



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0024899
(43) 공개일자 2025년02월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 471/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/4545</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>C07D 401/14</i> (2006.01) <i>C07D 487/04</i> (2006.01) <i>C07D 491/048</i> (2006.01) <i>C07D 491/08</i> (2006.01) <i>C07D 491/107</i> (2006.01) (52) CPC특허분류 <i>C07D 471/04</i> (2022.08) <i>A61K 31/4545</i> (2013.01) (21) 출원번호 10-2024-7035788 (22) 출원일자(국제) 2023년03월24일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2024년10월25일 (86) 국제출원번호 PCT/US2023/064930 (87) 국제공개번호 WO 2023/183919 국제공개일자 2023년09월28일 (30) 우선권주장 63/323,656 2022년03월25일 미국(US)	(71) 출원인 온코피아 테라퓨틱스, 인코퍼레이티드. 디/비/에이/ 에스케이 라이프 사이언스 랩스 미국 펜실베이니아 19406 르네상스 블러바아드 킹 오브 프러시아 2500 (72) 발명자 맹, 키아울린 미국 뉴욕 10036 뉴욕 웨스트 42엔드 스트리트 151 15층 플로어 장, 쉬칭 미국 뉴욕 10036 뉴욕 웨스트 42엔드 스트리트 151 15층 플로어 (74) 대리인 특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 발명의 명칭 IKZF2 분해제로서의 바이사이클릭 헤테로아릴 함유 화합물

(57) 요약

식 II의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체뿐만 아니라 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 데 있어서 이들의 용도(예를 들어, IKZF2 분해제)가 본원에 기술된다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 487/04 (2022.08)

C07D 491/048 (2013.01)

C07D 491/08 (2013.01)

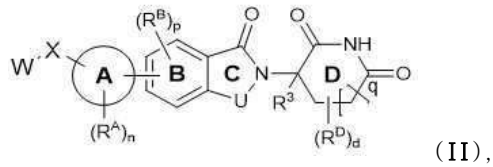
C07D 491/107 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 II의 화합물:



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

W는 $-N(R^1)_2$, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{1b} 로 임의로 치환되며;

2개의 R^1 은 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3원 내지 12원 헤테로시클릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴을 형성하되, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{1b} 로 임의로 치환되고;

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

2개의 인접한 R^{1b} 는 개재된 원자와 함께 C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴을 형성하되, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되거나;

각각의 R^1 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, $-(C_{1-6} \text{ 알킬렌})-(C_{6-10} \text{ 아릴})$, $-(C_{1-6} \text{ 알킬렌})-(5 \text{원 내지 } 10 \text{원 헤테로아릴})$, $-(C_{1-6} \text{ 알킬렌})-(C_{3-12} \text{ 카르보시클릴})$, $-(C_{1-6} \text{ 알킬렌})-(3 \text{원 내지 } 12 \text{원 헤테로시클릴})$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$ 이고, 여기서 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{1a} 로 임의로 치환되며;

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

X는 $-[C(R^2)_2]_m$, 0, 또는 NR^X 이고; X가 0 또는 NR^X 인 경우, W는 3원 내지 12원 헤테로시클릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{1b} 로 임의로 치환되며;

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

2개의 같은 자리 R^2 는 함께 옥소를 형성하거나;

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

m은 0 내지 5의 정수이고;

R^X 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$ 이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되며;

고리 A는 적어도 하나의 5원 또는 6원 헤테로아릴을 포함하는 9원 또는 10원 이환 융합된 고리 시스템이고;

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

n은 허용되는 원자수에 따라 0 내지 10의 정수이거나;

2개의 인접한 R^A 는 개재된 원자와 함께 C_{3-12} 카르보시클릴 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하되, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되고;

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

카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되고;

p는 0 내지 3의 정수이고;

U는 $-C(R^4)_2-$ 또는 $-C(=O)-$ 이고;

각각의 R^4 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되거나;

2개의 R^4 가 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 카르보시클릴 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하되, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되고;

각각의 R^d 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되고;

d는 0 내지 4로부터 선택된 정수이고;

R^3 은 수소, 중수소, C_{1-6} 할로알킬, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

q는 0 내지 2의 정수이고;

여기서:

각각의 R^u 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$ 이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

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

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

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

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

R^c 및 R^d 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3원 내지 12원 헤테로시클릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴을 형

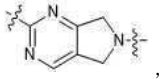
성하되, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 카르보시클릴, 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

여기서 R^a, R^b, R^c, 및 R^d 각각은 독립적으로 하나 이상의 R^z로 임의로 치환되고;

각각의 R^z는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C₆ 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고,

단,

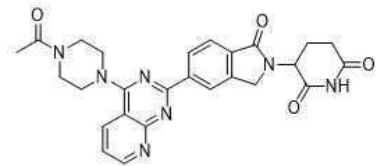
i) 고리 A가 다음 식과 같은 경우



m은 0이 아니고;

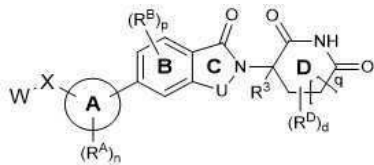
ii) 각각의 R¹이 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₂ 카르보시클릴, 또는 -C(=O)(C₁₋₆ 알킬)인 경우, 1) m은 0이 아니고; 2) 2개의 같은 자리 R²는 함께 옥소를 형성하지 않으며;

iii) 화합물은 다음 식의 화합물이 아닌, 화합물



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 II-1의 화합물



(II-1),

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

청구항 3

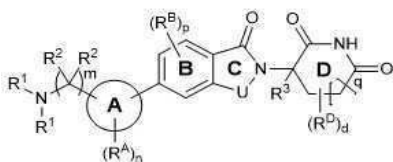
제1항 또는 제2항에 있어서, X는 -[C(R²)₂]_m인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, W는 -N(R¹)₂인, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 화합물은 화학식 II-2의 화합물



(II-2),

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

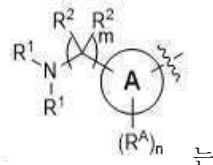
청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는 1 내지 4개의 질소 원자를 포함하는 9원 이환 헤테로아릴 인, 화합물.

