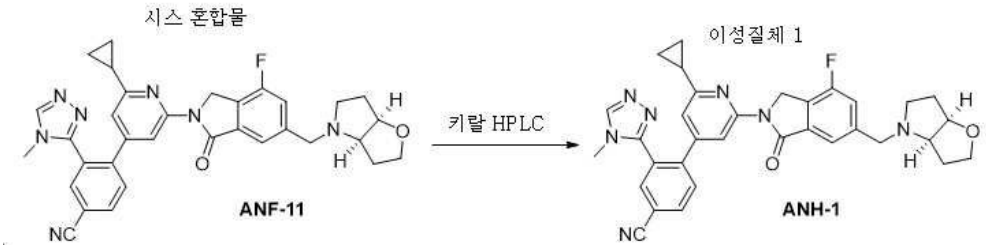
(ANF-11)(28 mg, 49 μmol, 24%, 99.3% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 576.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 8.03 - 7.90 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 6.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.62 - 4.52 (m, 1H), 4.04 - 3.87 (m, 2H), 4.84 - 3.76 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 4H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.87 - 1.65 (m, 3H), 1.12 - 0.98 (m, 4H).

[3150] **예 396: rel-4-(2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-(((3aR,6aR)-헥사하이드로-4H-푸로[3,2-b]피롤-4-일)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANG-1)의 합성**

[3151] 

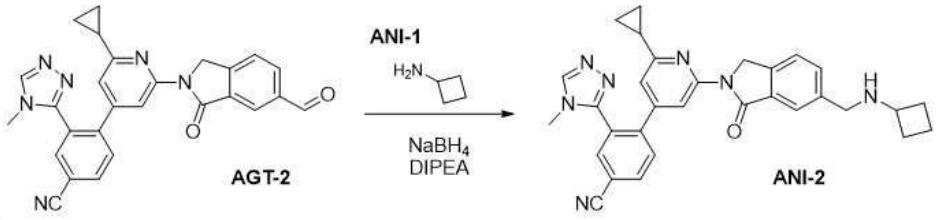
[3152] 미정제 생성물**(ANF-11)**(28 mg, 1당량, 49 μmol)을 다음 조건(컬럼: CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: MtBE (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: MeOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 33분 동안 25% B 내지 25% B; 파장: 220/254 nm)의 분취-CHIRAL-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(ANG-1)**(11.4 mg, 20 μmol, 41%, 99.7% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 576.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 8.01 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.54 (d, J = 26.8 Hz, 4H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 2H), 1.89 - 1.64 (m, 3H), 1.09 - 0.95 (m, 4H). 컬럼: CHIRALPAK ID-3, 4.6*50mm 3um; 이동상 A: MtBE(0.1%DEA): (MeOH: DCM=1: 1) =75: 25; 유속: 1 mL/분; RT: 6.869.

[3153] **예 397: rel-4-(2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-(((3aR,6aR)-헥사하이드로-4H-푸로[3,2-b]피롤-4-일)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANH-1)의 합성**

[3154] 

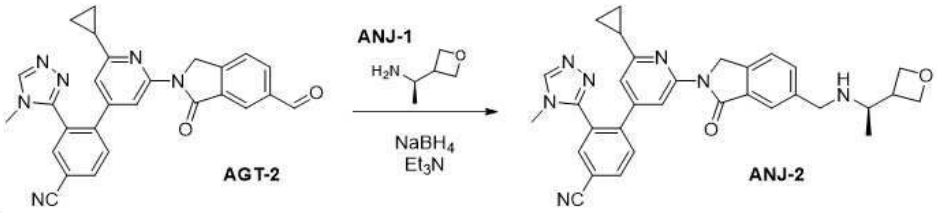
[3155] 미정제 생성물**(ANF-11)**(28 mg, 1당량, 49 μmol)을 다음 조건(컬럼: CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: MtBE (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: MeOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 33분 동안 25% B 내지 25% B; 파장: 220/254 nm)의 분취-CHIRAL-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ANH-1)**(11.4 mg, 20 μmol, 41%, 99.9% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 576.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.00 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.62 - 4.53 (m, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.61 - 3.47 (m, 4H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 1.83 - 1.67 (m, 3H), 1.12 - 0.95 (m, 4H). 컬럼: CHIRALPAK ID-3, 4.6*50mm 3um; 이동상 A: MtBE(0.1%DEA): (MeOH: DCM=1: 1) =75: 25; 유속: 1 mL/분; RT: 5.844.

[3156] **예 398: 4-(2-{6-[(시클로부틸아미노)메틸]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANI-2)의 합성**

[3157] 

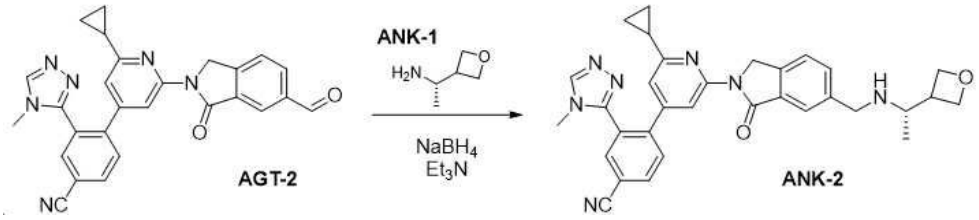
[3158] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 중간체(**AGT-2**)(30 mg, 1당량, 65 μmol) 및 MeOH(3 mL)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 DIPEA(25 mg, 3당량, 0.20 mmol) 및 시클로부틸아민(**ANI-1**) (5.6 mg, 1.2 당량, 78 μmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 41% B 내지 51% B; 파형 길이: 254 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물(**ANI-2**)(5.1 mg, 10 μmol, 15%, 99.7% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 516.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 6.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.05 - 4.99 (m, 2H), 3.78 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.06 - 0.96 (m, 4H).

[3159] **예 399: (R)-4-(2-시클로프로필-6-(6-(((1-(옥세탄-3-일)에틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANJ-2)의 합성**

[3160] 

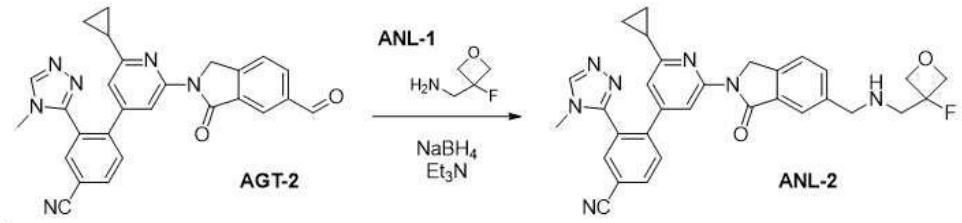
[3161] MeOH (3 mL) 중 중간체 (**AGT-2**) (30 mg, 1 당량, 65 μmol), (1R)-1-(옥세탄-3-일)에탄아민(**ANJ-1**)(6.6 mg, 1 당량, 65 μmol)의 교반 용액에 Et_3N(33 mg, 5당량, 0.325 mmol)을 60℃에서 2시간 동안 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(25 mg, 10당량, 0.65 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 40% B 내지 50% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 7.82. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물(**ANJ-2**)(6.4 mg, 12 μmol, 18%, 99.9% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 546.7 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.38 - 8.11 (m, 2H), 7.99 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 - 7.38 (m, 2H), 6.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.71 - 4.43 (m, 2H), 4.42 - 4.16 (m, 2H), 3.86 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.09 - 1.94 (m, 1H), 1.41 - 0.54 (m, 7H).

[3162] **예 400: (S)-4-(2-시클로프로필-6-(6-(((1-(옥세탄-3-일)에틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANK-2)의 합성**

[3163] 

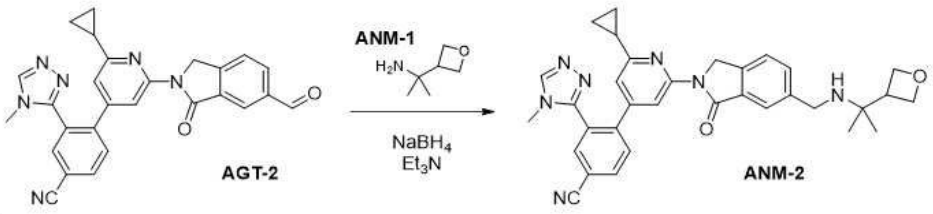
[3164] MeOH (10 mL) 중 중간체 **(AGT-2)** (30 mg, 1 당량, 65 μmol) 및 (1S)-1-(옥세탄-3-일)에탄아민**(ANK-1)**(6.6 mg, 1당량, 65 μmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(25 mg, 3당량, 0.20 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(7.4 mg, 3당량, 0.40 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 6% B 내지 36% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 8.8)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ANK-2)**(16.6 mg, 30 μmol, 45%, 99.2% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 546.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 6.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.61 - 4.50 (m, 2H), 4.38 - 4.22 (m, 2H), 3.90 - 3.68 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.91 - 2.76 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.02 - 0.87 (m, 7H).

[3165] **예 401: 4-{2-시클로프로필-6-[6-({[(3-플루오로옥세탄-3-일)메틸]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANL-2)의 합성**

[3166] 

[3167] MeOH (1 mL) 중 중간체 **(AGT-2)** (30 mg, 1 당량, 65 μmol) 및 1-(3-플루오로옥세탄-3-일)메탄아민**(ANL-1)**(10 mg, 1.5당량, 98 μmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(17 mg, 2당량, 0.13 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(4.9 mg, 2당량, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 38% B 내지 48% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.28)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ANL-2)**(2.1 mg, 38 μmol, 5.8%, 98.1% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 550.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.25 - 7.99 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.07 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.08 - 0.88 (m, 4H).

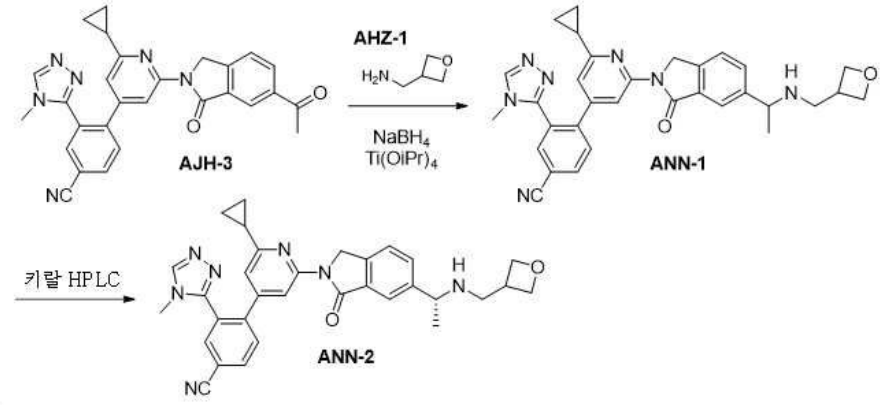
[3168] **예 402: 4-{2-시클로프로필-6-[6-({[2-(옥세탄-3-일)프로판-2-일]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANM-2)의 합성**



[3169]

[3170] MeOH(1.5 mL) 중 중간체**(AGT-2)**(25 mg, 1당량, 54 μmol) 및 2-(옥세탄-3-일)프로판-2-아민**(ANM-1)**(6 mg, 1당량, 54 μmol)의 교반 용액에 Et_3N(27 mg, 5당량, 0.27 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(21 mg, 10당량, 0.54 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3) 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 44 B 내지 56 B; 검출기, UV 254/220 nm; RT: 5.7. 생성물 함유 분획을 합치고 *진공에서* 부분적으로 증발시키고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물**(ANM-2)**(11.1 mg, 20 μmol, 36%, 96.4% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 560.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 8.05 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.74 - 4.65 (m, 2H), 4.63 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.14 - 3.10 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.23 (s, 6H), 1.07 - 0.92 (m, 4H).

[3171] **예 403: (R)-4-(2-시클로프로필-6-(6-(1-((옥세탄-3-일메틸)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANN-2)의 합성**



[3172]

[3173] **단계 1: 4-(2-시클로프로필-6-(6-(1-((옥세탄-3-일메틸)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (ANN-1)**

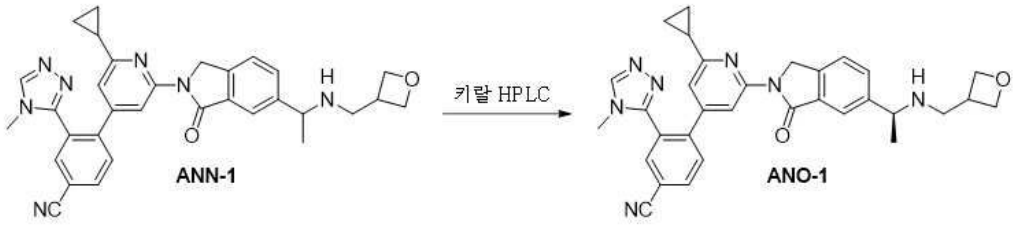
[3174] THF (5 mL) 중 중간체 **(AJH-3)** (50 mg, 1 당량, 0.11 mmol) 및 1-(옥세탄-3-일)메탄아민**(AHZ-1)**(11 mg, 1.2당량, 0.13 mmol)의 교반 혼합물에 $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$(60 mg, 2당량, 0.21 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(13 mg, 5당량, 0.55 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 33% B 내지 43% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 7.85)을 갖는 분취-HPLC로 정제하여 부제 화합물**(ANN-1)**(25 mg, 46 μmol, 43%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 546.3 $(M+H)^+$ (ES+)

[3175] **단계 2: (R)-4-(2-시클로프로필-6-(6-(1-((옥세탄-3-일메틸)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANN-2).**

[3176] 상기 단계 1의 생성물 **(ANN-1)**(25 mg, 1당량, 46 μmol)의 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-CHIRAL-HPLC로

정제하였다: (컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: MtBE (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: MeOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 25분 동안 35% B 내지 35% B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 16.877, 샘플 용매: EtOH-HPLC; 주입량: 0.5 mL), 표제 화합물**(ANN-2)** (8.2 mg, 15 μmol, 33%, 99.3% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 546.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 6.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.62 - 4.54 (m, 2H), 4.20 - 4.15 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.25 (d, J = 14.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 4H). 컬럼: CHIRALPAK IA-3, 4.6*50mm, 3 μm; 이동상 A: MtBE(0.1%DEA): (MeOH: DCM=1: 1) =65: 35; 유속: 1 mL/분; RT: 3.801

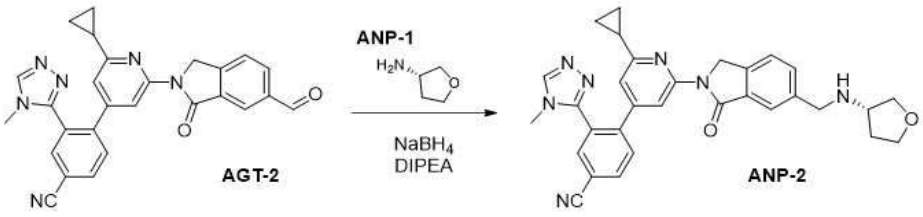
[3177] **예 404: (S)-4-(2-시클로프로필-6-(6-(1-((옥세탄-3-일메틸)아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANO-1)의 합성**



[3178]

[3179] 미정제 생성물**(ANN-1)**(25 mg, 1당량, 46 μmol)을 다음 조건의 분취-CHIRAL-HPLC로 정제하였다: (컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: MtBE (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: MeOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 25분 동안 35% B 내지 35% B; 파장: 220/254 nm; RT2(분): 21.967; 샘플 용매: EtOH-HPLC; 주입량: 0.5 ml), 표제 화합물 **(ANO-1)**(7.7 mg, 14 μmol, 31%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 546.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 6.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.62 - 4.54 (m, 2H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 2.80 - 2.58 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 4H). 컬럼: CHIRALPAK IA-3, 4.6*50mm, 3 μm; 이동상 A: MtBE(0.1%DEA): (MeOH: DCM=1: 1) =65: 35; 유속: 1 mL/분; RT: 3.023.

[3180] **예 405: 4-[2-시클로프로필-6-(1-옥소-6-{[(3S)-옥솔란-3-일아미노]메틸}-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANP-2)의 합성**

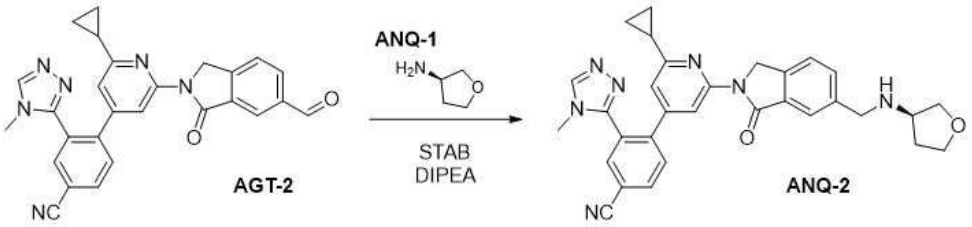


[3181]

[3182] MeOH(8 mL) 중 중간체**(AGT-2)**(30 mg, 1당량, 65 μmol) 및 (3R)-옥솔란-3-아민**(ANP-1)**(7 mg, 1.2당량, 78 μmol)의 교반 용액에 DIPEA(25 mg, 3당량, 0.20 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 30% B 내지 40% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 9.5)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(ANP-2)**(11.3 mg, 21 μmol, 32%, 99.0% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 532.0 $(M+H)^+$ (ES+H). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 -7.65 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H),

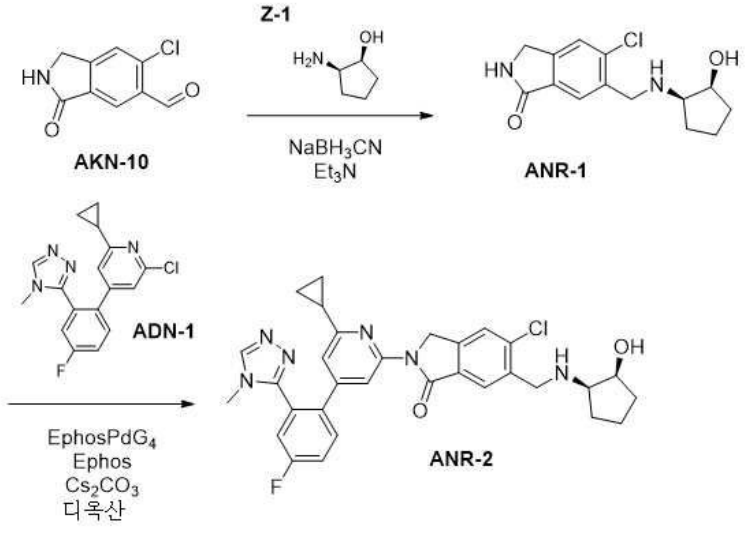
3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 3H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 2.18 - 1.99 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.06 - 0.95 (m, 4H).

[3183] **예 406: 4-[2-시클로프로필-6-(1-옥소-6-{[(3S)-옥솔란-3-일아미노]메틸}-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANQ-2)의 합성**

[3184] 

[3185] MeOH (2 mL) 중 중간체 **(AGT-2)** (30 mg, 1 당량, 65 μmol) 및 (3S)-옥솔란-3-아민**(ANQ-1)**(8.5 mg, 1.5당량, 98 μmol)의 교반 혼합물에 질소 분위기 하에 실온에서 DIPEA(17 mg, 2당량, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH(OAc)_3$(28 mg, 2당량, 0.13 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 MeOH(2 x 3 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm, n; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 6% B 내지 36% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 8.7)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ANQ-2)**(11.4 mg, 21 μmol, 33%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*532.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.55 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.22 - 8.18 (m, 1H), 7.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.85 - 3.73 (m, 3H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.00 - 0.93 (m, 4H).

[3186] **예 407: 5-클로로-2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-({[(1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온(ANR-2)의 합성**

[3187] 

[3188] **단계 1: 5-클로로-6-({[(1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸]아미노}메틸)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (ANR-1)**

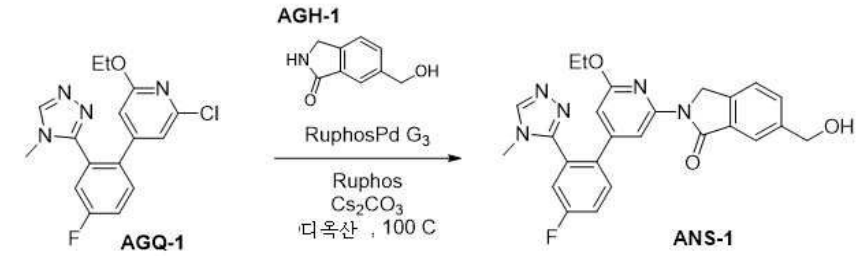
[3189] DCM (20 mL) 중 중간체 **(AKN-10)** (200 mg, 1 당량, 1.02 mmol) 및 (1S,2R)-2-아미노시클로펜탄-1-올 **(Z-1)** (114 mg, 1.1 당량, 1.12 mmol)의 용액에 Et_3N(310 mg, 3당량, 3.07 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 실온에서 $NaBH_3CN$(129 mg, 2당량, 2.04 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(ANR-1)**(200 mg, 0.71 mmol, 70%, 95% 순도)을 황색

오일로서 수득하였다. *m/z* 281.1/283.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[3190] **단계 2: 5-클로로-2-{6-시클로프로필-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-({[(1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온 (ANR-2)**

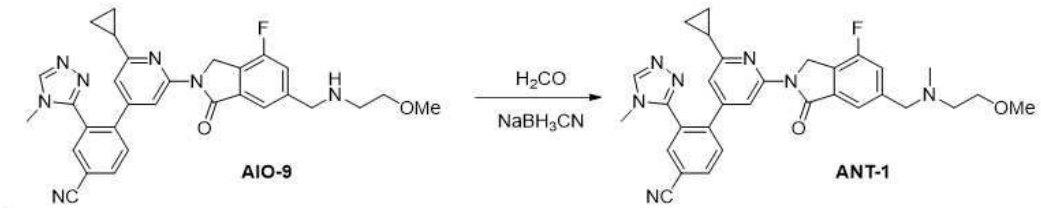
[3191] 디옥산(10 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(ANR-1)**(40 mg, 1당량, 0.14 mmol), 중간체**(ADN-1)**(47 mg, 1당량, 0.14 mmol), 및 Cs_2CO_3(139 mg, 3당량, 0.43 mmol)의 교반 혼합물에 EPhos(30 mg, 0.4당량, 57 μmol) 및 EPhos Pd G4(26 mg, 0.2당량, 28 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 90 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 50% B 내지 72% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 7.12)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ANR-2)**(1.0 mg, 1.7 μmol, 1.2%, 98.1% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 573.1/575.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (s, 1H), 7.96 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.60 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 3.96 (d, J = 39.3 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.90 (s, 1H),2.02 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 39.2 Hz, 7H), 1.00-0.90 (m, 4H).

[3192] **예 408: 2-{6-에톡시-4-[4-플루오로-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]피리딘-2-일}-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸](메틸)아미노}메틸)-3H-이소인돌-1-온(ANS-1)의 합성**

[3193] 

[3194] 20 mL 밀봉 튜브에 1,4-디옥산 (5 mL) 중 중간체 **(AGQ-1)** (36 mg, 1 당량, 0.11 mmol), 중간체 **(AGH-1)** (26 mg, 1.5 당량, 0.16 mmol) 및 Cs_2CO_3 (70 mg, 2 당량, 0.22 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(18 mg, 0.2당량, 22 μmol) 및 RuPhos(20 mg, 0.4당량, 43 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% FA) 및 MeCN(10% MeCN, 10분 내 최대 50%; 검출기, UV 254/220 nm. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 17% B 내지 47% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 11.03)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ANS-1)**(1.5 mg, 3.3 μmol, 3.0%, 99.0% 순도)을 수득하였다. *m/z* 460.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.47 (s, 1H), 7.83 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 6.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.37 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

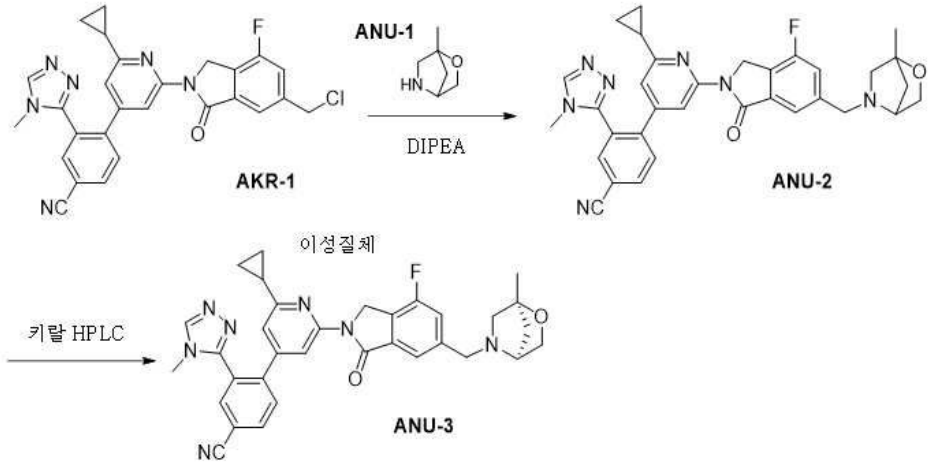
[3195] **예 409: 4-[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-{[(2-메톡시에틸)(메틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANT-1)의 합성**

[3196] 

[3197] MeOH (10 mL) 중 화합물 **(AIO-9)** (38 mg, 1 당량, 71 μmol) 및 HCHO (6.37 mg, 3 당량, 0.21 mmol)의 교반 혼합물에 $NaBH_3CN$(9 mg, 2당량, 0.14 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하

였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 19*250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 25 mL/분; 구배: 8분 동안 50% B 내지 68% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.55)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(ANT-1)**(7.4 mg, 13 μmol, 19%, 99.3% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*552.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.27 - 8.17 (m, 2H), 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.47 (d, J = 4.7 Hz, 5H), 3.24 (s, 3H), 2.55 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (d, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 1.02-0.93 (m, 4H).

[3198] **예 410: 4-(2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-(((1S,4S)-1-메틸-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANU-3)의 합성**



[3199]

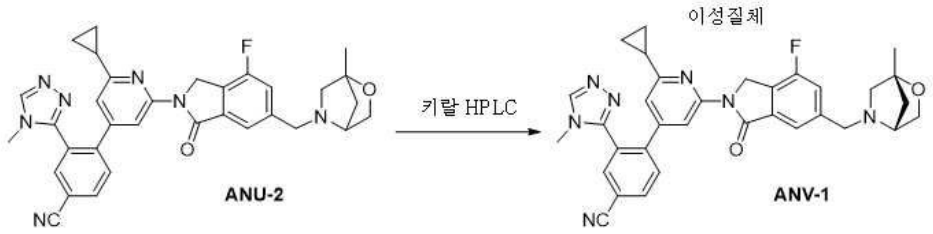
[3200] **단계 1: 4-(2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-((1-메틸-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (ANU-2)**

[3201] DCM (10 mL) 중 중간체 **(AKR-1)** (60 mg, 1 당량, 0.12 mmol) 및 1-메틸-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 **(ANU-1)**(14 mg, 1당량, 0.12 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(47 mg, 3당량, 0.36 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm, n; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 5% B 내지 35% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 9.6)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ANU-2)**(40 mg, 69 μmol, 58%, 99% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 576.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[3202] **단계 2: 4-(2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-(((1S,4S)-1-메틸-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (ANU-3)**

[3203] 상기 단계 1의 생성물 **(ANU-2)**(40 mg, 69 μmol, 1당량)의 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=1: 1(0.5% 2M NH_3-MeOH) --HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 19분 동안 50% B 내지 50% B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 10.824)을 갖는 분취-CHIRAL-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(ANU-3)** (10.2 mg, 18 μmol, 15%, 99.0% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 576.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 8.01 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.50 (d, J = 1.1 Hz, 4H), 2.82 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.64 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.08 - 0.96 (m, 4H). 컬럼: CHIRALPAK ID-3, 4.6*50mm 3um; 이동상 A: (Hex: DCM=1: 1)(0.1%DEA): EtOH=50: 50; 유속: 1 mL/분; RT: 2.676.

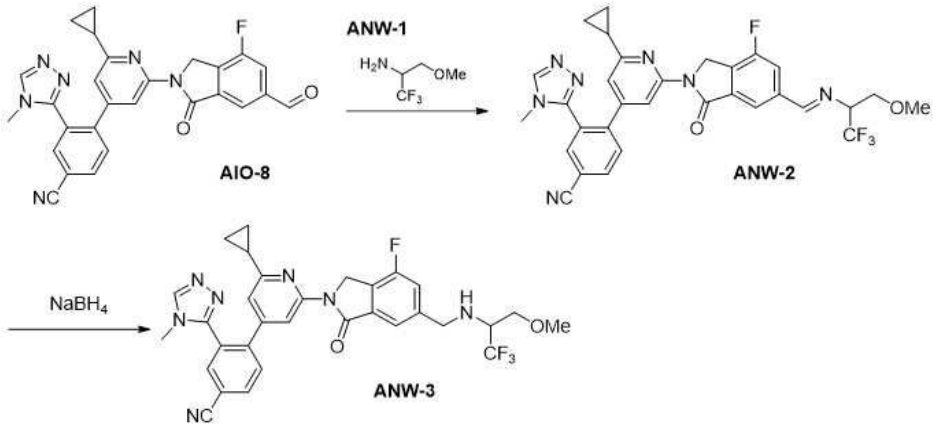
[3204] **예 411: 4-(2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-(((1R,4R)-1-메틸-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANV-1)의 합성**



[3205]

[3206] 미정제 생성물(**ANU-2**)(40 mg, 69 μmol, 1당량)을 다음 조건(컬럼: CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=1: 1(0.5% 2M NH3-MeOH) --HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 19분 동안 50% B 내지 50% B; 파장: 220/254 nm; RT2(분): 17.038)을 갖는 분취-CHIRAL-HPLC로 정제하여 표제 화합물 (**ANX-1**)(4.3 mg, 7.4 μmol, 6.2%, 99.4% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 576.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.18 - 8.05 (m, 2H), 8.02 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 3.51 (s, 4H), 2.83 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.64 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.09 - 0.95 (m, 4H). 컬럼: CHIRALPAK ID-3, 4.6*50mm, 3μm; 이동상 A: (Hex: DCM=1: 1) (0.1%DEA): EtOH=50: 50; 유속: 1 mL/분; RT: 4.676.

[3207] **예 412: 4-[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-1-옥소-6-{[(1,1,1-트리플루오로-3-메톡시프로판-2-일)아미노]메틸}-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANW-3)의 합성**



[3208]

[3209] **단계 1: 4-[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-1-옥소-6-{[(1,1,1-트리플루오로-3-메톡시프로판-2-일)아미노]메틸}-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (ANW-2)**

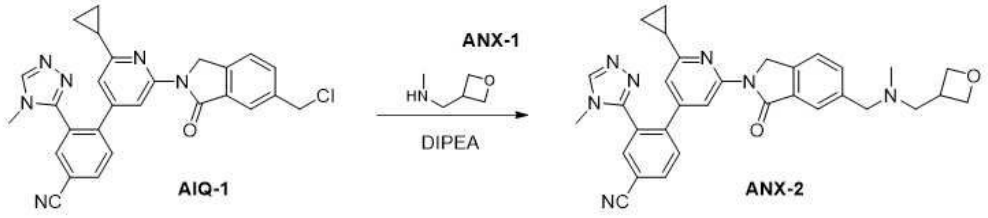
[3210] DMF (2 mL) 중 중간체 (**AIO-8**) (50 mg, 1 당량, 0.10 mmol) 및 1,1,1-트리플루오로-3-메톡시프로판-2-아민 (**ANW-1**)(22.43 mg, 1.5당량, 0.16 mmol)의 용액을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 52% B 내지 62% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 8.83)을 갖는 분취-HPLC로 정제하여 부제 화합물(**ANW-2**)(16 mg, 26 μmol, 24%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 604.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[3211] **단계 2: 4-[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-1-옥소-6-{[(1,1,1-트리플루오로-3-메톡시프로판-2-일)아미노]메틸}-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (ANW-3)**

[3212] MeOH (8 mL) 중 상기 단계 1의 생성물(**ANW-2**) (15 mg, 1 당량, 31 μmol) 및 $NaBH_4$ (142 mg, 120 당량, 3.72 mmol)의 용액을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 52% B 내지 62% B, 62% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.3)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물(**ANW-3**)(2.0 mg, 3.3 μmol, 11%, 99.7% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*

606.0 (M+H)$^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 8.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.44 (d, J = 57.4 Hz, 5H), 3.31 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.08 - 0.83 (m, 4H).

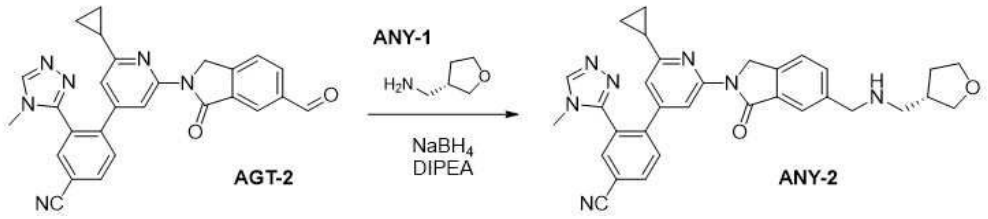
[3213] **예 413: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{[메틸(옥세탄-3-일메틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANX-2)의 합성**



[3214]

[3215] DCM (10 mL) 중 중간체 **(AIQ-1)** (30 mg, 1 당량, 62 μmol) 및 메틸(옥세탄-3-일메틸)아민**(ANX-1)**(11 mg, 1.8 당량, 0.11 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(40 mg, 5당량, 0.31 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60 ℃에서 7일 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm, n; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 2% B 내지 32% B; 파형 길이: 254 nm; RT: 9.88)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ANX-2)**(13.2 mg, 24 μmol, 39%, 99.7% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 546.0 (M+H)$^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.21 (t, 2H), 7.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.63 (d, J = 7.8, 5.8 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 5H), 3.22 - 3.18 (m,1H), 2.66 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.08 - 2.03 (m,4H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 4H).

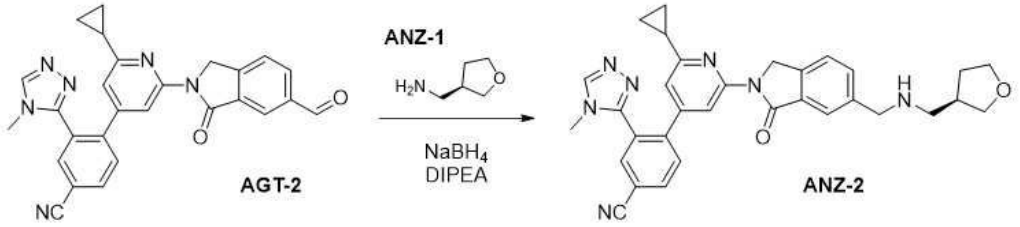
[3216] **예 414: 4-{2-시클로프로필-6-[1-옥소-6-({[(3S)-옥솔란-3-일메틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANY-2)의 합성**



[3217]

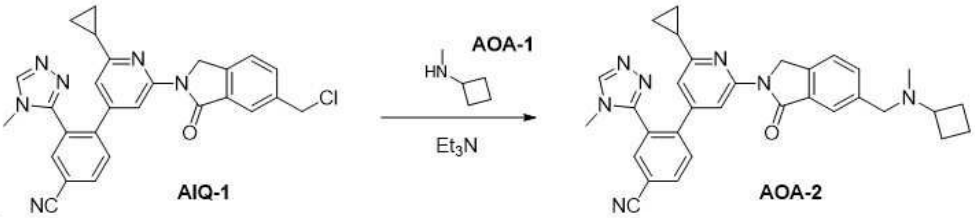
[3218] MeOH(8 mL) 중 중간체**(AGT-2)**(30 mg, 1당량, 65 μmol), DIPEA(34 mg, 4당량, 0.26 mmol), 및 1-[(3S)-옥솔란-3-일]메탄아민**(ANY-1)**(9 mg, 1.3당량, 85 μmol)의 용액을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 35% B 내지 45% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.3)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ANY-2)**(12 mg, 22 μmol, 34%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 546.1 (M+H)$^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.16 - 8.02 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 - 7.55 (m, 2H), 6.91 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.93 - 3.77 (m, 4H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 4H), 2.64 - 2.50 (m, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.06 - 0.90 (m, 4H).