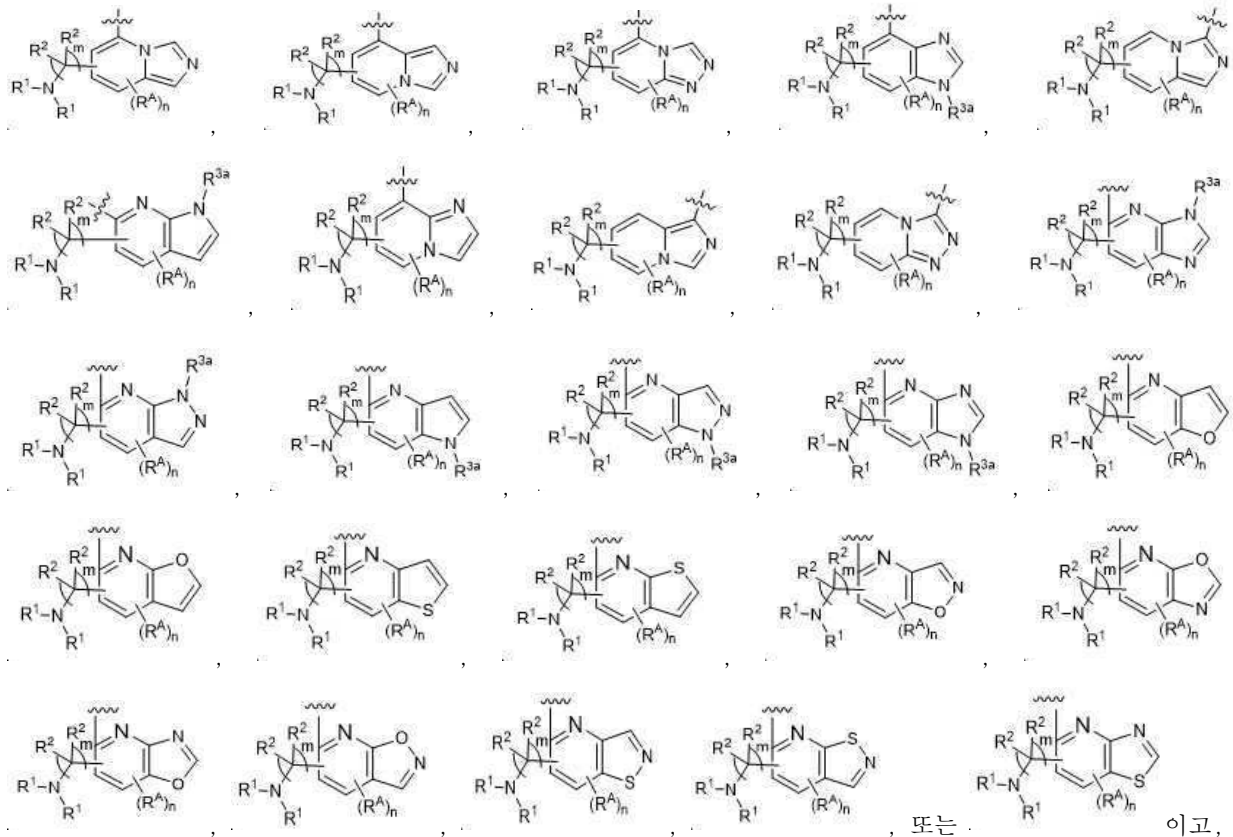
청구항 7

제6항에 있어서, 고리 A는 이미다조[1,5-a]피리디닌, 1H-피콜로[2,3-b]피리디닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리 디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 인돌릴, 벤조[d]이미다졸릴, 인다졸릴, 벤조[d]이속사졸릴, 벤조[d]옥사졸릴, 벤조[d]이소티아졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 벤조[b]티오펜일, 또는 벤조푸라닐인, 화합물.

청구항 8

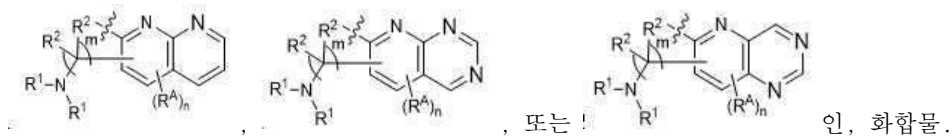


제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,



식 중:

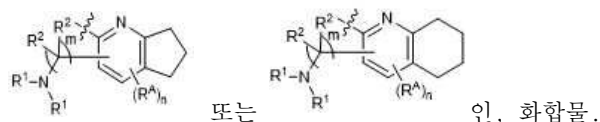
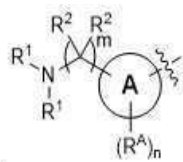
R^{3a}는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 헤테로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₂ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆₋₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, -(C₁₋₃ 알킬렌)-(C₃₋₆ 카르보시클릴), -(C₁₋₃ 알킬렌)-(3원 내지 6원 헤테로시클릴), -(C₁₋₃ 알킬렌)-(C₆ 아릴), -(C₁₋₃ 알킬렌)-(5원 내지 6원 헤테로아릴), -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂OR^b, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, 또는 -C(=O)NR^cR^d이고, 여기서 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의 치환되는, 화합물.



청구항 13

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는 하나의 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 하나의 C₅₋₆ 카르보시클릴을 포함하는 9원 또는 10원 이환 융합된 고리 시스템인, 화합물.

청구항 14



청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R¹은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, -(C₁₋₆ 알킬렌)-(C₆₋₁₀ 아릴), 또는 -(C₁₋₆ 알킬렌)-(5원 내지 10원 헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알킬렌, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{1a}로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, 각각의 R^{1a}는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 17

제15항에 있어서, 각각의 R^{1a}는 독립적으로 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 2개의 R¹은 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 하나 이상의 R^{1b}로 임의 치환된 5원 또는 10원 헤테로시클릴을 형성하는, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 2개의 R¹은 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 하나 이상의 R^{1b}로 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴을 형성하는, 화합물.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 각각의 R^{1b}는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알

콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 $-S(=O)_2R^a$ 이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 21

제18항 또는 제19항에 있어서, 각각의 R^{1b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_6 아릴, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 $-S(=O)_2R^a$ 이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^2 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^2 는 수소인, 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 2개의 R^2 는 함께 옥소를 형성하는, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, m 은 1인, 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^A 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 $-NR^cS(=O)R^a$ 이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^A 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알킬닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 $-NR^cS(=O)R^a$ 이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알킬닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, n 은 0, 1, 또는 2인, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^B 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^B 는 독립적으로 할로젠, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시인, 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, p 는 0 또는 1인, 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, U 는 $-C(R^4)_2-$ 이고, 각각의 R^4 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^D 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^U 로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, d 는 0인, 화합물.

청구항 35

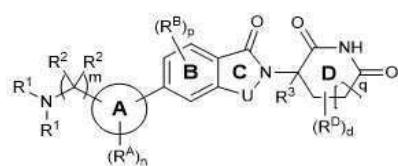
제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 수소인, 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, q 는 1인, 화합물.

청구항 37

제1항에 있어서, 화합물은 화학식 II-2의 화합물



(II-2),

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

2개의 R^1 은 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 하나 이상의 R^1 로 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하고;

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

2개의 인접한 R^{1b} 는 개재된 원자와 함께 C_6 아릴 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴을 형성하되, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되며;

각각의 R^2 는 수소이고;

m은 1이고;

고리 A는 9원 또는 10원 이환 융합된 헤테로아릴이거나, 하나의 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 하나의 C_{5-6} 카르보시클릴을 포함하는 9원 또는 10원 이환 융합된 고리 시스템이고;

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

n는 0 내지 2의 정수이고;

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

p는 0 내지 3의 정수이고;

U는 $-CH_2-$ 이고;

각각의 R^D 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되고;

d는 0 내지 4로부터 선택된 정수이고;

R^3 은 수소, 중수소, C_{1-6} 할로알킬, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

q는 1인, 화합물.

청구항 38

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

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 40

대상체 또는 생물학적 샘플에서 IKZF2 단백질을 분해하는 방법으로서, 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물을 대상체에게 투여하거나, 상기 생물학적 샘플을 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 41

대상체 또는 생물학적 샘플에서 IKZF2 단백질을 분해하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 42

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 또는 생물학적 샘플에서 IKZF2 단백질을 분해하는 데 사용하기 위한 화합물.

청구항 43

질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 44

질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 45

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한 화합물.

청구항 46

제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 IKZF2-매개 질환 또는 장애인, 방법, 용도, 또는 화합물.