[3219] **예 415: 4-{2-시클로프로필-6-[1-옥소-6-({[(3R)-옥솔란-3-일메틸]아미노}메틸)-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(ANZ-2)의 합성**

[3220] 

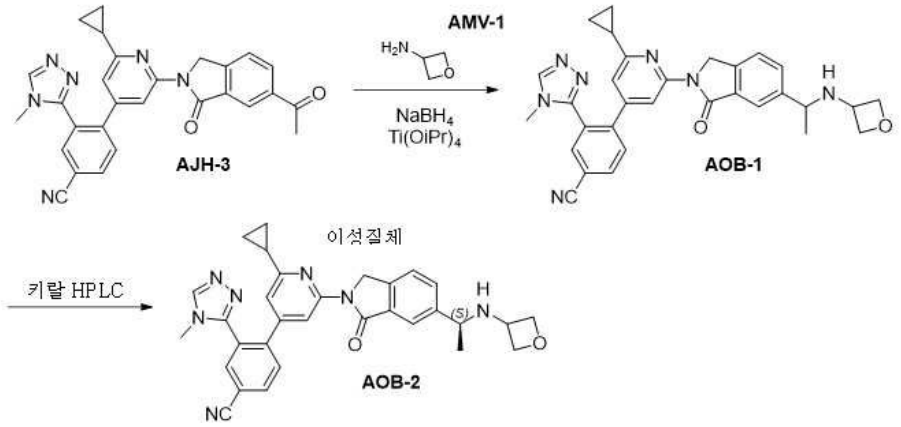
[3221] MeOH (8 mL) 중 중간체 **(AGT-2)** (30 mg, 1 당량, 65 μmol) 및 1-[(3R)-옥솔란-3-일]메탄아민**(ANZ-1)**(8 mg, 1.2당량, 78 μmol)의 교반 용액에 DIPEA(25 mg, 3당량, 0.20 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 35% B 내지 45% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 8.33)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(ANZ-2)**(11.7 mg, 21 μmol, 33%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 546.0 $(M+H)^+$ (ES+H). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.03 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.91 - 3.77 (m, 4H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 4H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.07 - 0.94 (m, 4H).

[3222] **예 416: 4-[2-(6-{[시클로부틸(메틸)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOA-2)의 합성**

[3223] 

[3224] EtOH(4 mL) 중 중간체**(AIQ-1)**(39 mg, 1당량, 81 μmol) 및 N-메틸시클로부탄아민**(AOA-1)**(14 mg, 2당량, 0.16 mmol)의 교반 혼합물에 Et_3N(24 mg, 3당량, 0.24 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공*에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10% B 내지 80% B 10분; 파장: 254 nm; RT: 7.5)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AOA-2)**(14.2 mg, 27 μmol, 33%, 99.7% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 530.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.52 (d, J = 8.7 Hz, 5H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 2.04 (s, 4H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.28 (s, 1H), 1.07 - 0.94 (m, 4H).

[3225] **예 417: (S)-4-(2-시클로프로필-6-(6-(1-(옥세탄-3-일아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOB-2)의 합성**



[3226]

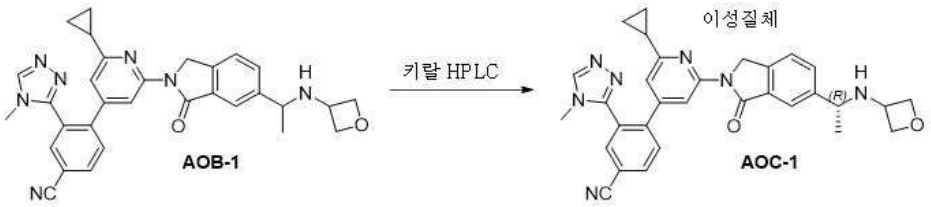
[3227] **단계 1: 4-(2-시클로프로필-6-(6-(1-(옥세탄-3-일아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AOB-1)**

[3228] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 THF (5 mL) 중 중간체**(AJH-3)** (100 mg, 1 당량, 0.21 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 교반된 용액에 옥세탄-3-아민**(AMV-1)**(23 mg, 1.5당량, 0.32 mmol) 및 $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$(299 mg, 5당량, 1.06 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 16시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(40 mg, 5당량, 1.06 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 45% B 내지 55% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.8)의 분취-HPLC로 정제하여 부제 화합물**(AOB-1)**(24 mg, 45 μmol, 22% 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 532.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[3229] **단계 2: (S)-4-(2-시클로프로필-6-(6-(1-(옥세탄-3-일아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AOB-2)**

[3230] 상기 단계 1의 미정제 생성물**(AOB-1)**(24 mg 0.045 mmol, 1당량)을 다음 조건의 키랄-분취-HPLC로 분리하였다: 컬럼: CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=1: 1(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 26분 동안 20% B 내지 20% B; 파장 길이: 220/254 nm; RT1(분): 15.85. 이를 통해 표제 화합물 **(AOB-2)**(5.8 mg, 11 μmol, 10%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 532.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 8.06 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.71 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.07 - 1.95 (m, 4H). 컬럼: CHIRALPAK ID-3, 4.6*50mm 3 μm; 이동상 A: Hex: DCM=1: 1) (0.1%DEA): EtOH=80: 20; 유속: 1 mL/분; RT: 2.505.

[3231] **예 418: (R)-4-(2-시클로프로필-6-(6-(1-(옥세탄-3-일아미노)에틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOC-1)의 합성**

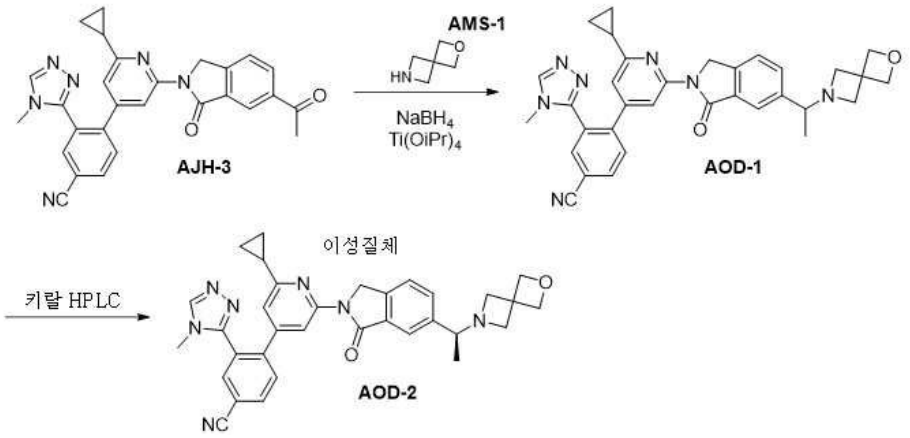


[3232]

[3233] 미정제 생성물**(AOB-1)**(24 mg 0.045 mmol, 1당량)을 다음 조건의 키랄-분취-HPLC로 분리하였다: 컬럼: CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=1: 1(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 26분 동안 20% B 내지 20% B; 파장 길이: 220/254 nm; RT2(분): 22.09. 이를 통해 표제

화합물 **(AOC-1)**(7.2 mg, 14 μmol, 14%, 99.7% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 532.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.01 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.71 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.93 - 3.18 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.07 -1.98 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.09 - 0.94 (m, 4H). 컬럼: CHIRALPAK ID-3, 4.6*50mm, 3um; 이동상 A: Hex: DCM=1: 1) (0.1%DEA): EtOH=80: 20; 유속: 1 mL/분; RT: 3.255.

[3234] **예 419: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[(1S)-1-{2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일}에틸]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOD-2)의 합성**



[3235]

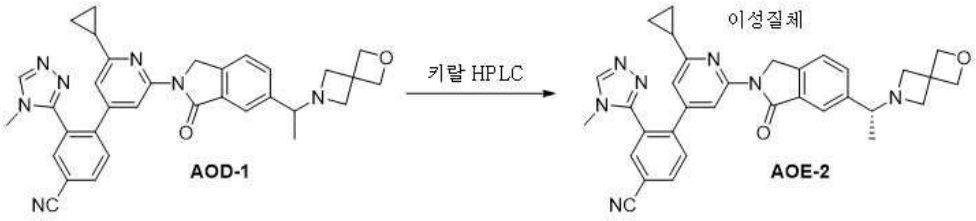
[3236] **단계 1: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[1-{2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일}에틸]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOD-1).**

[3237] THF (1 mL) 중 중간체 **(AJH-3)** (20 mg, 1 당량, 42 μmol), 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄**(AMS-1)**(5 mg, 1.2당량, 50 μmol) 및 $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$(24 mg, 2당량, 84 μmol)의 교반 혼합물에 $NaBH_4$(3 mg, 2당량, 84 μmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 38% B 내지 48% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 7.44)의 분취-HPLC로 정제하여 부제 화합물**(AOD-1)**(15 mg, 27 μmol, 63%, 98% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 558.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[3238] **단계 2: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[(1S)-1-{2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일}에틸]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOD-2).**

[3239] 상기 단계 1의 생성물 **(AOD-1)**(15 mg, 1당량, 27 μmol)의 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-CHIRAL-HPLC로 정제하였다: (컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: MtBE(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: MeOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 15분 동안 50% B 내지 50% B; 파장 길이: 220/254 nm; RT1(분): 9.004), 표제 화합물**(AOD-2)**(3.2 mg, 5.7 μmol, 21%, 98.3% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 558.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (300 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.17 - 8.02 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.72 (s, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.48 - 3.38 (m, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.06 - 0.95 (m, 4H). 컬럼: CHIRALPAK IF-3, 4.6*50mm, 3μm; 이동상 A: MtBE(0.1%DEA): (MeOH: DCM=1: 1) =50: 50; 유속: 1 mL/분; RT: 1.654.

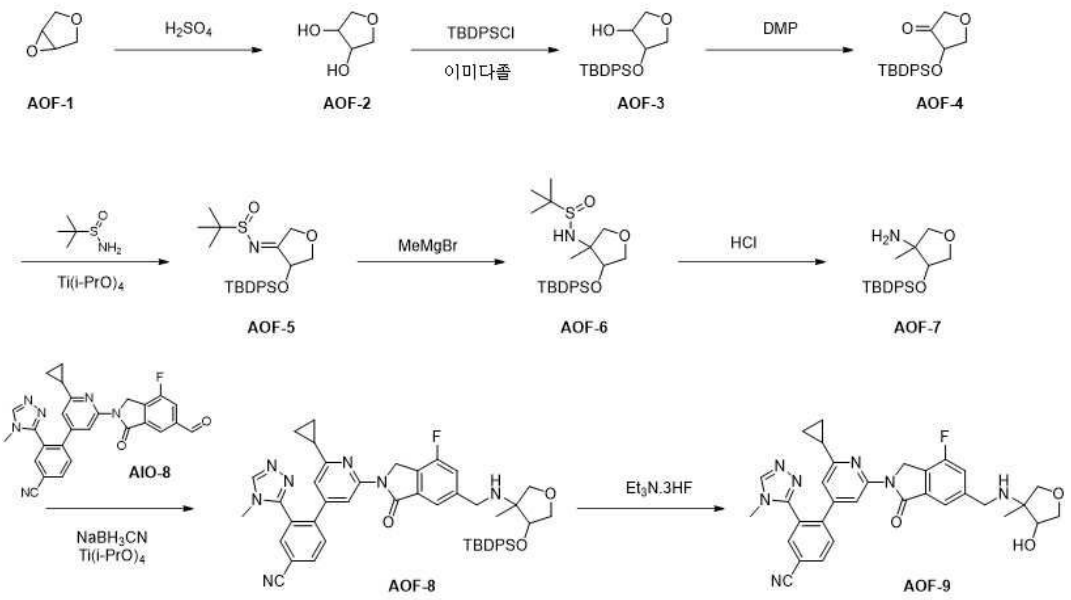
[3240] **예 420: 4-(2-시클로프로필-6-{6-[(1R)-1-{2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일}에틸]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOE-1)의 합성**



[3241]

[3242] 미정제 생성물(**AOD-1**)(15 mg, 1당량, 27 μmol)을 다음 조건의 분취-CHIRAL-HPLC로 정제하였다: (컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: MtBE(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: MeOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 15분 동안 50% B 내지 50% B; 파장: 220/254 nm; RT2(분): 13.774), 표제 화합물 (**AOE-1**)(3.3 mg, 5.9 μmol, 22%, 98.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 558.2 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (300 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.17 - 8.01 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 6.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.72 (s, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.51 - 3.38 (m, 3H), 3.28 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.15 - 1.95 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.08 - 0.94 (m, 4H). 컬럼: CHIRALPAK IF-3, 4.6*50mm, 3μm; 이동상 A: MtBE(0.1%DEA): (MeOH: DCM=1: 1) =50: 50; 유속: 1 mL/분; RT: 3.796.

[3243] **예 421: 4-[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-{[(4-하이드록시-3-메틸 옥솔란-3-일)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOF-9)의 합성**



[3244]

[3245] **단계 1: 옥솔란-3,4-디올 (AOF-2)**

[3246] 물(40 mL) 중 3,6-디옥사비시클로[3.1.0]헥산(**AOF-1**) (20.0 g, 1당량, 232 mmol)의 교반 용액에 농축 H_2SO_4(6 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 포화 수성 Na_2CO_3으로 pH 8로 염기화시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 THF(3 x 20 mL)로 세척하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켜 부제 화합물(**AOF-1**)(31 g, 298 mmol, 미정제)을 무색 미정제 오일로서 수득하였다. *m/z* 105.0 $(M+H)^+$ (ES+)

[3247] **단계 2: 4-[(삼차-부틸디페닐실릴)옥시]옥솔란-3-올 (AOF-3)**

[3248] MeCN(50 mL) 중 상기 단계 1의 생성물(**AOF-2**)(30.0 g, 1당량, 288 mmol) 및 이미다졸(19.6 g, 1당량, 288 mmol)의 교반 용액에 TBDPS-Cl(63.4 g, 0.8당량, 231 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc(7/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 부제 화합물(**AOF-**

3)(28 g, 81.9 mmol, 28%, 85% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 343.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[3249] **단계 3: 4-[(삼차-부틸디페닐실릴)옥시]옥솔란-3-온 (AOF-4)**

[3250] DCM (8 mL) 중 상기 단계 2의 생성물**(AOF-3)** (600 mg, 1 당량, 1.75 mmol)의 교반 용액에 DMP(2.23 g, 3당량, 5.26 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 석유 에테르(3 x 5 mL)로 세척하였다. 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 여과 후, 여액을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1/20)로 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AOF-4)**(480 mg, 1.41 mmol, 80%, 92% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 341.1 $(M+H)^+$ (ES+)

[3251] **단계 4: N-[(3E)-4-[(삼차-부틸디페닐실릴)옥시]옥솔란-3-일리덴]-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (AOF-5)**

[3252] DCM (20 mL) 중 상기 단계 3의 생성물**(AOF-4)** (1.00 g, 1 당량, 2.94 mmol) 및 삼차-부탄설핀아미드(712 mg, 2 당량, 5.87 mmol)의 교반 용액에 $Ti(i\text{-}PrO)_4$(2.50 g, 3당량, 8.81 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/석유 에테르(1/4)로 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물 **(AOF-5)**(1.00 g, 77%, 90% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 444.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[3253] **단계 5: N-{4-[(삼차-부틸디페닐실릴)옥시]-3-메틸옥솔란-3-일}-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (AOF-6)**

[3254] THF (50 mL) 중 상기 단계 4의 생성물**(AOF-5)** (1.40 g, 1 당량, 3.16 mmol)의 교반 용액에 MeMgBr(753 mg, 2당량, 6.31 mmol)을 질소 분위기 하에 -78℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 -78℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, 0°C에서 10 mL의 얼음물을 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물(0.1% NH_4HCO_3) 및 MeCN(10% ACN 최대 80%, 30분); 검출기, UV 254/220 nm. 이를 통해 부제 화합물**(AOF-6)**(195 mg, 0.42 mmol, 13%, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 460.2 $(M+H)^+$ (ES+).