청구항 47

제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 T 세포 백혈병, T 세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 골수성 백혈병, 비소세포 폐암(NSCLC), 흑색종, 삼중 음성 유방암(TNBC), 비인두암(NPC), 현미부수체 안정성 대장암(mssCRC), 흉선종, 카르시노이드, 또는 위장관 기질 종양(GIST)인, 방법, 용도, 또는 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2022년 3월 25일에 출원된 미국 가출원 제63/323,656호의 이익과 우선권을 주장하며, 그 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

배경 기술

[0002] IKAROS 계열 징크 핑거 2(IKZF2)(헬리오스(Helios)로도 알려짐)는 포유동물에서 발견되는 전사 인자의 이카로스 계열의 5개의 구성원 중 하나이다. IKZF2는 DNA 결합에 관여하는 4개의 징크 핑거 도메인을 N-말단 근처에 함유하고, 단백질 이량체화에 관여하는 2개의 아연 핑거 도메인을 C-말단에 함유한다. IKZF2는 이카로스(ikaros) 계열 구성원인 이카로스(IKZF1), 아이올로스(Aiolos)(IKZF3), 및 에오스(Eos)(IKZF4)와 약 50% 동일하며, 징크 핑거 영역 내에서 가장 높은 상동성을 갖는다(80%+ 동일성). 이들 4개의 이카로스 계열 전사 인자는 동일한 DNA 컨센서스 부위에 결합하고, 세포에서 공동 발현될 때 서로 이종이량체화될 수 있다. 제5 이카로스 계열 단백질인 페가서스(IKZF5)는 IKZF2와 단 25%만 동일하고, 다른 이카로스 계열 구성원과 상이한 DNA 부위에 결합하며, 다른 이카로스 계열 단백질과 쉽게 이종이량체화되지 않는다. IKZF2, IKZF1, 및 IKZF3은 주로 조혈 세포에서 발

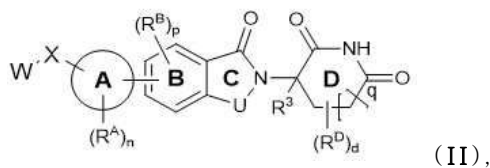
현되는 반면, IKZF4 및 IKZF5는 매우 다양한 조직에서 발현된다.

[0003] IKZF2는 T 세포 활성화 및 기능의 중요한 조절자이다. 헬리오스가 유전적으로 결실된 경우, 항종양 면역 반응이 향상되었다. 특히, 헬리오스는 효과기 T 세포의 활성을 제한하는 T 세포 하위집단인 조절 T 세포에서 고도로 발현된다. 조절 T 세포에서 헬리오스를 선택적으로 결실시킨 경우, 억제 활성이 상실됨과 동시에 효과기 T 세포 기능이 획득되었다. 따라서, 헬리오스는 Treg에서 T 세포 효과기 기능을 제한하는 데 있어서 중요한 인자이다. 현재, 임상에서, 종양에서 Treg를 표적화하는 데에는 항-CTLA4 항체가 사용된다. 그러나, CTLA4를 표적화하는 것은 종종 T-효과기 세포의 전신 활성화를 야기하여, 과도한 독성을 초래하고 치료의 유용성을 제한한다. 항-PD-1과 항-CTLA4로 병용 치료를 받은 환자의 최대 3/4가 3등급 이상의 이상반응을 보고하였다. 따라서, T-효과기 세포의 전신 활성화를 야기하지 않고 종양에서 Treg를 표적화하는 화합물을 제공할 필요성이 강하게 존재한다. IKZF2-특이적 분해제는 종양 내 또는 종양 근처의 영역에 대한 향상된 면역 반응을 집중시킴으로써, 암 치료를 위한 더 관용적이고 덜 독성인 치료제를 제공할 가능성이 있다.

[0004] 헬리오스 발현은 만성 바이러스 감염증의 환경에서, '고갈된(exhausted)' T 세포에서 뿐만 아니라 기능장애 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 모두에서도 상향 조절되는 것으로 보고되기도 했다. 헬리오스 및 다양한 스피라이스 이소형의 과발현 또는 비정상적인 발현이 T 세포 백혈병 및 림프종을 포함하는 여러 혈액암에서 보고된 적이 있다. 더욱이, 혼합 계통 백혈병(MLL)-유발성 골수성 백혈병 모델에서 헬리오스의 녹다운은 증식을 강력하게 억제하고 세포 사멸을 증가시켰다. 이러한 결과와 일치하게, 계통 프로파일링 및 염색질 접근성 분석은 IKZF2 상실의 골수 분화를 증가시켰음을 입증하였다. 이들 데이터는, 골수성 백혈병 세포에서 IKZF2가 정상 세포와 비교하여 차별적으로 요구됨을 시사한다. 따라서, IKZF2의 고갈은 정상 조혈 줄기 세포와 비교하여 백혈병 줄기 세포에서 우선적인 효과를 가짐으로써, 백혈병 줄기 세포를 표적화하기 위한 새로운 전략을 제공한다.

발명의 내용

[0005] 소정의 양태에서, 본 개시는 화학식 II의 화합물:



[0006] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체를 제공하며, 화학식 II에서의 변수 각각은 본원에 기술되고, 구현되고, 예시된다.

[0007] 소정의 양태에서, 본 개시는 본원에 개시된 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0008] 소정의 양태에서, 본 개시는 대상체 또는 생물학적 샘플에서 IKZF2 단백질을 분해하는 방법을 추가로 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물을 대상체에게 투여하거나 생물학적 샘플을 본원에 개시된 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0009] 소정의 양태에서, 본 개시는 대상체 또는 생물학적 샘플에서 IKZF2 단백질을 분해하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서 본원에 개시된 화합물의 용도를 추가로 제공한다.

[0010] 소정의 양태에서, 본 개시는 대상체 또는 생물학적 샘플에서 IKZF2 단백질을 분해하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물을 제공한다.

[0011] 소정의 양태에서, 본 개시는 IKZF2-매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0012] 소정의 양태에서, 본 개시는 IKZF2-매개 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서 본원에 개시된 화합물의 용도를 제공한다.

[0013] 소정의 양태에서, 본 개시는 IKZF2-매개 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물을 제공한다.

[0014] 소정의 양태에서, 본 개시는 대상체에서 (a) IL-2 생산을 증가시키는 방법; (b) 조절 T 세포를 억제하는 방법; (c) 효과기 T 세포를 강화시키는 방법; (d) 종양 성장을 억제하는 방법; 및/또는 (e) 종양 퇴행을 향상시키는

방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

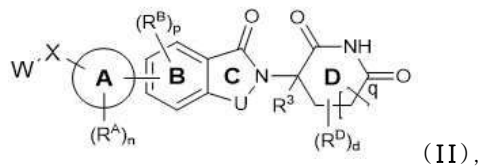
[0016] 소정의 양태에서, 본 개시는 대상체에서 (a) IL-2 생산을 증가시키고; (b) 조절 T 세포를 억제하고; (c) 효과기 T 세포를 강화시키고; (d) 종양 성장을 억제하고/하거나; (e) 종양 퇴행을 강화하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서 본원에 개시된 화합물의 용도를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 본 개시는 IKZF2 단백질을 분해하는 화합물 및 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 IKZF2 단백질을 IKZF2 분해제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 본 발명은 또한, IKZF2 분해제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 환자에게서 IKZF2 단백질 매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 환자에서 IKZF2-매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 IKZF2 분해제를 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0018] 본 개시의 화합물

[0019] 본 개시는 화학식 II의 화합물:



[0020] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체를 제공하며, 식 중:

[0021]

[0022] W는 $-N(R^1)_2$, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{1b} 로 임의로 치환되며;

[0023] 2개의 R^1 은 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3원 내지 12원 헤테로시클릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴을 형성하되, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{1b} 로 임의로 치환되고;

[0024] 각각의 R^{1b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$ 이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되거나;

[0025] 2개의 인접한 R^{1b} 는 개재된 원자와 함께 C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴을 형성하되, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되거나;

[0026] 각각의 R^1 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, $-(C_{1-6} \text{ 알킬렌})-(C_{6-10} \text{ 아릴})$, $-(C_{1-6} \text{ 알킬렌})-(5 \text{원 내지 } 10 \text{원 헤테로아릴})$, $-(C_{1-6} \text{ 알킬렌})-(C_{3-12} \text{ 카르보시클릴})$, $-(C_{1-6} \text{ 알킬렌})-(3 \text{원 내지 } 12 \text{원 헤테로시클릴})$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$ 이고, 여기서 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{1a} 로 임의로 치환되며;

- [0027] 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되고;
- [0028] X 는 $-\text{C}(\text{R}^2)_2$, 0, 또는 NR^X 이고; X 가 0 또는 NR^X 인 경우, W 는 3원 내지 12원 헤테로시클릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{1b} 로 임의로 치환되며;
- [0029] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되고;
- [0030] 2개의 같은 자리 R^2 는 함께 옥소를 형성하거나;
- [0031] 2개의 같은 자리 R^2 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 카르보시클릴 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하되, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되며;
- [0032] m 은 0 내지 5의 정수이고;
- [0033] R^X 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되며;
- [0034] 고리 A는 적어도 하나의 5원 또는 6원 헤테로아릴을 포함하는 9원 또는 10원 이환 융합된 고리 시스템이고;
- [0035] 각각의 R^A 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되고;
- [0036] n 은 허용되는 원자수에 따라 0 내지 10의 정수이거나;
- [0037] 2개의 인접한 R^A 는 개재된 원자와 함께 C_{3-12} 카르보시클릴 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하되, 카르보

시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되고;

[0038] 각각의 R^b 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$ 이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되고;

[0039] p 는 0 내지 3의 정수이고;

[0040] U 는 $-C(R^4)_2-$ 또는 $-C(=O)-$ 이고;

[0041] 각각의 R^4 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되거나;

[0042] 2개의 R^4 가 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 카르보시클릴 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하되, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되고;

[0043] 각각의 R^b 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되고;

[0044] d 는 0 내지 4로부터 선택된 정수이고;

[0045] R^3 은 수소, 중수소, C_{1-6} 할로알킬, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0046] q 는 0 내지 2의 정수이고;

[0047] 여기서:

[0048] 각각의 R^u 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$ 이고; 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0049] 2개의 R^u 가 하나 이상의 개재 원자와 함께 C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_{3-12} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0050] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

[0051] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

[0052] 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이거나;

[0053] R^c 및 R^d 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3원 내지 12원 헤테로시클릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴을 형성하되, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 카르보시클릴, 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

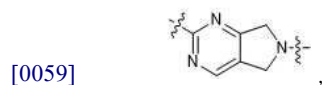
[0054] 여기서 R^a , R^b , R^c , 및 R^d 각각은 독립적으로 및 하나 이상의 R^z 로 임의로 치환되고;

[0055] 각각의 R^z 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0056] 소정의 구현예에서, 고리 A가 10원 이환 헤테로아릴인 경우, 고리 A는 이소퀴놀리닐이 아니다.

[0057] 소정의 구현예에서,

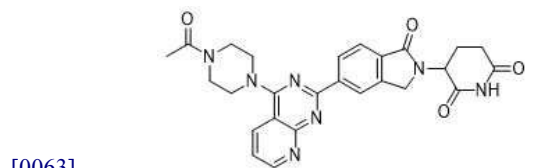
[0058] 고리 A가 다음 식과 같은 경우



[0060] m은 0이 아니고;

[0061] ii) 각각의 R^1 이 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 카르보시클릴, 또는 $-C(=O)(C_{1-6}$ 알킬)인 경우, 1) m은 0이 아니고; 2) 2개의 같은 자리 R^2 는 함께 옥소를 형성하지 않으며;

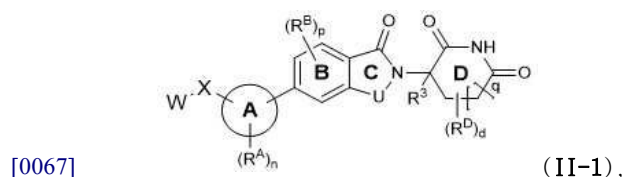
[0062] iii) 화합물은 다음 식의 화합물이 아니다



[0064] 소정의 구현예에서, 고리 A는 피리도[2,3-d]피리미디닐이 아니다.

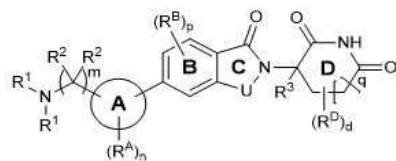
[0065] 소정의 구현예에서, 2개의 R^1 은 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 하나 이상의 R^{1b} 로 임의로 치환된 피페라지닐을 형성하는 경우, 고리 A는 피리도[2,3-d]피리미디닐이 아니다.

[0066] 소정의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-1의 화합물



[0068] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이다.

[0069] 소정의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-2의 화합물



(II-2),

[0070]

[0071]

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이다.

[0072]

소정의 구현예에서, W는 $-N(R^1)_2$, 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예를 들어, 1개 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴) 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴(예를 들어, 1개 또는 2개의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴)이고, 여기서 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{1b} 로 임의로 치환된다.

[0073]

소정의 구현예에서, 2개의 R^1 은 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예를 들어, 1개 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴) 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴(예를 들어, 1개 또는 2개의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴)을 형성하되, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{1b} 로 임의로 치환된다.

[0074]

소정의 구현예에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬(예: 메틸(C_1), 에틸(C_2), *n*-프로필(C_3), *i*-프로필(C_3), *n*-부틸(C_4), *i*-부틸(C_4), *s*-부틸(C_4), *t*-부틸(C_4), 펜틸(C_5), 또는 헥실(C_6)), C_{2-6} 알케닐(예: 에테닐(C_2), 1-프로페닐(C_3), 2-프로페닐(C_3), 1-부테닐(C_4), 2-부테닐(C_4), 부타디에닐(C_4), 펜테닐(C_5), 펜티디에닐(C_5), 또는 헥세닐(C_6)), C_{2-6} 알키닐(예: 에테닐(C_2), 1-프로피닐(C_3), 2-프로피닐(C_3), 1-부티닐(C_4), 2-부티닐(C_4), 펜티닐(C_5), 또는 헥시닐(C_6)), C_{3-12} 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 시클로헥사디에닐(C_6), 시클로헵틸(C_7), 시클로헵테닐(C_7), 시클로헵티디에닐(C_7), 시클로헵타트리에닐(C_7), 시클로옥틸(C_8), 시클로옥테닐(C_8), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C_7), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C_8), 시클로노닐(C_9), 시클로노네닐(C_9), 시클로데실(C_{10}), 시클로데세닐(C_{10}), 옥타하이드로-1*H*-인테닐(C_9), 데카하이드로나프탈레닐(C_{10}), 또는 스피로[4.5]데카닐(C_{10})), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1개 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C_{6-10} 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1개 또는 2개의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴), $-(C_{1-6} \text{ 알킬렌})-(C_{6-10} \text{ 아릴})$, $-(C_{1-6} \text{ 알킬렌})-(5 \text{원 내지 } 10 \text{원 헤테로아릴})$, $-(C_{1-6} \text{ 알킬렌})-(C_{3-12} \text{ 카르보시클릴})$, $-(C_{1-6} \text{ 알킬렌})-(3 \text{원 내지 } 12 \text{원 헤테로시클릴})$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$ 이고, 여기서 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{1a} 로 임의로 치환된다.

[0075]

소정의 구현예에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, $-(C_{1-6} \text{ 알킬렌})-(C_{6-10} \text{ 아릴})$, 또는 $-(C_{1-6} \text{ 알킬렌})-(5 \text{원 내지 } 10 \text{원 헤테로아릴})$ 이고, 여기서 알킬, 알킬렌, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{1a} 로 임의로 치환된다.