[3255] **단계 6: 4-[(삼차-부틸디페닐실릴)옥시]-3-메틸옥솔란-3-아민 (AOF-7)**

[3256] MeOH (3 mL) 중 상기 단계 5의 생성물**(AOF-6)** (195 mg, 1 당량, 0.42 mmol)의 교반 혼합물에 1,4-디옥산(1 mL, 4 M) 중 HCl(g)을 질소 분위기 하에 0℃에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 30분 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(8/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AOF-7)**(130 mg, 0.37 mmol, 86%, 92% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 356.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[3257] **단계 7: 4-(2-{6-[({4-[(삼차-부틸디페닐실릴)옥시]-3-메틸옥솔란-3-일}아미노)메틸]-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AOF-8)**

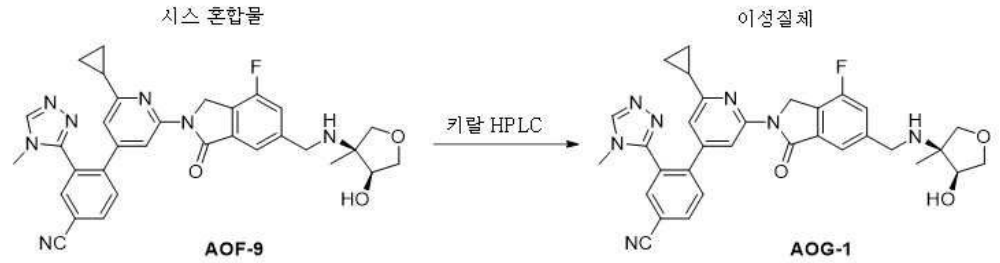
[3258] DCM (10 mL) 중 상기 단계 6의 생성물**(AOF-7)** (130 mg, 1 당량, 0.37 mmol) 및 중간체 **(AIO-8)** (210 mg, 1.2 당량, 0.44 mmol)의 교반 용액에 $Ti(i\text{-}PrO)_4$(312 mg, 3당량, 1.10 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_3CN$(69 mg, 1.10 mmol, 3당량)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)가 포함된 분취-TLC로 정제하여 부제 화합물**(AOF-8)**(237 mg, 0.29 mmol, 79%, 95% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 818.4 $(M+H)^+$ (ES+)

[3259] **단계 8: 4-[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-{[(4-하이드록시-3-메틸옥솔란-3-일)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AOF-9)**

[3260] THF (5 mL) 중 상기 단계 7의 생성물**(AOF-8)** (170 mg, 1 당량, 0.21 mmol)의 교반 혼합물에 $Et_3N.3HF$(0.5 mL)를 질소 분위기 하에 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(12/1)로 분취-TLC로 정제하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유

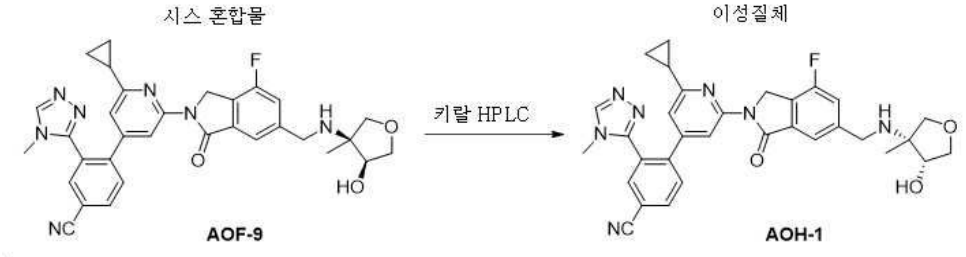
속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 30% B 내지 46% B; 파장: 254 nm; RT: 9.07)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물(**AOF-9**)(20 mg, 34 μmol, 17%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*580.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (s, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 2H), 7.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.88-7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53-7.51 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.20-5.19 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 3.84 - 3.80 (m, 3H), 3.63 - 3.60 (m, 1H), 3.48 (d, J = 3.8 Hz, 4H), 3.42-3.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.07 - 2.04 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (m, 4H).

[3261] **예 422: 4-[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-{[(4-하이드록시-3-메틸옥솔란-3-일)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOG-1)의 합성**

[3262] 

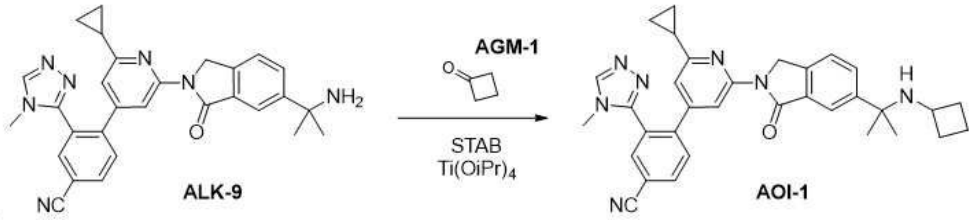
[3263] 미정제 생성물(**AOF-9**)(20 mg, 1 당량, 34 μmol)을 다음 조건(컬럼: CHIRALPAK IE, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: MtBE (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH --HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 29분 동안 50% B 내지 50% B; 파장 길이: 220/254 nm; RT1(분): 18.63)을 갖는 분취-CHIRAL-HPLC로 정제하여 표제 화합물(**AOG-1**)(8.4 mg, 15 μmol, 42%, 99.5% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 580.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (s, 1H), 8.21 - 8.20 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.88 - 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 - 7.51 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 3H), 3.63 - 3.60 (m, 1H), 3.48 (d, J = 3.5 Hz, 4H), 3.42 - 3.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.02 - 0.95 (m, 4H). 컬럼: CHIRALPAK IE-3, 4.6*50mm, 3μm; 이동상 A: MtBE(0.1%DEA): EtOH=50: 50; 유속: 1 mL/분; RT: 3.209.

[3264] **예 423: rel-4-{2-시클로프로필-6-[4-플루오로-6-({[(3R,4R)-4-하이드록시-3-메틸옥솔란-3-일]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOH-1)의 합성**

[3265] 

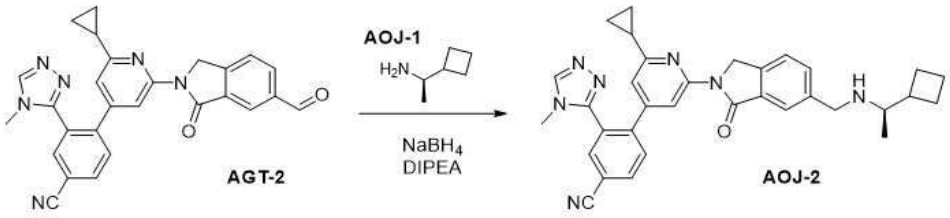
[3266] 미정제 생성물(**AOF-9**)(20 mg, 1당량, 34 μmol)을 다음 조건(컬럼: CHIRALPAK IE, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: MtBE (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH --HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 29분 동안 50% B 내지 50% B; 파장 길이: 220/254 nm; RT2(분): 26.30)을 갖는 분취-CHIRAL-HPLC로 정제하여 표제 화합물(**AOH-1**)(8.6 mg, 15 μmol, 43%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 580.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (s, 1H), 8.21 - 8.20 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.88 - 7.86 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 - 7.51 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 3H), 3.63 - 3.60 (m, 1H), 3.48 (d, J = 3.1 Hz, 4H), 3.42 - 3.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.13 (m, 4H). 컬럼: CHIRALPAK IE-3, 4.6*50mm, 3μm; 이동상 A: MtBE(0.1%DEA): EtOH=50: 50; 유속: 1 mL/분; RT: 4.632.

[3267] **예 424: 4-(2-{6-[2-(시클로부틸아미노)프로판-2-일]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1, 2, 4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOI-1)의 합성**

[3268] 

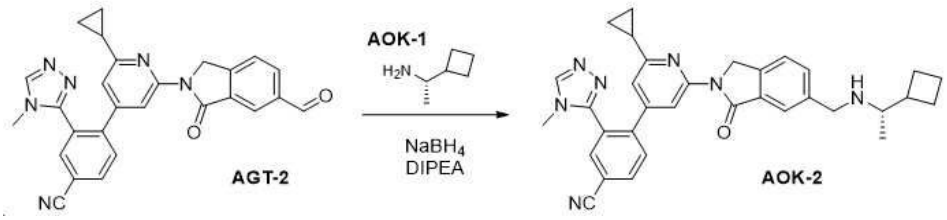
[3269] DCM (5 mL) 중 화합물 **(ALK-9)** (30 mg, 1 당량, 61 μmol) 및 시클로부탄온**(AGM-1)**(13 mg, 3당량, 0.18 mmol)의 교반 용액에 $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$(26 mg, 1.5당량, 91 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH(OAc)_3$(65 mg, 5당량, 0.31 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 51% B 내지 61% B; 파형 길이: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AOI-1)**(4.1 mg, 7.5 μmol, 12 %, 97.2% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 544.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.51 (s, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 2H), 8.05 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 1.61 - 1.53 (m, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.49 - 1.38 (m, 1H), 1.06 - 0.96 (m, 4H).

[3270] **예 425: 4-{2-[6-({[(1R)-1-시클로부틸에틸]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]-6-시클로프로필피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOJ-2)의 합성**

[3271] 

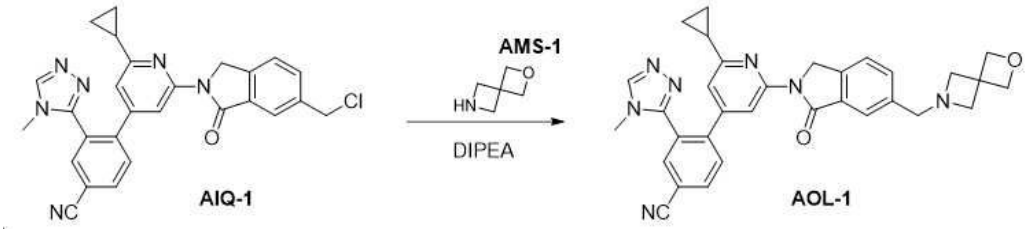
[3272] MeOH(8 mL) 중 (1R)-1-시클로부틸에탄아민**(AOJ-1)**(13 mg, 2당량, 0.13 mmol) 및 DIPEA(34 mg, 4당량, 0.26 mmol)의 용액을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 중간체**(AGT-2)**(30 mg, 1당량, 65 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 46% B 내지 58% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.8)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AOJ-2)**(15.3 mg, 28 μmol, 43%, 99.3% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 544.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 6.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.92 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.61 - 1.51 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.12 - 1.92 (m, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 3H), 1.08 - 0.93 (m, 7H).

[3273] **예 426: 4-{2-[6-({[(1S)-1-시클로부틸에틸]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]-6-시클로프로필피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOK-2)의 합성**

[3274] 

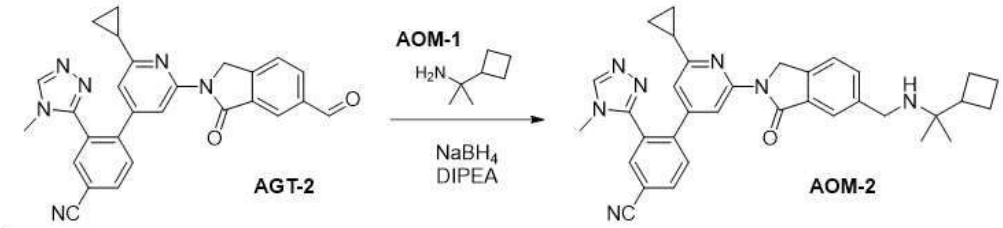
[3275] MeOH (8 mL) 중 중간체 **(AGT-2)** (30 mg, 1 당량, 65 μmol) 및 (1S)-1-시클로부틸에탄아민**(AOK-1)**(12 mg, 1.8 당량, 0.12 mmol) 교반된 혼합물에 DIPEA(25 mg, 3당량, 0.20 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 추가로 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(7 mg, 3당량, 0.20 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 50% B 내지 61% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.5)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AOK-2)**(15.0 mg, 28 μmol, 42%, 99.4% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 544.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.02 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.91 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.58 - 2.46 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.15 - 1.93 (m, 3H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 3H), 1.06 - 0.90 (m, 7H).

[3276] **예 427: 4-[2-시클로프로필-6-(6-{2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOL-1)의 합성**

[3277] 

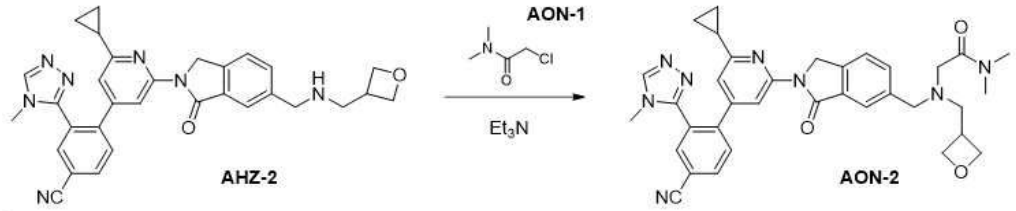
[3278] DCM (8 mL) 중 중간체 **(AIQ-1)** (30 mg, 1 당량, 62 μmol) 및 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄**(AMS-1)**(11 mg, 1.8당량, 0.11 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(40 mg, 5당량, 0.31 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 대기 하에 60℃에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 30% B 내지 40% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 8.9)로 정제하여 표제 화합물**(AOL-1)**(11 mg, 20 μmol, 32%, 99.9% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 544.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.55 (s, 1H), 8.26 - 8.18 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 6.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.61 (s, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.30 (s, 4H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 4H).

[3279] **예 428: 4-[2-(6-{[(2-시클로부틸프로판-2-일)아미노]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOM-2)의 합성**

[3280] 

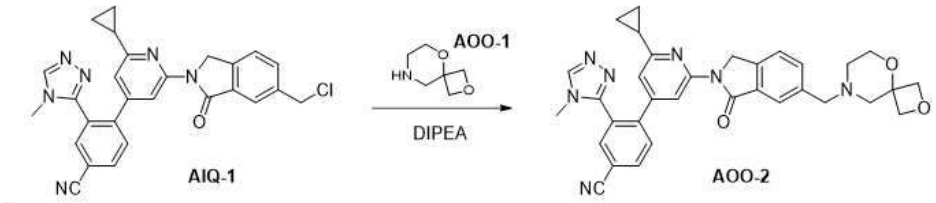
[3281] MeOH (8 mL) 중 2-시클로부틸프로판-2-아민 **(AOM-1)** (9 mg, 1.2 당량, 78 μmol)의 용액을 실온에서 DIPEA(34 mg, 4당량, 0.26 μmol)로 5분 동안 처리한 다음, 실온에서 중간체**(AGT-2)**(30 mg, 1당량, 65 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(12 mg, 5당량, 0.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, MeOH(2 mL)를 0℃에서 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD 컬럼 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NHHCO+0.1%NH.HO), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 38% B 내지 68% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 7.87)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AOM-2)**(14.3 mg, 26 μmol, 39%, 99.7% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 558.1 (M+H)+ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 8.03 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 5H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.11 (s, 6H), 1.05 - 0.94 (m, 4H).

[3282] **예 429: 2-{[(2-{4-[4-시아노-2-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-시클로프로필피리딘-2-일}-3-옥소-1H-이소인돌-5-일)메틸](옥세탄-3-일메틸)아미노}-N,N-디메틸아세트아미드(AON-2)의 합성**

[3283] 

[3284] EtOH (5 mL) 중 화합물 **(AHZ-2)** (30 mg, 1 당량, 56 μmol) 및 DIPEA (36 mg, 5 당량, 0.28 mmol)의 교반 용액에 2-클로로-N, N-디메틸아세트아미드**(AON-1)**(34 mg, 5당량, 0.28 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 6% B 내지 36% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 9.67)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AON-2)**(9.7 mg, 16 μmol, 28%, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 617.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.77 - 4.69 (m, 2H), 4.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.92 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.08 - 0.94 (m, 4H).

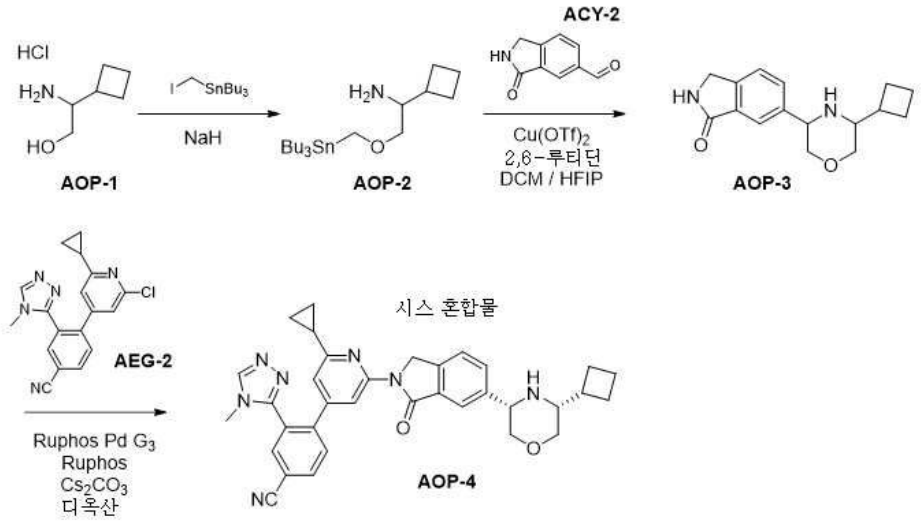
[3285] **예 430: 4- [2-시클로프로필-6-(6- {2,5-디옥사-8-아자스피로[3.5]노난-8-일메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOO-2)의 합성**

[3286] 

[3287] DCM (5 mL) 중 중간체 **(AIQ-1)** (30 mg, 1 당량, 62 μmol) 및 DIPEA (40 mg, 5 당량, 0.31 mmol)의 교반 용액에 2,5-디옥사-8-아자스피로[3.5]노난, HCl**(AOO-1)**(52 mg, 5당량, 0.31 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 5일 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 5% B 내지 35% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 10.92)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AOO-2)**(17.7 mg, 31 μmol, 49 %, 99.6% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 574.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.51 (s, 1H),

8.16 - 8.07 (m, 2H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.54 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 2.66 (s, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.09 - 0.94 (m, 4H).

[3288] **예 431: rac-4-(2-{6-[(3R,5S)-5-시클로부틸모르폴린-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOP-4)의 합성**



[3289]

[3290] **단계 1: [(2-아미노-2-시클로부틸에톡시)메틸]트리부틸스탄난(AOP-2)**

[3291] DMF (25 mL) 중 2-아미노-2-시클로부틸에탄올, HCl **(AOP-1)** (500 mg, 1 당량, 3.30 mmol)의 교반 용액에 NaH(396 mg, 5당량, 16.5 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 트리부틸(요오드메틸)스탄난(2.13 g, 1.5당량, 4.95 mmol)을 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 41% B 내지 51% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 8.3)의 분취-HPLC로 정제하여 부제 화합물**(AOP-2)**(350 mg, 0.84 mmol, 24%, 97% 순도)을 갈색 황색 오일로서 수득하였다. *m/z* 419.2 (M+H)+ (ES+)

[3292] **단계 2: 6-(5-시클로부틸모르폴린-3-일)-2,3-디하이드로이소인돌-1-온 (AOP-3)**

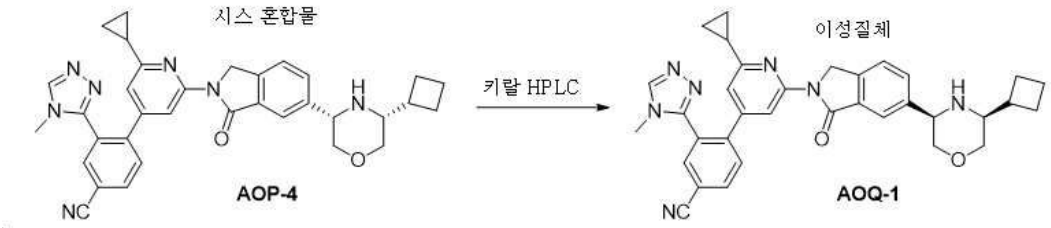
[3293] DCM (8 mL) 중 상기 단계 1의 생성물**(AOP-2)** (280 mg, 1 당량, 0.67 mmol) 및 중간체 **(ACY-2)** (129 mg, 1.2 당량, 0.80 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 실온에서 1시간에 걸쳐 HFIP(4 mL) 중 $Cu(OTf)_2$(242 mg, 1당량, 0.67 mmol) 및 2,6-루티딘(72 mg, 1당량, 0.67 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 2일 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하였다: (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 20% B 내지 35% B; 파장 길이: 254/220 nm; RT: 7.57), 부제 화합물 **(AOP-3)** (70 mg, 0.26 mmol, 35%, 98% 순도)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 273.2 $(M+H)^+$ (ES+)

[3294] **단계 3: rac-4-(2-{6-[(3R,5S)-5-시클로부틸모르폴린-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (AOP-4)**

[3295] 디옥산(5 mL) 중 중간체**(AEG-2)**(20 mg, 1당량, 0.06 mmol) 및 상기 단계 2의 생성물**(AOP-3)**(18 mg, 1.1당량, 0.07 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3(39 mg, 2당량, 0.12 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 RuPhos(11 mg, 0.4당량, 24 μmol) 및 RuPhos 팔라다사이클 Gen.3(10 mg, 0.2당량, 12 μmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(20/1)로 분취-TLC로 정제

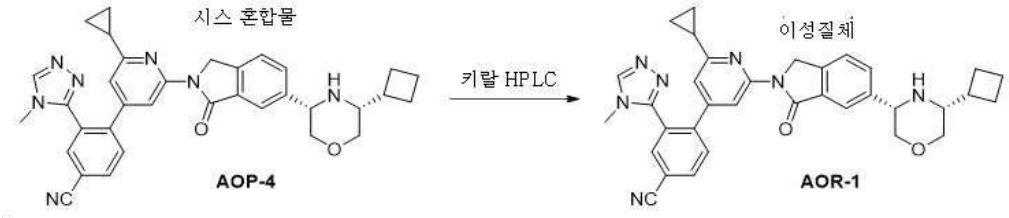
하였다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm, n; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 8% B 내지 38% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 9.08)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물(**AOP-4**)(3.5 mg, 6.1 μmol, 10%, 99.7% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 572.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 3H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.25 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.10 - 1.80 (m, 7H), 1.05 - 0.94 (m, 4H).

[3296] **예 432: rel-4-(2-{6-[(3R,5S)-5-시클로부틸모르폴린-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOQ-1)의 합성**

[3297] 

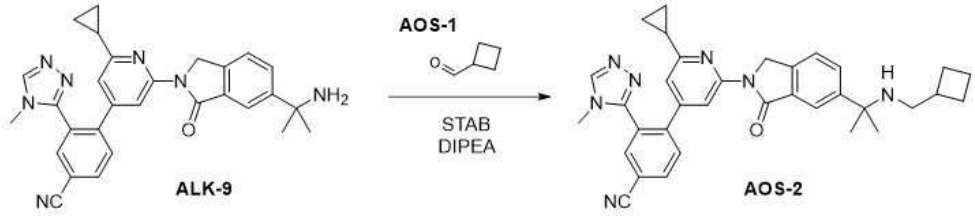
[3298] 미정제 생성물(**AOP-4**)(20 mg, 1당량, 35 μmol)을 다음 조건(컬럼: CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: EtOH--HPLC, 이동상 B: Hex: DCM=1: 1(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC; 유속: 16 mL/분; 구배: 35분 동안 50% B 내지 50% B; 파장 길이: 220/254 nm; RT2(분): 25.34)을 갖는 분취-키랄 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (**AOQ-1**) (10.4 mg, 18 μmol, 52%, 99.8% 순도)을 수득하였다. *m/z* 572.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.25 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.10 - 1.80 (m, 7H), 1.05 - 0.94 (m, 4H). 컬럼: CHIRALPAK ID-3, 4.6*50 mm, 3 μm; 이동상 A: Hex: DCM=1: 1) (0.1% DEA): EtOH=50: 50; 유속: 1 mL/분; RT: 3.932.

[3299] **예 433: rel-4-(2-{6-[(3R,5S)-5-시클로부틸모르폴린-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOR-1)의 합성**

[3300] 

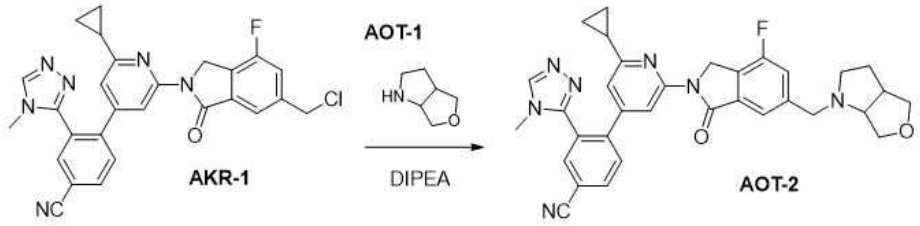
[3301] 미정제 생성물(**AOP-4**)(20 mg, 1당량, 35 μmol)을 다음 조건(컬럼: CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: EtOH--HPLC, 이동상 B: Hex: DCM=1: 1(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC; 유속: 16 mL/분; 구배: 35분 동안 50% B 내지 50% B; 파장 길이: 220/254 nm; RT1(분): 12.75)의 분취-키랄 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (**AOR-1**) (5.1 mg, 8.9 μmol, 25%, 99.9% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 572.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.25 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.10 - 1.80 (m, 7H), 1.05 - 0.94 (m, 4H). 컬럼: CHIRALPAK ID-3, 4.6*50mm, 3 μm; 이동상 A: Hex: DCM=1: 1) (0.1%DEA): EtOH=50: 50; 유속: 1 mL/분; RT: 2.171.

[3302] **예 434: 4-[2-(6-{2-[(시클로부틸메틸)아미노]프로판-2-일}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOS-2)의 합성**

[3303] 

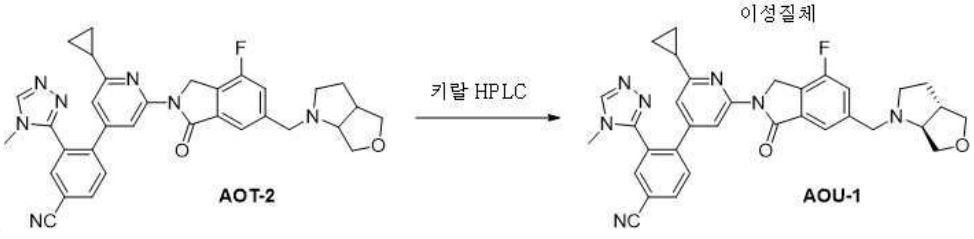
[3304] MeOH (2.5 mL) 중 화합물 **(ALK-9)** (40 mg, 1 당량, 82 μmol) 및 시클로부티랄**(AOS-1)**(69 mg, 10당량, 0.82 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(32 mg, 3당량, 0.25 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 $NaBH(OAc)_3$(52 mg, 3당량, 0.25 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 4일 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 45% B 내지 60% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.72)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AOS-2)**(4.5 mg, 8.1 μmol, 9.9%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 558.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.48 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 2H), 6.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.68 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.54 - 2.45 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 3H), 1.99 - 1.76 (m, 8H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.10 - 0.96 (m, 4H).

[3305] **예 435: 4-(2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-((헥사하이드로-1H-푸로[3,4-b]피롤-1-일)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOT-2)의 합성**

[3306] 

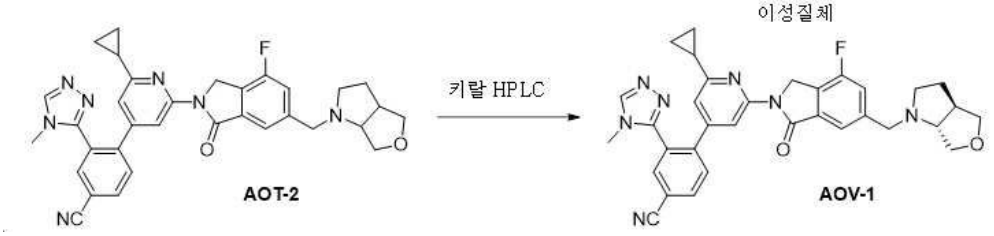
[3307] DCM (5 mL) 중 중간체 **(AKR-1)** (60 mg, 1 당량, 0.12 mmol) 및 헥사하이드로-1H-시클로펜타[c]푸란**(AOT-1)**(15 mg, 1.1당량, 0.13 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(47 mg, 3당량, 0.36 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect Peptide CSH C18 19*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 4% B 내지 34% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 9.93)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(AOT-2)**(5.0 mg, 8.7 μmol, 7.2%, 99.4% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 576.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 8.02 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 6.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.90 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.86 - 3.71 (m, 2H), 3.66 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 3.24 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.71 - 2.55 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 1H), 1.09 - 0.95 (m, 4H).

[3308] **예 436: 4-(2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-(((3aS,6aS)-헥사하이드로-1H-푸로[3,4-b]피롤-1-일)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOU-1)의 합성**

[3309] 

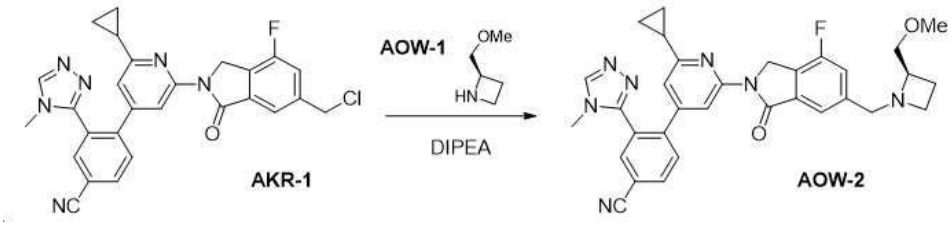
[3310] 미정제 생성물(**AOT-2**)(20 mg, 1당량, 35 μmol)을 다음 조건(컬럼: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=1: 1(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 16분 동안 50% B 내지 50% B; 파장 길이: 220/254 nm; RT1(분): 9.534)을 갖는 분취-키랄 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (**AOU-1**)(9.8 mg, 17 μmol, 49%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 576.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 8.01 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 6.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.89 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 2H), 3.65 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.51 - 3.39 (m, 4H), 3.24 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 3.04 - 2.87 (m, 2H), 2.71 - 2.55 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.96 - 1.71 (m, 2H), 1.08 - 0.95 (m, 4H). 컬럼: CHIRALPAK IG-3, 4.6*50mm, 3μm; 이동상 A: Hex: DCM=1: 1) (0.1%DEA): IPA=50: 50; 유속: 1 mL/분; RT: 2.236.

[3311] **예 437: 4-(2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-(((3aR,6aR)-헥사하이드로-1H-푸로[3,4-b]피롤-1-일)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOV-1)의 합성**

[3312] 

[3313] 미정제 생성물(**AOT-2**)(20 mg, 1당량, 35 μmol)을 다음 조건(컬럼: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=1: 1(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 16분 동안 50% B 내지 50% B; 파장 길이: 220/254 nm; RT2(분): 13.427)을 갖는 분취-키랄 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (**AOV-1**)(10.0 mg, 17 μmol, 50%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 576.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 8.01 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 6.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.89 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 2H), 3.65 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 4H), 3.24 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.71 - 2.54 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.96 - 1.71 (m, 2H), 1.09 - 0.95 (m, 4H). 컬럼: CHIRALPAK IG-3, 4.6*50mm 3um; 이동상 A: Hex: DCM=1: 1) (0.1% DEA): IPA=50: 50; 유속: 1 mL/분; RT: 3.345.

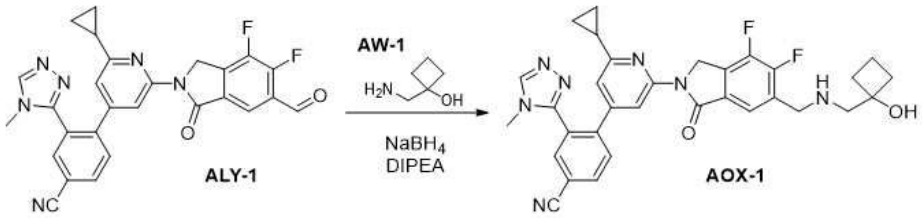
[3314] **예 438: 4-[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-{[(2R)-2-(메톡시메틸)아제티딘-1-일]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOW-2)의 합성**

[3315] 

[3316] DCM(6 mL) 중 중간체 (**AKR-1**)(30 mg, 1당량, 60 μmol) 및 (R)-2-(메톡시메틸)아제티딘(**AOW-1**)(7 mg, 1.2당량, 72 μmol)의 교반 용액에 DIPEA(31 mg, 4당량, 0.24 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm, n; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 38% B 내지 68% B; 파장 길이: 254 nm; RT: 7.87)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물(**AOW-2**)(10.5 mg, 19 μmol, 31%, 99.3% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 564.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 8.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 6.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.06 (s,

2H), 3.91 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 3H), 1.08 - 0.96 (m, 4H).

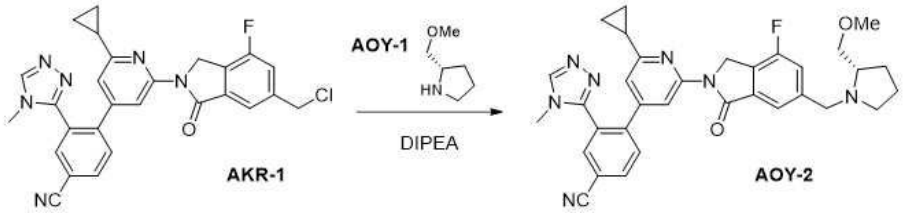
[3317] **예 439: 4-{2-시클로프로필-6-[4,5-디플루오로-6-({[(1-하이드록시시클로부틸)메틸]아미노}메틸)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]피리딘-4-일}-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOX-1)의 합성**



[3318]

[3319] MeOH (8 mL) 중 중간체 **(ALY-1)** (30 mg, 1 당량, 0.06 mmol), DIPEA (31 mg, 4 당량, 0.24 mmol) 및 1-(아미노메틸)시클로부탄-1-올**(AW-1)**(12 mg, 2당량, 0.12 mmol)의 용액을 40℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 $NaBH_4$(11 mg, 5당량, 0.30 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, 0℃에서 2 mL의 MeOH를 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 44% B 내지 54% B; 파장: 254/220 nm; RT: 7.12)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AOX-1)**(8.6 mg, 15 μmol, 24%, 98.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 582.1 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.48 (s, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 2H), 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.72 (s, 2H), 2.16 - 1.97 (m, 5H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.61 - 1.48 (m, 1H), 1.09 - 0.95 (m, 4H).

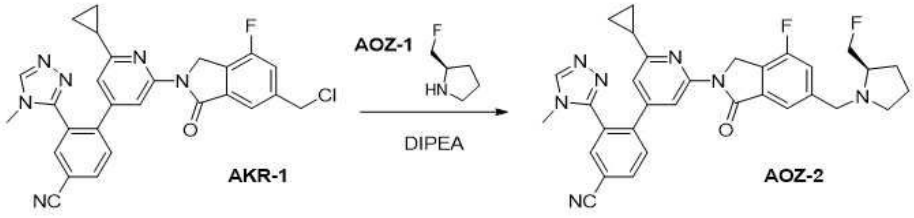
[3320] **예 440: (S)-4-(2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-((2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOY-2)의 합성**



[3321]

[3322] DCM (5 mL) 중 중간체 **(AKR-1)** (30 mg, 1 당량, 0.06 mmol) 및 (2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘 **(AOY-1)** (14 mg, 2 당량, 0.12 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(23 mg, 3당량, 0.18 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 50% B 내지 60% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.08)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AOY-2)**(4.5 mg, 7.8 μmol, 11%, 99.9% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 578.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.51 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 8.01 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 6.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.25 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.51 (s, 4H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.09 - 0.95 (m, 4H).

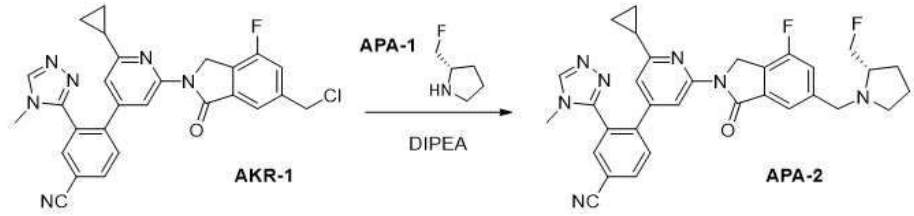
[3323] **예 441: 4-[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-{[(2R)-2-(플루오로메틸)피롤리딘-1-일]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(AOZ-2)의 합성**



[3324]

[3325] DCM (5 mL) 중 중간체 **(AKR-1)** (30 mg, 1 당량, 0.06 mmol) 및 (2R)-2-(플루오로메틸)피롤리딘**(AOZ-1)**(12 mg, 2당량, 0.12 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(23 mg, 3당량, 0.18 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 50% B 내지 60% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 8.98)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **(AOZ-2)**(4.1 mg, 7.3 μmol, 12%, 93.1% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 566.3 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.65 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 6.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.02 - 2.87 (m, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.80 - 1.59 (m, 3H), 1.09 - 0.95 (m, 4H).