[0076]

소정의 구현예에서, 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠(예: -F, -Cl, -Br, 또는 -I), -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C_{1-6} 알킬(예: 메틸(C_1), 에틸(C_2), *n*-프로필(C_3), *i*-프로필(C_3), *n*-부틸(C_4), *i*-부틸(C_4), *s*-부틸(C_4), *t*-부틸(C_4), 펜틸(C_5), 또는 헥실(C_6)), C_{1-6} 알콕시(예: 메톡시(C_1), 에톡시(C_2), *n*-프로폭시(C_3), *i*-프로폭시(C_3), *n*-부톡시(C_4), *i*-부톡시(C_4), *s*-부톡시(C_4), *t*-부톡시(C_4), 펜톡시(C_5), 또는 헥스옥시(C_6)), C_{1-6} 알킬아미노(예:

디메틸아미노, 디에틸아미노, 디-*n*-프로필아미노, 디-*i*-프로필아미노, 디-*n*-부틸아미노, 디-*i*-부틸아미노, 디-*s*-부틸아미노, 디-*t*-부틸아미노, 디펜틸아미노, 디헥실아미노, 메틸에틸아미노, 메틸-*n*-프로필아미노, 메틸-*i*-프로필아미노, 메틸-*n*-부틸아미노, 메틸-*i*-부틸아미노, 메틸-*s*-부틸아미노, 메틸-*t*-부틸아미노, 메틸펜틸아미노, 메틸헥실아미노, 에틸-*n*-프로필아미노, 에틸-*i*-프로필아미노, 에틸-*n*-부틸아미노, 에틸-*s*-부틸아미노, 에틸-*i*-부틸아미노, 에틸-*t*-부틸아미노, 에틸펜틸아미노, 에틸헥실아미노, 프로필-*n*-부틸아미노, 프로필-*i*-부틸아미노, 프로필-*s*-부틸아미노, 프로필-*t*-부틸아미노, 프로필펜틸아미노, 프로필헥실아미노, *n*-부틸펜틸아미노, *i*-부틸펜틸아미노, *s*-부틸펜틸아미노, *t*-부틸펜틸아미노, *n*-부틸헥실아미노, *i*-부틸헥실아미노, *s*-부틸헥실아미노, *t*-부틸헥실아미노, 또는 펜틸헥실아미노), C₂₋₆ 알케닐 (예: 에테닐(C₂), 1-프로페닐(C₃), 2-프로페닐(C₃), 1-부테닐(C₄), 2-부테닐(C₄), 부타디에닐(C₄), 펜테닐(C₅), 펜타디에닐(C₅), 또는 헥세닐(C₆)), C₂₋₆ 알킬닐(예: 에틸닐(C₂), 1-프로피닐(C₃), 2-프로피닐(C₃), 1-부티닐(C₄), 2-부티닐(C₄), 펜티닐(C₅), 또는 헥시닐(C₆)), C₃₋₁₂ 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C₃), 시클로프로페닐(C₃), 시클로부틸(C₄), 시클로부테닐(C₄), 시클로펜틸(C₅), 시클로펜테닐(C₅), 시클로헥실(C₆), 시클로헥세닐(C₆), 시클로헥사디에닐(C₆), 시클로헵틸(C₇), 시클로헵테닐(C₇), 시클로헵타디에닐(C₇), 시클로헵타트리에닐(C₇), 시클로옥틸(C₈), 시클로옥테닐(C₈), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C₇), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C₈), 시클로노닐(C₉), 시클로노네닐(C₉), 시클로데실(C₁₀), 시클로데세닐(C₁₀), 옥타하이드로-1*H*-인테닐(C₉), 데카하이드로나프탈레닐(C₁₀), 또는 스피로[4.5]데카닐(C₁₀)), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1개 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C₆₋₁₀ 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1개 또는 2개의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴), -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂OR^b, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cS(=O)₂R^a, -NR^cS(=O)R^a, -NR^cS(=O)₂OR^b, -NR^cS(=O)₂NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -OS(=O)₂R^a, -OS(=O)₂OR^b, -OS(=O)₂NR^cR^d, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, 또는 -C(=O)NR^cR^d이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알킬닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0077] 소정의 구현예에서, 각각의 R^{1a}는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알킬닐, C₃₋₁₂ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆₋₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알킬닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0078] 소정의 구현예에서, 각각의 R^{1a}는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알킬닐, C₃₋₆ 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C₆ 아릴, 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알킬닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0079] 소정의 구현예에서, 각각의 R^{1a}는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알킬닐, C₃₋₆ 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알킬닐, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0080] 소정의 구현예에서, 각각의 R^{1a}는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0081] 소정의 구현예에서, 각각의 R^{1a}는 독립적으로 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

- [0082] 소정의 구현예에서, 각각의 R^{1b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠(예: -F, -Cl, -Br, 또는 -I), -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬(예: 메틸(C₁), 에틸(C₂), *n*-프로필(C₃), *i*-프로필(C₃), *n*-부틸(C₄), *i*-부틸(C₄), *s*-부틸(C₄), *t*-부틸(C₄), 펜틸(C₅), 또는 헥실(C₆)), C₁₋₆ 알콕시(예: 메톡시(C₁), 에톡시(C₂), *n*-프로폭시(C₃), *i*-프로폭시(C₃), *n*-부톡시(C₄), *i*-부톡시(C₄), *s*-부톡시(C₄), *t*-부톡시(C₄), 펜톡시(C₅), 또는 헥소옥시(C₆)), C₁₋₆ 알킬아미노(예: 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디-*n*-프로필아미노, 디-*i*-프로필아미노, 디-*n*-부틸아미노, 디-*i*-부틸아미노, 디-*s*-부틸아미노, 디-*t*-부틸아미노, 디펜틸아미노, 디헥실아미노, 메틸에틸아미노, 메틸-*n*-프로필아미노, 메틸-*i*-프로필아미노, 메틸-*n*-부틸아미노, 메틸-*i*-부틸아미노, 메틸-*s*-부틸아미노, 메틸-*t*-부틸아미노, 메틸펜틸아미노, 메틸헥실아미노, 에틸-*n*-프로필아미노, 에틸-*i*-프로필아미노, 에틸-*n*-부틸아미노, 에틸-*s*-부틸아미노, 에틸-*i*-부틸아미노, 에틸-*t*-부틸아미노, 에틸펜틸아미노, 에틸헥실아미노, 프로필-*n*-부틸아미노, 프로필-*i*-부틸아미노, 프로필-*s*-부틸아미노, 프로필-*t*-부틸아미노, 프로필펜틸아미노, 프로필헥실아미노, *n*-부틸펜틸아미노, *i*-부틸펜틸아미노, *s*-부틸펜틸아미노, *t*-부틸펜틸아미노, *n*-부틸헥실아미노, *i*-부틸헥실아미노, *s*-부틸헥실아미노, *t*-부틸헥실아미노, 또는 펜틸헥실아미노), C₂₋₆ 알케닐(예: 에틸닐(C₂), 1-프로페닐(C₃), 2-프로페닐(C₃), 1-부테닐(C₄), 2-부테닐(C₄), 부타디에닐(C₄), 펜테닐(C₅), 펜타디에닐(C₅), 또는 헥세닐(C₆)), C₂₋₆ 알키닐(예: 에틸닐(C₂), 1-프로피닐(C₃), 2-프로피닐(C₃), 1-부티닐(C₄), 2-부티닐(C₄), 펜티닐(C₅), 또는 헥시닐(C₆)), C₃₋₁₂ 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C₃), 시클로프로페닐(C₃), 시클로부틸(C₄), 시클로부테닐(C₄), 시클로펜틸(C₅), 시클로펜테닐(C₅), 시클로헥실(C₆), 시클로헥세닐(C₆), 시클로헥사디에닐(C₆), 시클로헵틸(C₇), 시클로헵테닐(C₇), 시클로헵타디에닐(C₇), 시클로헵타트리에닐(C₇), 시클로옥틸(C₈), 시클로옥테닐(C₈), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C₇), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C₈), 시클로노닐(C₉), 시클로노네닐(C₉), 시클로데실(C₁₀), 시클로데세닐(C₁₀), 옥타하이드로-1*H*-인테닐(C₉), 데카하이드로나프탈레닐(C₁₀), 또는 스피로[4.5]테카닐(C₁₀)), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1개 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C₆₋₁₀ 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1개 또는 2개의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴), -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂OR^b, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cS(=O)₂R^a, -NR^cS(=O)R^a, -NR^cS(=O)₂OR^b, -NR^cS(=O)₂NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -OS(=O)₂R^a, -OS(=O)₂OR^b, -OS(=O)₂NR^cR^d, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, 또는 -C(=O)NR^cR^d이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.
- [0083] 소정의 구현예에서, 각각의 R^{1b}는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₂ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆₋₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.
- [0084] 소정의 구현예에서, 각각의 R^{1b}는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C₆ 아릴, 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.
- [0085] 소정의 구현예에서, 각각의 R^{1b}는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.
- [0086] 소정의 구현예에서, 각각의 R^{1b}는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆

알킬아미노, C₃₋₆ 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0087] 소정의 구현예에서, 각각의 R^{1b}는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C₆ 아릴, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 -S(=O)₂R^a이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0088] 소정의 구현예에서, 각각의 R^{1b}는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₆ 아릴, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 -S(=O)₂R^a이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0089] 소정의 구현예에서, 2개의 인접한 R^{1b}는 개재 원자와 함께 C₆₋₁₀ 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1개 또는 개의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴)을 형성하되, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0090] 소정의 구현예에서, X는 -[C(R²)₂]_{-m}, 0, 또는 NR^x이다.

[0091] 소정의 구현예에서, X는 -[C(R²)₂]_{-m}이다. 소정의 구현예에서, X는 0이다. 소정의 구현예에서, X는 NR^x이다. 소정의 구현예에서, X가 0 또는 NR^x인 경우, W는 3원 내지 12원 헤테로시클릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{1b}로 임의로 치환된다.

[0092] 소정의 구현예에서, 각각의 R²는 독립적으로 수소, 할로젠(예: -F, -Cl, -Br, 또는 -I), -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬(예: 메틸(C₁), 에틸(C₂), *n*-프로필(C₃), *i*-프로필(C₃), *n*-부틸(C₄), *i*-부틸(C₄), *s*-부틸(C₄), *t*-부틸(C₄), 펜틸(C₅), 또는 헥실(C₆)), C₁₋₆ 알콕시(예: 메톡시(C₁), 에톡시(C₂), *n*-프로폭시(C₃), *i*-프로폭시(C₃), *n*-부톡시(C₄), *i*-부톡시(C₄), *s*-부톡시(C₄), *t*-부톡시(C₄), 펜톡시(C₅), 또는 헥소옥시(C₆)), C₁₋₆ 알킬아미노(예: 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디-*n*-프로필아미노, 디-*i*-프로필아미노, 디-*n*-부틸아미노, 디-*i*-부틸아미노, 디-*s*-부틸아미노, 디-*t*-부틸아미노, 디펜틸아미노, 디헥실아미노, 메틸에틸아미노, 메틸-*n*-프로필아미노, 메틸-*i*-프로필아미노, 메틸-*n*-부틸아미노, 메틸-*i*-부틸아미노, 메틸-*s*-부틸아미노, 메틸-*t*-부틸아미노, 메틸펜틸아미노, 메틸헥실아미노, 에틸-*n*-프로필아미노, 에틸-*i*-프로필아미노, 에틸-*n*-부틸아미노, 에틸-*s*-부틸아미노, 에틸-*i*-부틸아미노, 에틸-*t*-부틸아미노, 에틸펜틸아미노, 에틸헥실아미노, 프로필-*n*-부틸아미노, 프로필-*i*-부틸아미노, 프로필-*s*-부틸아미노, 프로필-*t*-부틸아미노, 프로필펜틸아미노, 프로필헥실아미노, *n*-부틸펜틸아미노, *i*-부틸펜틸아미노, *s*-부틸펜틸아미노, *t*-부틸펜틸아미노, *n*-부틸헥실아미노, *i*-부틸헥실아미노, *s*-부틸헥실아미노, *t*-부틸헥실아미노, 또는 펜틸헥실아미노), C₂₋₆ 알케닐(예: 에테닐(C₂), 1-프로페닐(C₃), 2-프로페닐(C₃), 1-부테닐(C₄), 2-부테닐(C₄), 부타디에닐(C₄), 펜테닐(C₅), 펜타디에닐(C₅), 또는 헥세닐(C₆)), C₂₋₆ 알키닐(예: 에티닐(C₂), 1-프로피닐(C₃), 2-프로피닐(C₃), 1-부티닐(C₄), 2-부티닐(C₄), 펜티닐(C₅), 또는 헥시닐(C₆)), C₃₋₁₂ 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C₃), 시클로프로페닐(C₃), 시클로부틸(C₄), 시클로부테닐(C₄), 시클로펜틸(C₅), 시클로펜테닐(C₅), 시클로헥실(C₆), 시클로헥세닐(C₆), 시클로헥사디에닐(C₆), 시클로헵틸(C₇), 시클로헵테닐(C₇), 시클로헵타디에닐(C₇), 시클로헵타트리에닐(C₇), 시클로옥틸(C₈), 시클로옥테닐(C₈), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C₇), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C₈), 시클로노닐(C₉), 시클로노네닐(C₉), 시클로데실(C₁₀), 시클로데세닐(C₁₀), 옥타하이드로-1*H*-인테닐(C₉), 데카하이드로나프탈레닐(C₁₀), 또는 스피로[4.5]데카닐(C₁₀)), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1개 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C₆₋₁₀ 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1개 또는 2개의 5

원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴), $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$ 이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환된다.

[0093] 소정의 구현예에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환된다.

[0094] 소정의 구현예에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환된다.

[0095] 소정의 구현예에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환된다.

[0096] 소정의 구현예에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환된다.

[0097] 소정의 구현예에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다. 소정의 구현예에서, 각각의 R^2 는 수소이다.

[0098] 소정의 구현예에서, 2개의 같은 자리 R^2 는 함께 옥소를 형성한다.

[0099] 소정의 구현예에서, 2개의 같은 자리 R^2 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 또는 시클로헥사디에닐(C_6)) 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴(예: 하나의 3원 내지 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴)을 형성하되, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환된다.

[0100] 소정의 구현예에서, m 은 0 내지 5의 정수이다. 소정의 구현예에서, m 은 0이다. 소정의 구현예에서, m 은 1이다. 소정의 구현예에서, m 은 2이다. 소정의 구현예에서, m 은 3이다. 소정의 구현예에서, m 은 4이다. 소정의 구현예에서, m 은 5이다.

[0101] 소정의 구현예에서, R^x 는 수소, C_{1-6} 알킬(예: 메틸(C_1), 에틸(C_2), n -프로필(C_3), i -프로필(C_3), n -부틸(C_4), i -부틸(C_4), s -부틸(C_4), t -부틸(C_4), 펜틸(C_5), 또는 헥실(C_6)), C_{2-6} 알케닐(예: 에테닐(C_2), 1-프로페닐(C_3), 2-프로페닐(C_3), 1-부테닐(C_4), 2-부테닐(C_4), 부타디에닐(C_4), 펜테닐(C_5), 펜타디에닐(C_5), 또는 헥세닐(C_6)), C_{2-6} 알키닐(예: 에티닐(C_2), 1-프로피닐(C_3), 2-프로피닐(C_3), 1-부티닐(C_4), 2-부티닐(C_4), 펜티닐(C_5), 또는 헥시닐(C_6)), C_{3-12} 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시

클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 시클로헥사디에닐(C_6), 시클로헵틸(C_7), 시클로헵테닐(C_7), 시클로헵타디에닐(C_7), 시클로헵타트리에닐(C_7), 시클로옥틸(C_8), 시클로옥테닐(C_8), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C_7), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C_8), 시클로노닐(C_9), 시클로노네닐(C_9), 시클로데실(C_{10}), 시클로데세닐(C_{10}), 옥타하이드로-1H-인테닐(C_9), 데카하이드로나프탈레닐(C_{10}), 또는 스피로[4.5]데카닐(C_{10})), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1개 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C_{6-10} 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1개 또는 2개의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자로 구성된 헤테로아릴), $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$ 이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환된다.

[0102] 소정의 구현예에서, R^x 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 5원 내지 6원 헤테로아릴, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$ 이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환된다.

[0103] 소정의 구현예에서, R^x 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$ 이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환된다.