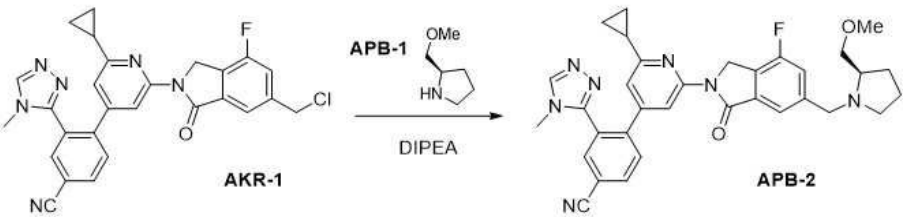
[3326] **예 442: 4-[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-{[(2S)-2-(플루오로메틸)피롤리딘-1-일]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(APA-2)의 합성**



[3327]

[3328] DCM (8 mL) 중 중간체 **(AKR-1)** (30 mg, 1 당량, 0.06 mmol) 및 (2S)-2-(플루오로메틸)피롤리딘, HCl**(APA-1)**(11 mg, 1.8당량, 0.11 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(31 mg, 4당량, 0.24 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 9분 동안 50% B 내지 60% B; 파장: 254/220 nm; RT: 8.83)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(APA-2)**(10.1 mg, 18 μmol, 29%, 97.5% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z* 566.9 $(M+H)^+$ (ES+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.55 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 6.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 2H), 4.12 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.29 -2.23 (m, 1H), 2.09 -2.01(m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.73 - 1.52 (m, 3H), 1.02 - 0.94 (m, 4H).

[3329] **예 443: 4-[2-시클로프로필-6-(4-플루오로-6-{[(2R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]메틸}-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피리딘-4-일]-3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴(APB-2)의 합성**



[3330]

[3331] MeOH (8 mL) 중 중간체 **(AKS-1)** (30 mg, 1 당량, 0.06 mmol) 및 (2R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘 **(APB-1)** (12 mg,

1.8 당량, 0.11 mmol)의 교반 혼합물에 DIPEA(39 mg, 5당량, 0.30 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 *진공에서* 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 50% B 내지 60% B; 파형 길이: 254/220 nm; RT: 7.9)의 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물**(APB-2)**(17.4 mg, 30 μmol, 50%, 99.8% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. *m/z*578.0 $(M+H)^+$ (ES+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.55 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.93 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.17 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.49 (s, 4H), 3.42 (d, J = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 4H), 2.83 - 2.68 (m, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.90 - 1.84(m, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.58 - 1.45 (m, 1H), 1.01 - 0.94 (m, 4H).

[3332] **예 444: 4-(2-시클로프로필-6-(6-(2-(((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아미노)프로판-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (화합물 #433), 4-(2-시클로프로필-6-(6-((에틸(옥세탄-3-일메틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (화합물 # 434), 4-(2-시클로프로필-6-(5-플루오로-6-(하이드록시메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (화합물 # 435), 및 4-(2-시클로프로필-6-(5-플루오로-6-((((1-하이드록시시클로부틸)메틸)아미노)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-3-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤조니트릴 (화합물 # 436)의 합성.**

[3333] **표 3**의 화합물들은 상기 예들에 설명되는 유사한 방법에 따라 제조하였다.

[3334] **표 3. 추가 화합물의 특성 분석 데이터**

화합물 #		LCMS 데이터	1H NMR 데이터
433	**NDI-213375**	*m/z* 574.3 (M+ H) + (ES+)	(400 MHz, Methanol-d4) δ 8.54 - 8.49 (m, 1H), 8.18 - 8.01 (m, 3H), 7.97 - 7.82 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 4.45 - 4.16 (m, 4H), 3.55 - 3.44 (m, 3H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.59 - 1.48 (m, 6H), 1.33 - 1.22 (m, 3H), 1.10 - 0.86 (m, 4H).
434	**NDI-213376**	*m/z* 560.3 (M+ H) + (ES+)	(400 MHz, Methanol-d4) δ 8.53 (s, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 2H), 8.07 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 6.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.79 - 4.71 m, 2H), 4.34 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.23 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.15 - 0.97 (m, 7H).
435	**NDI-213455**	*m/z* 481.2 (M+ H) + (ES+)	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.27 - 8.17 (m, 2H), 7.98 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.51 - 5.43 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.64 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 4H).
436	**NDI-213452**	*m/z* 564.7 (M+ H) + (ES+)	(400 MHz, Methanol-d4) δ 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.53 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.75 (s, 2H), 2.17 - 1.99 (m, 5H), 1.77 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.10 - 0.94 (m, 4H).

[3335]

[3336] **예 445: Cbl-b 생화학적 검정(TR-FRET)**

[3337] 재조합 인간 Cbl-b(aa 36-427)를 대장균에서 발현시키고, 정제하고, *시험관 내에서* 비오티닐화하였다. 단백질을 50mM HEPES, pH 7.0, 100mM NaCl, 5mM MgCl2, 0.01% Triton-X 100, 0.01% BSA 및 1mM DTT로 이루어진 신선하게 준비된 검정 완충액에서 12 nM으로 희석하였다.

[3338] 재조합 인간 Src (aa 254-536)-GSSGSS-Zap-70 (aa 281-297) 융합 단백질을 Ecoli에서 발현시키고 정제하였다. 단백질을 검정 완충액에서 2-5nM로 희석하고, ATP를 1mM으로 보충하였다.

[3339] 플루오레세인-BODIPY 표지 UBED2D(C85K)-Ub를, N-말단에 표지된 유비퀴틴(Ub)을 플루오레세인-BODIPY 말레이미드(ThermoFisher 카탈로그 번호 B10250)와 *E.coli* 발현 및 정제된 UBED2D(C85K)에 접합시켜 제조하였다[Dou 등 Nature Structural and Molecular Biology 8: 982-987, 2013 참조]. 재조합 인간 UBE2D2(C85K)를 *대장균*에서 발현시키고, 정제하고 유비퀴틴화하고, *시험관 내에서* Bodipy 표지하였다. 단백질을 $MgCl_2$가 없는 검정 완충액(또는 Cisbio PPI 완충액)에서 200nM로 희석하였다. 스트렙타비딘-테르븀을 2nM에 첨가하고 EDTA를 10mM 첨가하여 결합 검정 혼합물을 수득하였다.

[3340] 화합물을 DMSO에 용해시키고 희석하여 10점 희석 시리즈를 제조하였다. 음향 분배를 사용하여 각 화합물 농도의 100 nl을 384 웰 검정 플레이트에 2회 분배하였다. 최대 신호 대조군을 위한 웰은 100 nl의 DMSO만을 투여받았고, 최소 신호 대조군을 위한 웰은 100 nl의 기준 억제자 화합물을 100mM의 최종 검정 농도로 투여하여 100% 억제를 생성하였다.

[3341] 5 μl의 희석된 Cbl-b 효소를 검정 플레이트의 모든 웰에 가하고 RT에서 30-60분 동안 인큐베이션하였다. 효소 검정은 모든 웰에 5 μl의 Src-Zap/ATP 혼합물을 첨가하여 개시하고, 플레이트를 RT에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 효소 반응을 종료시키고, 10 μl의 결합 검정 혼합물을 모든 웰에 첨가하고, 검정 판독 전에 RT에서 플레이트를 60분 동안 인큐베이션함으로써 결합 반응을 개시하였다.

[3342] 최종 검정 조건은 6 nM Cbl-b, 1-2.5 nM Src-Zap70, 0.5 mM ATP, 1% (v/v) DMSO (효소 반응) 및 100 nM UBE2D2(C85K)-Ub-FL-BODIPY, 5mM EDTA, 1 nM 스트렙타비딘-Tb(결합 반응)로 구성되었다.

[3343] HTRF 검정 신호는 Envision 플레이트 판독기를 이용해 520 nm에서 측정하였고, 기준 신호는 485 또는 620 nm에서 측정하였다. 최대 및 최소 검정 대조군을 사용하여 데이터를 정규화하였다: 억제 % = 100-(100*((최대 대조군) - 미지) / (최대 대조군 - 최소 대조군)). 4-파라미터 투여량-반응 방정식을 사용하여 정규화된 투여량-반응 데이터를 피팅하고 시험 화합물에 대한 IC50을 유도하였다.

[3344] **표 4**는 TR-FRET 생화학적 검정에서 본 발명의 선택된 화합물의 활성을 보여준다. "A"로 지정된 활성을 갖는 화합물은 $IC_{50} \leq 0.2$ μM을 제공하였고; "B"로 지정된 활성을 갖는 화합물은 $IC_{50} > 0.20$ μM지만 ≤ 1 μM을 제공하였고; "C"로 지정된 화합물은 $IC_{50} > 1$ μM지만 ≤ 10 μM을 제공하였고; "D"로 지정된 화합물은 $IC_{50} > 10$ μM지만 < 50 μM을 제공하였다.

[3345] 표 4. Cbl-b 생화학적 검정(TR-FRET) 결과

화합물 ID	TR-FRET hCbl-b IC_{50} (μM)
ABI-1	A
AAZ-7	C
M-2	C
ABX-6	A
AG-1	A
AE-2	A
AM-2	A
AN-1	A
AAU-1	A
ACM-8	A
ABR-1	A
AQ-1	A
AP-1	A
ACT-2	A
ACG-3	A
ABP-3	A
ACE-1	A
ACA-1	A
ACI-1	A
ACW-1	A
ACQ-7	A
CAN-5	A
AD-3	A
ABV-1	D
ABF-8	A
ABW-3	B
ABU-2	B
AAI-7	B
AD-4	B
AAL-8	D
AAG-8	D
ACD-1	C
K-3	C
J-4	D

화합물 ID	TR-FRET hCbl-b IC_{50} (μM)
ABS-1	A
AC-3	C
L-5	D
ABM-1	C
ABK-7	B
U-2	A
Y-2	B
Z-1	A
T-2	A
P-2	B
AAY-6	C
ABG-3	D
AAW-2	C
AAO-1	D
AAE-6	D
ACK-3	A
AAA-8	D
O-3	D
H-5	D
F-9	C
X-2	A
AB-2	A
ADR-3	A
AFO-2	A
ADZ-2	A
AFT-2	A
AFU-1	A
AEY-1	A
AGW-6	A
AGR-1	A
AGP-1	A
AFH-1	A
AFN-3	A
AHG-2	A

화합물 ID	TR-FRET hCbl-b IC_{50} (μM)
ADF-2	A
AGQ-2	A
AHH-3	A
AFK-1	A
AEF-1	A
AGO-2	A
AEN-1	A
ADJ-1	A
ADQ-2	A
AEL-2	A
AEC-2	A
AEH-1	A
ADT-2	A
AGG-2	A
AGZ-1	A
AES-1	A
AGE-3	A
AET-6	A
AEB-2	A
AFW-3	A
AFQ-3	A
AFV-3	A
AEJ-3	A
ADO-2	A
ADV-1	A
AEI-5	A
AHF-4	A
BE-3	A
AEZ-1	A
AGS-2	A
AGT-3	A
AFF-2	A
AHI-4	A
AGD-2	A

[3346]

[3347]

화합물 ID	TR-FRET hCbl-b IC_{50} (μM)
AEO-2	A
AFL-2	A
ADU-3	A
AFJ-1	A
AEQ-3	A
AGA-1	A
AEW-2	A
AW-2	A
ACY-4	A
AFG-1	A
AHC-1	A
AFX-1	A
AGC-5	A
AZ-2	A
AFM-2	A
AFZ-1	A
AGU-10	A
ADX-2	A
ADP-8	A
AFI-1	A
AAV-6	C
AAF-9	D
ABY-1	A
ABQ-1	D
AI-2	A
AF-1	A
AL-1	A
AH-2	A
ACR-7	A
AK-2	A
AJ-1	A
AO-1	A
AR-1	A
ACS-4	A

화합물 ID	TR-FRET hCbl-b IC_{50} (μM)
ABN-2	A
ABC-7	A
ACF-1	A
ACB-1	A
ACH-1	A
ACP-3	A
ACV-2	A
ACO-1	A
AS-2	A
ABL-4	D
ABZ-7	A
ABJ-4	B
AAR-5	B
ABH-2	B
AAS-6	D
AAJ-0	C
ACC-8	A
ABO-5	A
I-1	D
ACL-1	A
ACU-2	A
AAT-1	B
N-5	C
AAP-1	C
ABT-2	B
AAQ-1	A
V-2	A
W-2	A
AA-2	A
AAK-2	B
AAN-7	C
ABD-1	B
ABE-1	C
AAD-1	A

화합물 ID	TR-FRET hCbl-b IC_{50} (μM)
AAM-3	C
ABB-5	C
AAX-2	D
ACJ-6	D
G-4	D
S-2	B
R-2	A
ABA-4	D
AED-2	A
AGV-1	A
AGN-3	A
AFR-7	A
AGL-1	A
AGI-3	A
AGM-5	A
AFE-1	A
AEU-8	A
ADH-1	A
AHB-1	A
AFA-2	A
AGH-2	A
AEV-3	A
AHA-2	A
AGK-1	A
AGJ-2	A
AGB-1	A
AEM-9	A
ADB-1	A
AND-2	A
AT-1	A
AEE-2	A
AU-2	A
AEK-3	A
ADC-2	A

화합물 ID	TR-FRET hCbl-b IC_{50} (μM)
ADI-1	A
AGF-3	A
AFS-1	A
ADY-2	A
AEG-3	A
AFB-8	A
AGY-3	A
AFP-2	A
AHE-4	A
AEA-2	A
ADA-2	A
ADE-2	A
AHM-12	B
BA-4	A
BD-3	A
ADL-4	A
ADS-6	A
AV-3	B
BC-4	B
AEX-2	A
ADD-2	D
AER-1	A
ADM-6	B
ADG-3	A
ACZ-5	A
AY-1	B
ACX-2	D
ADK-1	C
AX-3	D
ADW-5	C
BB-1	B
AEP-2	B
AFD-1	A
AFC-1	C

화합물 ID	TR-FRET hCbl-b IC_{50} (μM)
AFY-1	C
AGX-8	D
AHD-9	D
AHK-1	B
AHJ-11	C
AHL-8	D
AJI-1	A
AMJ-1	A
AIJ-2	A
ALB-2	A
AMD-2	A
ANI-2	A
AKW-1	A
ALP-1	A
AIA-2	A
AJJ-1	A
AMC-2	A
AIV-2	A
AIG-1	A
ANR-2	A
AII-9	A
AMP-1	A
AKS-1	A
ALO-2	A
AHT-2	A
AIR-2	A
AKG-1	A
AIB-2	A
AIO-9	A
AKB-1	A
ANB-1	A
AJZ-1	A
ALH-1	A
AJW-1	A

화합물 ID	TR-FRET hCbl-b IC_{50} (μM)
AIM-2	A
AKZ-2	A
AIF-1	A
ALD-2	A
AKY-1	A
AJK-1	A
AKC-2	A
AJO-2	A
AMO-2	A
ALS-1	A
AJS-1	A
AMG-1	A
ALQ-2	A
AMF-1	A
ALC-2	A
AJX-1	A
AND-1	A
ANK-2	A
AIP-2	A
AIN-2	A
AKT-1	A
AID-2	A
AKK-1	A
ALA-5	A
AKV-1	A
AHP-1	A
AIE-1	A
AHZ-2	A
AKP-1	A
AKD-2	A
ALT-2	A
AHS-2	A
AKH-1	A
AIK-2	A

[3348]

[3349]

화합물 ID	TR-FRET hCbl-b IC_{50} (μM)
AMA-2	A
AIH-2	A
AKO-2	A
AJA-2	A
AKJ-1	A
AIW-2	A
AIL-3	A
AHX-2	A
AMM-1	A
AJT-1	A
ALV-4	A
AKE-2	A
AIC-11	A
ALW-1	A
ALF-2	A
ALX-9	A
AKF-2	A
ANJ-2	A
AKQ-2	A
AJR-1	A
AHQ-4	A
AHR-4	A
AIX-2	A
AJQ-2	A
ANG-1	A
AHO-4	A
AKR-3	A
ALY-2	A
ANT-1	A
AHW-1	A
AKU-2	A
AJY-1	A
AJC-1	A
AKI-1	A

화합물 ID	TR-FRET hCbl-b IC_{50} (μM)
AKL-2	A
AJB-2	A
AMK-3	A
AJE-2	A
AHV-1	A
AIT-1	A
AJL-2	A
ANS-1	A
AJN-3	A
AJM-3	A
AIS-2	A
AJD-2	C
AHN-9	D
AHY-5	D
AHU-12	A
AIQ-2	A
ALZ-3	A
AMB-1	A
AIY-2	A
AIZ-2	A
AJF-1	A
AJG-2	A
AJH-3	A
AJU-3	A
AJV-3	A
AJP-7	B
AKA-1	A
AKM-2	C
AKN-12	A
AKX-1	A
ALG-3	A
ALI-2	A
AME-2	A
ALJ-1	A

화합물 ID	TR-FRET hCbl-b IC_{50} (μM)
ALE-7	B
ALL-2	A
ALN-2	A
ALM-3	A
ALK-9	A
ALR-1	A
AIU-1	A
ALU-2	A
AMH-1	A
AMI-1	A
AML-1	A
AMN-1	A
AMQ-2	A
AMR-2	A
AMS-2	A
AMT-2	A
AMU-2	A
AMV-2	A
AMW-2	A
AMZ-3	A
AMX-3	A
AMY-1	A
ANA-1	A
ANC-2	A
ANE-1	A
ANF-11	A
ANH-1	A
ANL-2	A
ANM-2	A
ANN-2	A
ANO-1	A
ANP-2	A
ANQ-2	A
ANU-3	A

[3350]

화합물 ID	TR-FRET hCbl-b IC_{50} (μM)
ANV-1	A
ANW-3	A
ANX-2	A
ANY-2	A
ANZ-2	A
AOA-1	A
AOB-2	A
AOC-2	A
AOF-9	A
AOO-2	A
AOD-2	A

화합물 ID	TR-FRET hCbl-b IC_{50} (μM)
AOE-1	A
AOG-1	A
AOH-1	A
AOI-1	A
AOL-1	A
AOM-2	A
AOJ-2	A
AOK-2	A
AON-2	A
AOR-1	A
AOQ-1	A

화합물 ID	TR-FRET hCbl-b IC_{50} (μM)
AOS-2	A
AOT-2	A
AOU-1	A
AOV-1	A
AOP-4	A
AOZ-2	A
APA-2	A
AOW-2	A
APB-2	A
AOY-2	A
AOX-1	A

[3351] **예 446: c-Cbl 생화학적 검정(TR-FRET)**

[3352] 재조합 인간 c-Cbl(aa 47-435)을 대장균에서 발현시키고, 정제하고, *시험관 내에서* 비오티닐화하였다. 단백질을 50mM HEPES, pH 7.0, 100mM NaCl, 5mM $MgCl_2$, 0.01% Triton-X 100, 0.01% BSA 및 1mM DTT로 이루어진 신선하게 준비된 검정 완충액에서 12 nM으로 희석하였다.