[0104] 소정의 구현예에서, 고리 A는 적어도 하나의 5원 또는 6원 헤테로아릴(예: 하나의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴)을 포함하는 9원 또는 10원 이환 융합된 고리 시스템이다.

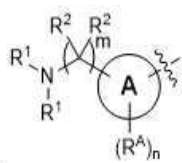
[0105] 소정의 구현예에서, 고리 A는 하나의 5원 또는 6원 헤테로아릴(예: 하나의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴) 및 하나의 C_{5-6} 카르보시클릴(예: 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 또는 시클로헥사디에닐(C_6)) 또는 5원 내지 6원 헤테로시클릴(예: 하나의 5원 내지 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴)을 포함하는 9원 또는 10원 이환 융합된 고리 시스템이다.

[0106] 소정의 구현예에서, 고리 A는 9원 또는 10원 이환 헤테로아릴(예: 2개의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 이환 헤테로아릴)이다.

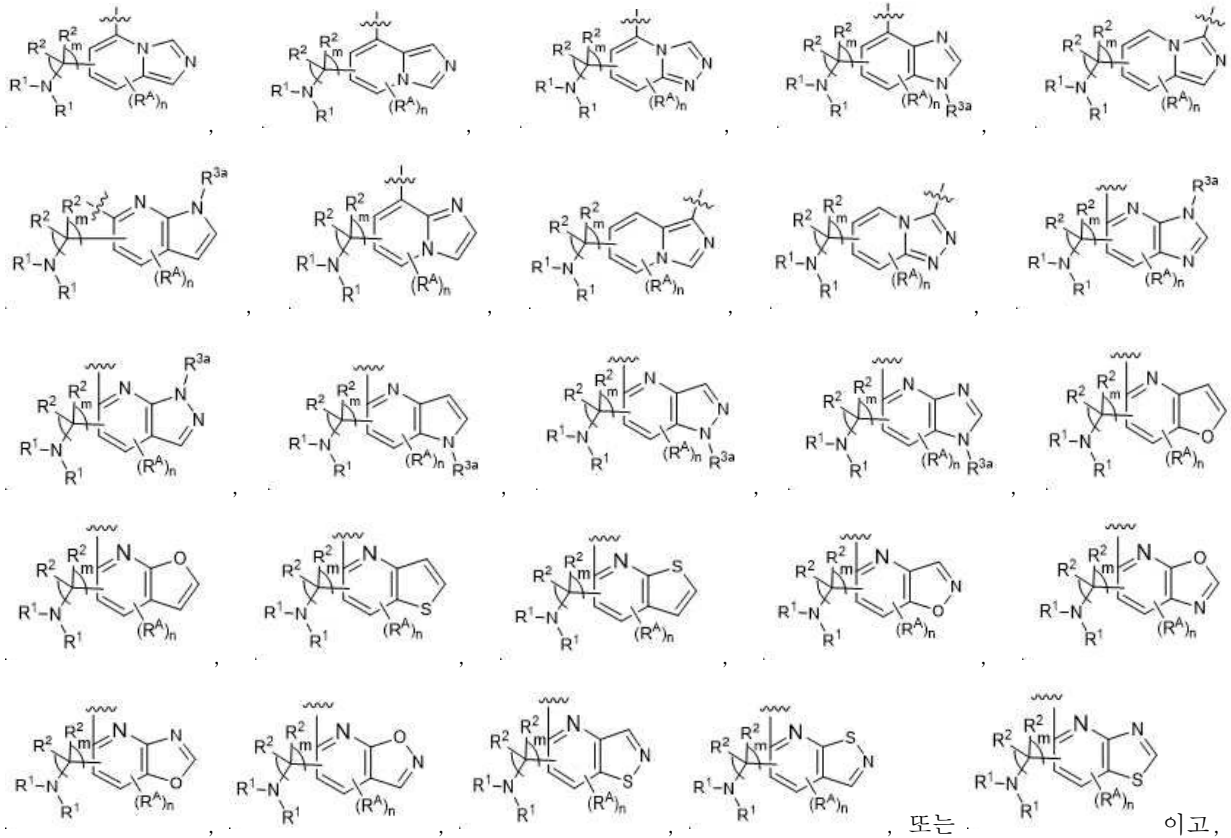
[0107] 소정의 구현예에서, 고리 A는 9원 이환 헤테로아릴(예: 하나의 5원 고리 및 하나의 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 이환 헤테로아릴로서, 5원 고리 및 6원 고리 중 적어도 하나는 헤테로아릴인, 이환 헤테로아릴)이다.

[0108] 소정의 구현예에서, 고리 A는 1~4개의 질소 원자를 포함하는 9원 이환 헤테로아릴이다.

[0109] 소정의 구현예에서, 고리 A는 이미다조[1,5-a]피리딘, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘, 이미다조[1,2-a]피리딘, 인돌릴, 벤조[d]이미다졸릴, 인다졸릴, 벤조[d]이소사졸릴, 벤조[d]옥사졸릴, 벤조[d]이소티아졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 벤조[b]티오펜, 또는 벤조푸라닐이다.

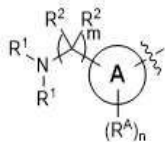


[0110] 소정의 구현예에서, ... 는

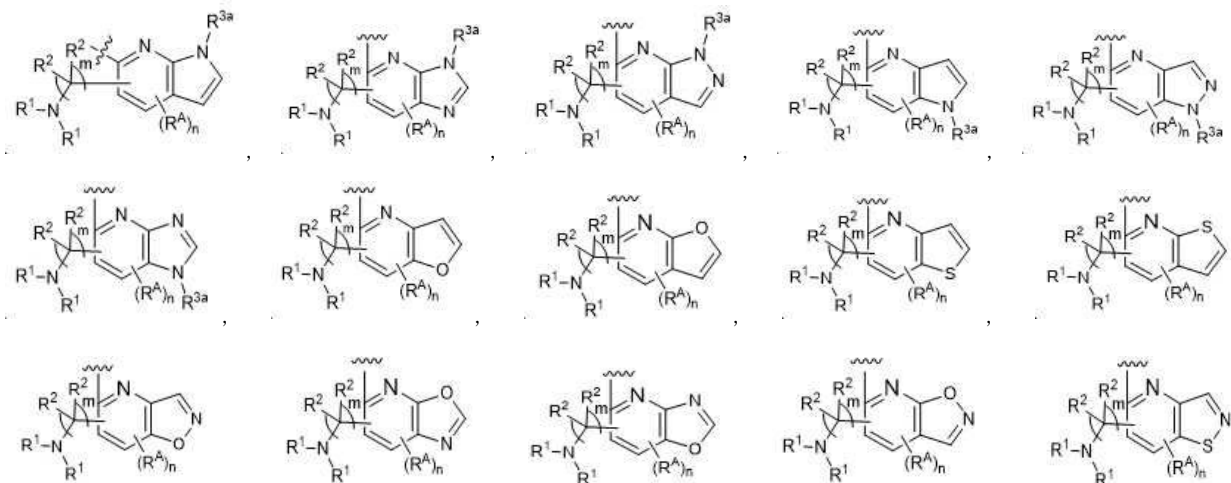


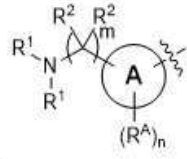
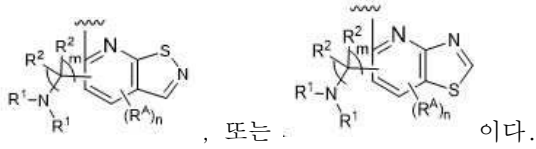
식 중:

R^{3a} 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$ 이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환된다.