[3353] 재조합 인간 Src (aa 254-536)-GSSGSS-Zap-70 (aa 281-297) 융합 단백질을 *대장균*에서 발현시키고 정제하였다. 단백질을 검정 완충액에서 5-20nM로 희석하고, ATP를 1mM 첨가하였다.

[3354] 재조합 인간 UBE2D2(C85K)를 *대장균*에서 발현시키고, 정제하고 유비퀴틴화하고, *시험관 내에서* Bodipy 표지하였다. 단백질을 $MgCl_2$가 없는 검정 완충액(또는 Cisbio PPI 완충액)에서 200nM로 희석하였다. 스트렙타비딘-테르븀을 2nM에 첨가하고 EDTA를 10mM 첨가하여 결합 검정 혼합물을 수득하였다.

[3355] 화합물을 DMSO에 용해시키고 희석하여 10점 절반 로그 희석 시리즈를 제조하였다. 음향 분배를 사용하여 각 화합물 농도의 100 nl을 384 웰 검정 플레이트에 2회 분배하였다. 최대 신호 대조군을 위한 웰은 100 nl의 DMSO만을 투여받았고, 최소 대조군을 위한 웰은 100 nl의 기준 억제자 화합물을 100mM의 최종 검정 농도로 투여하여 100% 억제를 생성하였다.

[3356] 5 μl의 희석된 c-cbl 효소를 검정 플레이트의 모든 웰에 가하고 RT에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 효소 검정은 모든 웰에 5 μl의 Src-Zap/ATP 혼합물을 첨가하여 개시하고, 플레이트를 RT에서 60-90분 동안 인큐베이션하였다. 효소 반응을 종료시키고, 10 μl의 결합 검정 혼합물을 모든 웰에 첨가하고, 검정 판독 전에 RT에서 플레이트를 60분 동안 인큐베이션함으로써 결합 반응을 개시하였다.

[3357] 최종 검정 조건은 6 nM c-cbl, 2.5-10 nM Src-Zap70, 0.5 mM ATP, 1% (v/v) DMSO (효소 반응) 및 100 nM UBE2D2(C85K)-Ub-FL-BODIPY, 5mM EDTA, 1 nM 스트렙타비딘-Tb(결합 반응)로 구성되었다.

[3358] HTRF 검정 신호는 Envision 플레이트 판독기를 이용해 520 nm에서 측정하였고, 기준 신호는 485 또는 620 nm에서 측정하였다. 최대 및 최소 검정 대조군을 사용하여 데이터를 정규화하였다: 억제 % = 100-(100*((최대 대조군) - 미지) / (최대 대조군 - 최소 대조군)). 4-파라미터 투여량-반응 방정식을 사용하여 정규화된 투여량-반응 데이터를 피팅하고 시험 화합물에 대한 IC_{50}을 유도하였다.

[3359] **표 5**는 TR-FRET **c-Cbl** 생화학적 검정에서 시험된 본 발명의 화합물을 열거한다. 시험된 모든 화합물은 $IC_{50} \leq 1$ μM을 갖는다.

[3360] 표 5. c-Cbl 생화학적 검정(TR-FRET) 결과

화합물 ID	화합물 ID	화합물 ID
ABI-1	ABY-1	ABX-6
AG-1	AI-2	AE-2
AF-1	AM-2	AL-1
AN-1	AH-2	AAU-1
ACR-7	ACM-8	AK-2
ABR-1	AJ-1	AQ-1
AO-1	AP-1	AR-1
ACT-2	ACS-4	ACG-3
ABN-2	ABP-3	ABC-7
ACE-1	ACF-1	ACA-1
ACB-1	ACI-1	ACH-1
ACW-1	ACP-3	ACV-2
CAN-5	ACO-1	AD-3
AS-2	ABF-8	AD-4
ACC-8	ABO-5	ACL-1
ABS-1	ACU-2	AAQ-1
Z-1	W-2	T-2
AA-2	ABD-1	ACK-3
X-2	R-2	AB-2

[3361]

[3362] **표 5A**는 TR-FRET c-Cbl 생화학적 검정에서 본 발명의 선택된 화합물의 활성을 보여준다. "A"로 지정된 활성을 갖는 화합물은 IC_{50} ≤ 0.2 μM을 제공하였고; "B"로 지정된 활성을 갖는 화합물은 IC_{50}> 0.20 μM지만 ≤ 1 μM을 제공하였고; "C"로 지정된 화합물은 IC_{50}> 1 μM지만 ≤ 10 μM을 제공하였고; "D"로 지정된 화합물은 IC_{50}> 10 μM지만 < 50 μM을 제공하였다.

[3363] 표 5A. Cbl-b 생화학적 검정(TR-FRET) 결과

화합물 ID	c-Cbl 생화학적 검정 IC_{50} μM
AJI-1	A
AMJ-1	A
AIJ-2	A
ALB-2	A
AMD-2	A
ANI-2	A
AKW-1	A
ALP-1	A
AIA-2	A
AJJ-1	A
AMC-2	A
AIV-2	A
AIG-1	A
ANR-2	A
AII-9	A
AMP-1	A
AKS-1	A
ALO-2	A
AHT-2	A
AIR-2	A
AKG-1	A
AIB-2	A
AIO-9	A
AKB-1	A
ANB-1	A
AJZ-1	A
ALH-1	A
AJW-1	A
AIM-2	A
AKZ-2	A
AIF-1	A
ALD-2	A

화합물 ID	c-Cbl 생화학적 검정 IC_{50} μM
AKY-1	A
AJK-1	A
AKC-2	A
AJO-2	A
AMO-2	A
ALS-1	A
AJS-1	A
AMG-1	A
ALQ-2	A
AMF-1	A
ALC-2	A
AJX-1	A
AND-1	A
ANK-2	A
AIP-2	A
AIN-2	A
AKT-1	A
AID-2	A
AKK-1	A
ALA-5	A
AKV-1	A
AHP-1	A
AIE-1	A
AHZ-2	A
AKP-1	A
AKD-2	A
ALT-2	A
AHS-2	A
AKH-1	A
AIK-2	A
AMA-2	A
AIH-2	A

화합물 ID	c-Cbl 생화학적 검정 IC_{50} μM
AKO-2	A
AJA-2	A
AKJ-1	A
AIW-2	A
AIL-3	A
AHX-2	A
AMM-1	A
AJT-1	A
ALV-4	A
AKE-2	A
AIC-11	A
ALW-1	A
ALF-2	A
ALX-9	A
AKF-2	A
ANJ-2	A
AKQ-2	A
AJR-1	A
AHQ-4	A
AHR-4	A
AIX-2	A
AJQ-2	A
ANG-1	A
AHO-4	A
AKR-3	A
ALY-2	A
ANT-1	A
AHW-1	A
AKU-2	A
AJY-1	A
AJC-1	A
AKI-1	A

[3364]

화합물 ID	c-Cbl 생화학적 검정 IC_{50} μM
AKL-2	A
AJB-2	A
AMK-3	A
AJE-2	A
AHV-1	A
AIT-1	A
AJL-2	A
ANS-1	B
AJN-3	A
AJM-3	A
AIS-2	A
AJD-2	C
AHN-9	D
AHY-5	D
AHU-12	B
AIQ-2	A
ALZ-3	A
AMB-1	A
AIY-2	A
AIZ-2	A
AJF-1	A
AJG-2	A
AJH-3	A
AJU-3	A
AJV-3	A
AJP-7	C
AKA-1	A
AKM-2	C
AKN-12	A
AKX-1	B
ALG-3	A
ALI-2	A
AME-2	A
ALJ-1	A

화합물 ID	c-Cbl 생화학적 검정 IC_{50} μM
ALE-7	A
ALL-2	A
ALN-2	A
ALM-3	B
ALK-9	A
ALR-1	A
AIU-1	A
ALU-2	A
AMH-1	A
AMI-1	A
AML-1	A
AMN-1	A
AMQ-2	A
AMR-2	A
AMS-2	A
AMT-2	A
AMU-2	A
AMV-2	A
AMW-2	A
AMZ-3	A
AMX-3	A
AMY-1	A
ANA-1	A
ANC-2	A
ANE-1	A
ANF-11	A
ANH-1	A
ANL-2	A
ANM-2	A
ANN-2	A
ANO-1	A
ANP-2	A
ANQ-2	A
ANU-3	A

화합물 ID	c-Cbl 생화학적 검정 IC_{50} μM
ANV-1	A
ANW-3	A
ANX-2	A
ANY-2	A
ANZ-2	A
AOA-1	A
AOB-2	A
AOC-2	A
AOF-9	A
AOO-2	A
AOD-2	A
AOE-1	A
AOG-1	A
AOH-1	A
AOI-1	A
AOL-1	A
AOM-2	A
AOJ-2	A
AOK-2	A
AON-2	A
AOR-1	A
AOQ-1	A
AOS-2	A
AOT-2	A
AOU-1	A
AOV-1	A
AOP-4	A
AOZ-2	A
APA-2	A
AOW-2	A
APB-2	A
AOY-2	A
AOX-1	A

[3365]

[3366] **예 447: Jurkat 리포터 검정 (NFAT 루시페라아제)**

[3367] 상업적 NFAT 루시페라아제 작제물을 구매하고, Jurkat 세포에 형질감염시켜 안정한 세포주를 생성하였다. Jurkat(클론 E6-1) 세포를 NFAT 루시페라아제 리포터의 안정적인 발현을 위해 조작하였다. 세포를 10% FBS, 200 μg/ml 히그로마이신 B 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 포함된 RPMI 1640 배지에서 유지시키고, 히그로마이신 B를 생략한 동일한 배지에서 분석하였다.

[3368] 시험 화합물을 DMSO(일반적으로 20mM)에 용해시키고, 음향 분배를 사용하여 10-점 절반 로그 희석 시리즈를 제조하였다. 각 화합물 농도의 125 nl을 384 웰 백색 검정 플레이트의 웰에 2회 분배하여, 일반적으로 100mM의 최고 최종 검정 화합물 농도를 제공하였다. 검정 저 대조군 웰에는 DMSO만을 투여하였고, 고 대조군에는 100mM의 최종 검정 농도를 제공하는 표준 화합물(NDI-996179)을 투여하였다.

[3369] Jurkat 세포를 수확하고 4.445 X 10^5 세포/ml의 분석 배지에 재현탁하였다. 22.5 μl(10,000 세포)를 백색 384 웰 검정 플레이트의 웰에 첨가하고, 5% CO_2 중에서 37℃에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 항-CD3 항체

(Thermofisher #16-0037-85)를 검정 배지에서 10 μg/ml로 희석하였다. 2.5 μl를 검정 플레이트의 웰에 첨가하고 5% CO_2 중에서 37℃에서 6시간 동안 인큐베이션하였다. 항-CD3 대신에 검정 배지를 투여한 추가 대조군 웰을 포함시켰다.

[3370] 검정 플레이트를 RT로 평형화시키고 25 μl의 Steady-Glo® 시약(Promega #E2520)을 모든 웰에 첨가하였다. 플레이트를 100xg로 1분 동안 원심분리하고 10분 동안 인큐베이션하였다. 발광을 Envision 플레이트 판독기 상에서 판독하였다.

[3371] 고 및 저 검정 대조군을 사용하여 데이터를 정규화하였다: % 활성화=100-(100*(고 대조군) - 미지) / (고 대조군 - 저 대조군)) 정규화된 데이터를 비선형 회귀 방정식(로그 억제자 대 반응-가변 기울기 4-파라미터)에 피팅하여 화합물 EC50 값을 유도하였다. 베이스라인 대비 배수 활성화는 고 대조군 웰로부터의 평균 발광 값/저 대조군 웰로부터의 평균 발광 값으로 표현하였다 (항 CD3 단독). 화합물의 최대 활성화는 또한 표준 화합물에 참조된 정규화된 값으로서 표현되었다 (시험 화합물/100의 최대 % 활성화)

[3372] **표 6**은 Jurkat 리포터 검정에서 시험된 본 발명의 선택된 화합물을 보여준다. 시험된 모든 화합물은 $EC_{50} \leq 1$ μM을 갖는다.

[3373] 표 6. Jurkat 리포터 검정(NFAT 루시페라아제) 결과

화합물 ID	화합물 ID	화합물 ID	화합물 ID
ABI-1	AD-3	AKY-1	AIL-3
AE-2	ABS-1	AJK-1	AHX-2
AL-1	W-2	AKC-2	AMM-1
ACR-7	ACK-3	AJO-2	AJT-1
ABR-1	AJI-1	AMO-2	ALV-4
AO-1	AMJ-1	ALS-1	AKE-2
ACG-3	AIJ-2	AJS-1	AIC-11
ABC-7	ALB-2	AMG-1	ALW-1
ACA-1	AMD-2	ALQ-2	ALF-2
CAN-5	ANI-2	AMF-1	ALX-9
ABF-8	AKW-1	ALC-2	AKF-2
AAQ-1	ALP-1	AJX-1	ANJ-2
T-2	AIA-2	AND-1	AKQ-2
R-2	AJJ-1	ANK-2	AJR-1
AG-1	AMC-2	AIP-2	AHQ-4
AF-1	AIV-2	AIN-2	AHR-4
AN-1	AIG-1	AKT-1	AIX-2
ACM-8	ANR-2	AID-2	AJQ-2
AJ-1	AII-9	AKK-1	ANG-1
AP-1	AMP-1	ALA-5	AHO-4
ABN-2	AKS-1	AKV-1	AKR-3
ACE-1	ALO-2	AHP-1	ALY-2
ACB-1	AHT-2	AIE-1	ANT-1
ACO-1	AIR-2	AHZ-2	AHW-1
ACL-1	AKG-1	AKP-1	AKU-2
Z-1	AIB-2	AKD-2	AJY-1
AA-2	AIO-9	ALT-2	AJC-1
AI-2	AKB-1	AHS-2	AKI-1
AM-2	ANB-1	AKH-1	AKL-2
AH-2	AJZ-1	AIK-2	AJB-2
AK-2	ALH-1	AMA-2	AMK-3
AQ-1	AJW-1	AIH-2	AJE-2
AR-1	AIM-2	AKO-2	AHV-1
ABP-3	AKZ-2	AJA-2	AIT-1
ACF-1	AIF-1	AKJ-1	AJL-2
ACI-1	ALD-2	AIW-2	ANS-1

[3374]

화합물 ID
AJN-3
AJM-3
AIS-2
AIQ-2
ALZ-3
AMB-1
AIY-2
AIZ-2
AJF-1
AJG-2
AJH-3
AJU-3
AJV-3
AKA-1
AKN-12
ALG-3
ALI-2
AME-2
ALJ-1
ALE-7
ALL-2
ALN-2

화합물 ID
ALK-9
ALR-1
AIU-1
ALU-2
AMH-1
AMI-1
AML-1
AMN-1
AMQ-2
AMR-2
AMS-2
AMT-2
AMU-2
AMV-2
AMW-2
AMZ-3
AMX-3
AMY-1
ANA-1
ANC-2
ANE-1
ANF-11

화합물 ID
ANH-1
ANL-2
ANM-2
ANN-2
ANO-1
ANP-2
ANQ-2
ANU-3
ANV-1
ANW-3
ANX-2
ANY-2
ANZ-2
AOA-1
AOB-2
AOC-2
AOF-9
AOO-2
AOD-2
AOE-1
AOG-1
AOH-1

화합물 ID
AOI-1
AOL-1
AOM-2
AOJ-2
AOK-2
AON-2
AOR-1
AOQ-1
AOS-2
AOT-2
AOU-1
AOV-1
AOP-4
AOZ-2
APA-2
AOW-2
APB-2
AOY-2
AOX-1

[3375]

[3376] **표 6A**는 Jurkat 리포터 검정에서 시험된 본 발명의 선택된 화합물을 보여준다. "A"로 지정된 활성을 갖는 화합물은 EC_{50} ≤ 0.2 μM을 제공하였고; "B"로 지정된 활성을 갖는 화합물은 EC_{50}> 0.20 μM지만 ≤ 1 μM을 제공하였고; "C"로 지정된 화합물은 EC_{50}> 1 μM지만 ≤ 10 μM을 제공하였고; "D"로 지정된 화합물은 EC_{50}> 10 μM지만 < 50 μM을 제공하였다.

[3377] 표 6A. Jurkat 리포터 검정(NFAT 루시페라아제) 결과

화합물 ID	Jurkat NFAT EC50 (μM)	화합물 ID	TRJurkat NFAT EC50 (μM)
ADR-3	A	AED-2	A
AFO-2	A	AGV-1	A
ADZ-2	A	AGN-3	A
AFT-2	A	AFR-7	A
AFU-1	A	AGL-1	A
AEY-1	A	AGI-3	A
AGW-6	A	AGM-5	A
AGR-1	A	AFE-1	A
AGP-1	A	AEU-8	A
AFH-1	A	ADH-1	A
AFN-3	A	AHB-1	A
AHG-2	A	AFA-2	A
ADF-2	A	AGH-2	A
AGQ-2	A	AEV-3	A
AHH-3	A	AHA-2	A
AFK-1	A	AGK-1	A
AEF-1	A	AGJ-2	A
AGO-2	A	AGB-1	A
AEN-1	A	AEM-9	A
ADJ-1	A	ADB-1	B
ADQ-2	A	AND-2	B
AEL-2	A	AT-1	B
AEC-2	A	AEE-2	B
AEH-1	A	AU-2	B
ADT-2	A	AEK-3	B
AGG-2	A	ADC-2	B
AGZ-1	A	ADI-1	B
AES-1	A	AGF-3	B
AGE-3	A	AFS-1	B
AET-6	A	ADY-2	B
AEB-2	A	AEG-3	B
AFW-3	A	AFB-8	B
AFQ-3	A	AGY-3	B
AFV-3	A	AFP-2	B

[3378]

화합물 ID	Jurkat NFAT EC50 (μM)	화합물 ID	TRJurkat NFAT EC50 (μM)
AEJ-3	A	AHE-4	C
ADO-2	A	AEA-2	C
ADV-1	A	ADA-2	C
AEI-5	A	ADE-2	C
AHF-4	A	AHM-12	C
BE-3	A	BA-4	C
AEZ-1	A	BD-3	C
AGS-2	A	ADL-4	C
AGT-3	A	ADS-6	C
AFF-2	A	AV-3	C
AHI-4	A	BC-4	C
AGD-2	A	AEX-2	C
AEO-2	A	ADD-2	D
AFL-2	A	AER-1	D
ADU-3	A	ADM-6	D
AFJ-1	A	ADG-3	D
AEQ-3	A	ACZ-5	D
AGA-1	A	AY-1	D
AEW-2	A	ACX-2	D
AW-2	A	ADK-1	D
ACY-4	A	AX-3	D
AFG-1	A	ADW-5	D
AHC-1	A	BB-1	D
AFX-1	A	AEP-2	D
AGC-5	A	AFD-1	D
AZ-2	A	AFC-1	D
AFM-2	A	AFY-1	D
AFZ-1	A	AGX-8	D
AGU-10	A	AHD-9	D
ADX-2	A	AHK-1	D
ADP-8	A	AHJ-11	D
AFI-1	A	AHL-8	D

[3379]

[3380] **예 448: T 세포 AlphaLISA 검정**

[3381] 시험 화합물을 DMSO(통상적으로 20mM)에 용해시키고, 음향 분배를 사용하여 10-점 절반 로그 희석 시리즈를 제조하였다. 각 화합물 농도의 300nl을 384 웰 백색 검정 플레이트의 웰에 2회 분배하여, 통상적으로 50mM의 최고 최종 검정 화합물 농도를 제공하였다. 검정 저 대조군 웰에는 DMSO만을 투여하였고, 고 대조군에는 50mM의 최종 검정 농도를 제공하는 표준 화합물(NDI-996238)을 투여하였다.

[3382] 동결 보존된 인간 T 세포를 해동하고 HI FBS 10% 및 1% 페니실린-스트렙토마이신을 함유하는 RPMI 1640 배지에서 사용하기 전에 24시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 수확하고, ml 당 1.25 x 10^6개의 세포 농도로 검정 배지에 재현탁하였다. 40 μl(50,000개의 세포)를 백색 384 웰 검정 플레이트의 웰에 첨가하고, 5 μl(0.5 μg/ml) 항-CD28 항체(Life Technologies #16-0289-85) 및 5 μL(0.75 μg/ml) 항-CD-3 항체(Thermofisher #16-0037-85)를 적절한 웰에 첨가하였다. 그런 다음, 플레이트를 5% CO_2 중에서 37℃에서 48시간 동안 인큐베이션하였다.

[3383] 인큐베이션 기간 종료 시, 검정 플레이트를 300xg에서 5분 동안 원심분리하고, 50 μL의 상청액을 IL-2 분석을 위해 플레이트에 옮겼다. IL2 수준을 제조사 프로토콜(Perkin Elmer #AL221C)에 따라 측정하였다. 간략하게, 인간 IL2(0.3 μg)를 100 μL 1x AlphaLISA 면역분석 완충액에 용해시켰다. 제조사 프로토콜에 따라, 다양한 양의

검정 배지에서 30 μg/mL의 최고 농도로 절반 로그 IL2 표준 곡선을 생성하였다. 2 μL의 샘플 또는 IL-2 표준은 8 μL의 AlphaLISA 항-분석물 수용자 비드(최종 10 μg/mL) 및 비오티닐화 항체 항-분석물(최종 1 nM)의 2.5X MIX와 함께 384-웰 Proxiplate에 첨가된다. 10 μL의 2X SA-공여 비드(최종 40 μg/mL)를 첨가하기 전에, 플레이트를 암소에서 25℃에서 60분 동안 인큐베이션하고, 암소에서 25℃에서 30분 동안 추가로 인큐베이션한다. Envision(PerkinElmer)을 사용하여 570 nm에서 흡광도를 판독하였다

[3384] 고 및 저 검정 대조군을 사용하여 데이터를 정규화하였다: 활성화 %=100-(100*(고 대조군) - 미지) / (고 대조군 - 저 대조군)). 정규화된 데이터를 비선형 회귀 방정식(log 억제자 대 반응-가변 기울기 4-파라미터)에 피팅하여 화합물 EC50 값을 유도하였다. 베이스라인 대비 배수 활성화는 고 대조군 웰로부터의 평균 발광 값/저 대조군 웰로부터의 평균 발광 값으로 표현하였다 (항 CD3/항-CD28 단독). 화합물의 최대 활성화는 또한 표준 화합물에 참조된 정규화된 값으로서 표현되었다(시험 화합물/100의 최대 활성화%).

[3385] **표 7**은 T 세포 검정에서 시험된 본 발명의 선택된 화합물을 보여준다. 시험된 모든 화합물은 EC_{50} ≤ 1 μM을 갖는다.

[3386] **표 7. T 세포 AlphaLISA 검정 결과**

[3387]

화합물 ID	화합물 ID	화합물 ID	화합물 ID
AG-1	AE-2	AIV-2	AJS-1
AF-1	ACR-7	AIG-1	AIP-2
ACM-8	ABR-1	ANR-2	AIN-2
AQ-1	AP-1	AII-9	AKT-1
AR-1	ABC-7	AMP-1	AKV-1
ACE-1	ACA-1	AKS-1	AKO-2
ACO-1	ACL-1	AHT-2	AIW-2
Z-1	ACK-3	AIR-2	AHR-4
R-2	AJI-1	AIB-2	AHO-4
AI-2	AMJ-1	AIO-9	AHW-1
AH-2	AIJ-2	AKB-1	AKA-1
AK-2	ALB-2	ANB-1	AML-1
AO-1	AMD-2	AJW-1	AMT-2
ABN-2	ANI-2	AIM-2	AMW-2
ACF-1	AIA-2	AJK-1	
ABF-8	AJJ-1	AMO-2	
W-2	AMC-2	ALS-1	

[3388] **표 7A**는 T 세포 검정에서 시험된 본 발명의 선택된 화합물을 보여준다. 시험된 모든 화합물은 EC_{50} ≤ 0.2 μM을 갖는다.

[3389] **표 7A. T 세포 AlphaLISA 검정 결과**

[3390]

화합물 ID	화합물 ID	화합물 ID
ADR-3	AFN-3	ADQ-2
AFO-2	AHG-2	AEL-2
ADZ-2	ADF-2	AEC-2
AFT-2	AGQ-2	AEH-1
AFU-1	AHH-3	ADT-2
AEY-1	AFK-1	AGG-2
AGW-6	AEF-1	AHI-4
AGR-1	AGO-2	AGV-1
AGP-1	AEN-1	
AFH-1	ADJ-1	

[3391] **예 449: 표 8. hCbl-b 변위 검정 결과**

[3392] **표 7**은 hCbl-b 변위 검정에서 시험된 본 발명의 선택된 화합물을 보여준다. 시험된 모든 화합물은 EC_{50} ≤ 10 μM을 갖는다.

[3393] **표 8. hCbl-b 변위 검정 결과**

화합물 ID	화합물 ID	화합물 ID	화합물 ID
ADR-3	AFK-1	ADV-1	AFM-2
AFO-2	AEF-1	AEI-5	AGU-10
ADZ-2	AEN-1	BE-3	ADX-2
AFT-2	ADJ-1	AGS-2	AFI-1
AFU-1	ADQ-2	AHI-4	AED-2
AEY-1	AEH-1	AEO-2	AGV-1
AGW-6	ADT-2	AFL-2	ADH-1
AGR-1	AGG-2	AFJ-1	AEM-9
AGP-1	AGZ-1	AEQ-3	ADB-1
AFH-1	AES-1	AGA-1	AND-2
AFN-3	AFW-3	AW-2	AT-1
AHG-2	AFQ-3	ACY-4	AEE-2
ADF-2	AFV-3	AFG-1	ADI-1
AGQ-2	AEJ-3	AHC-1	AGY-3
AHH-3	ADO-2	AZ-2	AEA-2

[3394]

[3395] **표 8A**는 hCbl-b 변위 검정에서 시험된 본 발명의 선택된 화합물을 보여준다. 시험된 모든 화합물은 EC_{50} < 50 nM을 갖는다.

[3396] **표 8A. hCbl-b 변위 검정 결과**

화합물 ID	화합물 ID	화합물 ID	화합물 ID
AMJ-1	AKS-1	AKZ-2	ALA-5
AIJ-2	ALO-2	AKY-1	AHR-4
ALB-2	AIR-2	AKC-2	AHO-4
AMD-2	AKG-1	ALS-1	AHW-1
AIA-2	AIB-2	AMG-1	AKA-1
ANR-2	AKB-1	ALQ-2	ALI-2
AII-9	AJW-1	AKK-1	AMI-1

[3397]

[3398] **예 450: Jurkat pZAP70 HTRF 검정**

[3399] Jurkat 야생형(클론 E6-1) 세포를 유지하고, 10% FBS, 1% L-글루타민 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 포함된 RPMI 1640 배지에서 분석하였다. 시험 화합물을 DMSO(일반적으로 20mM)에 용해시키고, 음향 분배를 사용하여 10-점 절반 로그 희석 시리즈를 제조하였다. 각 화합물 농도의 62.5 nl을 384 웰 백색 검정 플레이트의 웰에 2회 분배하여, 일반적으로 10mM의 최고 최종 검정 화합물 농도를 제공하였다. 검정 저 대조군 웰은 DMSO만을 투여받았고, 고 대조군은 10mM의 최종 검정 농도를 제공하는 표준 화합물(NDI-205422/NDI-206096)을 투여받았다. Jurkat 세포를 수확하고, 1 X 10^7 세포/ml의 검정 배지에 재현탁하였다. 10 μl(100,000 세포)를 음향적으로 분배된 화합물을 함유하는 백색 384 웰 검정 플레이트의 웰에 첨가하고, 5% CO_2 중에서 37℃에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 항-CD3 항체(Thermofisher #16-0037-85)를 검정 배지에서 30 μg/ml로 희석하고, 2 μl를 검정 플레이트의 웰에 첨가하여 5 μg/ml의 최종 농도를 수득하였다. 검정 플레이트를 5% CO_2 중에서 37℃에서 3시간 동안 인큐베이션하였다. Cisbio HTRF 시스템(Cat # 64ZAPPEH)을 사용하여 Phospho-Zap70(Y-319)을 정량화하였다. RT에서 30분 동안 4 μl의 용해 완충액을 첨가하여 세포를 용해시켰다. 4 μl의 희석된 공여자 및 수용자 항체 혼합물을 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고 RT에서 밤새 인큐베이션하였다. 레이저 여기 및 665 nm에서의 방

출 판독을 갖는 HTRF 판독 모드를 사용하여 Envision 플레이트 판독기 상에서 검정을 판독하였다.

[3400] 고 및 저 검정 대조군을 사용하여 데이터를 정규화하였다:

[3401] 활성화 % = 100-(100*(고 대조군) - 미지) / (고 대조군 - 저 대조군))

[3402] 정규화된 데이터를 비선형 회귀 방정식(log 억제자 대 반응-가변 기울기 4-파라미터)에 피팅하여 화합물 EC50 값을 유도하였다. 화합물의 최대 활성화는 또한 표준 화합물에 참조된 정규화된 값으로서 표현되었다(시험 화합물/100의 최대 활성화%).

[3403] **표 9**는 Jurkat pZAP70 HTRF 검정에서 시험된 본 발명의 선택된 화합물을 보여준다. "A"로 지정된 활성을 갖는 화합물은 EC_{50} ≤ 0.2 μM을 제공하였고; "B"로 지정된 활성을 갖는 화합물은 EC_{50}> 0.20 μM지만 ≤ 1 μM을 제공하였고; "C"로 지정된 화합물은 EC_{50}> 1 μM지만 ≤ 10 μM을 제공하였고; "D"로 지정된 화합물은 EC_{50}> 10 μM지만 < 50 μM을 제공하였다.

[3404] **표 9. ZAP70 Jurkat 검정 결과**

화합물 ID	ZAP70 Jurkat EC_{50} (μM)	화합물 ID	ZAP70 Jurkat EC_{50} (μM)
ADR-3	A	AEO-2	A
AFO-2	A	AFL-2	A
ADZ-2	A	ADU-3	B
AFT-2	A	AFJ-1	A
AFU-1	A	AEQ-3	A
AEY-1	A	AGA-1	B
AGW-6	A	AEW-2	B
AGR-1	A	AW-2	A
AGP-1	B	ACY-4	A
AFH-1	A	AFG-1	B
AFN-3	A	AHC-1	A
AHG-2	A	AFX-1	A
ADF-2	A	AGC-5	B
AGQ-2	B	AZ-2	A
AHH-3	A	AFM-2	B
AFK-1	A	AFZ-1	B
AEF-1	A	AGU-10	A
AGO-2	A	ADX-2	B
AEN-1	A	ADP-8	C
ADJ-1	A	AFI-1	A
ADQ-2	A	AED-2	B
AEL-2	A	AGV-1	A
AEC-2	A	AGN-3	B
AEH-1	A	AFR-7	A
ADT-2	A	AGL-1	B
AGG-2	A	AGI-3	A
AGZ-1	A	AGM-5	B
AES-1	B	AFE-1	B
AGE-3	A	AEU-8	B
AET-6	A	ADH-1	B
AEB-2	A	AHB-1	A
AFW-3	A	AFA-2	B
AFQ-3	A	AGH-2	C

[3405]

화합물 ID	ZAP70 Jurkat EC_{50} (μM)	화합물 ID	ZAP70 Jurkat EC_{50} (μM)
AFV-3	B	AEV-3	C
AEJ-3	A	AHA-2	B
ADO-2	A	AGK-1	B
ADV-1	A	AGJ-2	C
AEI-5	A	AGB-1	C
AEZ-1	B	AEM-9	A
AGS-2	A	ADB-1	C
AGT-3	A	AND-2	C
AFF-2	A	AGF-3	C
AHI-4	B	AFS-1	D
AGD-2	A		

[3406]

[3407] **표 9A**는 Jurkat pZAP70 HTRF 검정에서 시험된 본 발명의 선택된 화합물을 보여준다. 시험된 모든 화합물은 EC_{50} < 1 μM을 갖는다.

[3408] **표 9A. ZAP70 Jurkat 검정 결과**

화합물 ID	화합물 ID	화합물 ID	화합물 ID
AJI-1	ALH-1	AKV-1	AKF-2
AMJ-1	AJW-1	AHP-1	ANJ-2
AIJ-2	AIM-2	AIE-1	AKQ-2
ALB-2	AKZ-2	AHZ-2	AJR-1
AMD-2	AIF-1	AKP-1	AHQ-4
ANI-2	ALD-2	AKD-2	AHR-4
AKW-1	AKY-1	ALT-2	AIX-2
ALP-1	AJK-1	AHS-2	AJQ-2
AIA-2	AKC-2	AKH-1	ANG-1
AJJ-1	AJO-2	AIK-2	AHO-4
AMC-2	AMO-2	AMA-2	AKR-3
AIV-2	ALS-1	AIH-2	ALY-2
AIG-1	AJS-1	AKO-2	ANT-1
ANR-2	AMG-1	AJA-2	AHW-1
AII-9	ALQ-2	AKJ-1	AKU-2
AMP-1	AMF-1	AIW-2	AJY-1
AKS-1	ALC-2	AIL-3	AJC-1
ALO-2	AJX-1	AHX-2	AKI-1
AHT-2	AND-1	AMM-1	AKL-2
AIR-2	ANK-2	AJT-1	AJB-2
AKG-1	AIP-2	ALV-4	AMK-3
AIB-2	AIN-2	AKE-2	AJE-2
AIO-9	AKT-1	AIC-11	AHV-1
AKB-1	AID-2	ALW-1	AIT-1
ANB-1	AKK-1	ALF-2	
AJZ-1	ALA-5	ALX-9	

[3409]

[3410] 본 발명의 다수의 실시예를 설명하였지만, 본 발명의 화합물 및 방법을 이용하는 다른 실시예를 제공하도록 본 실시예가 변경될 수 있음이 명백하다. 따라서, 본 발명의 범주는 예로서 표현된 소정의 실시예보다는 첨부된 청구범위에 의해 정의되어야 한다는 것을 이해할 것이다.