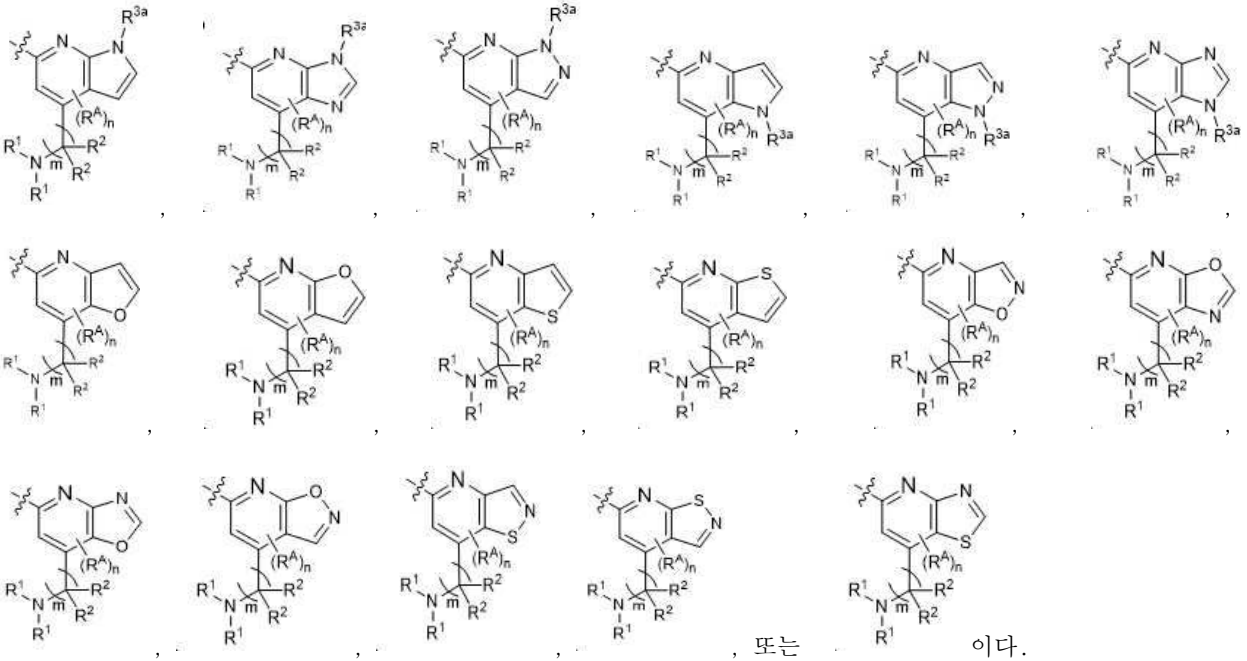


소정의 구현예에서, 는





[0116] 소정의 구현예에서, 는



[0118] 소정의 구현예에서, R^{3a} 는 수소, C_{1-6} 알킬(예: 메틸(C_1), 에틸(C_2), n -프로필(C_3), i -프로필(C_3), n -부틸(C_4), i -부틸(C_4), s -부틸(C_4), t -부틸(C_4), 펜틸(C_5), 또는 헥실(C_6)), C_{1-6} 헤테로알킬(예: O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐(예: 에테닐(C_2), 1-프로페닐(C_3), 2-프로페닐(C_3), 1-부테닐(C_4), 2-부테닐(C_4), 부타디에닐(C_4), 펜테닐(C_5), 펜타디에닐(C_5), 또는 헥세닐(C_6)), C_{2-6} 알키닐(예: 에티닐(C_2), 1-프로피닐(C_3), 2-프로피닐(C_3), 1-부티닐(C_4), 2-부티닐(C_4), 펜티닐(C_5), 또는 헥시닐(C_6)), C_{3-12} 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 시클로헥사디에닐(C_6), 시클로헵틸(C_7), 시클로헵테닐(C_7), 시클로헵타디에닐(C_7), 시클로헵타트리에닐(C_7), 시클로옥틸(C_8), 시클로옥테닐(C_8), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C_7), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C_8), 시클로노닐(C_9), 시클로노네닐(C_9), 시클로데실(C_{10}), 시클로데세닐(C_{10}), 옥타하이드로-1H-인데닐(C_9), 데카히드로나프탈레닐(C_{10}), 또는 스피로[4.5]데카닐(C_{10})), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1개 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C_{6-10} 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1개 또는 2개의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴), $-(C_{1-3}$ 알킬렌)-(C_{3-6} 카르보시클릴), $-(C_{1-3}$ 알킬렌)-(3원 내지 6원 헤테로시클릴), $-(C_{1-3}$ 알킬렌)-(C_6 아릴), $-(C_{1-3}$ 알킬렌)-(5원 내지 6원 헤테로아릴), $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$ 이고, 여기서 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환된다.

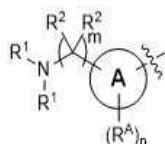
[0119] 소정의 구현예에서, R^{3a} 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 5원 내지 6원 헤테로아릴, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$ 이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환된다.

[0120] 소정의 구현예에서, R^{3a} 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$ 이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환된다.

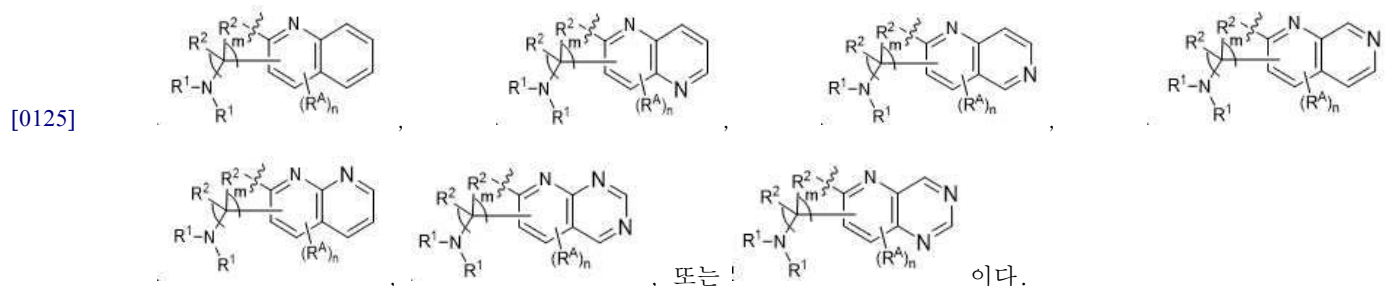
[0121] 소정의 구현예에서, R^{3a} 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 또는 $-(C_{1-3} \text{ 알킬렌})-(C_6 \text{ 아릴})$ 이고, 여기서 알킬, 알킬렌, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환된다.

[0122] 소정의 구현예에서, 고리 A는 10원 이환 헤테로아릴(예: 2개의 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 이환 헤테로아릴로서, 2개의 6원 고리 중 적어도 하나는 헤테로아릴인, 이환 헤테로아릴)이다.

[0123] 소정의 구현예에서, 고리 A는 1~3개의 질소 원자를 포함하는 10원 이환 헤테로아릴이다.

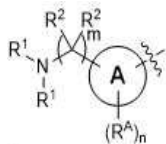


[0124] 소정의 구현예에서, 는

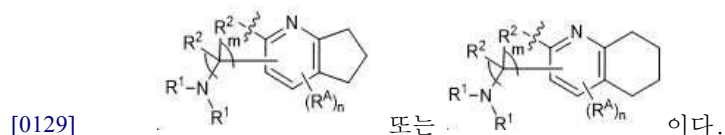


[0126] 소정의 구현예에서, 고리 A는 하나의 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 하나의 5원 내지 6원 헤테로시클릴 또는 C_{5-6} 카르보시클릴을 포함하는 9원 또는 10원 이환 융합된 고리 시스템이다.

[0127] 소정의 구현예에서, 고리 A는 하나의 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 하나의 C_{5-6} 카르보시클릴을 포함하는 9원 또는 10원 이환 융합된 고리 시스템이다.



[0128] 소정의 구현예에서, 는



- [0130] 소정의 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 옥소, 할로젠(예: -F, -Cl, -Br, 또는 -I), -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬(예: 메틸(C₁), 에틸(C₂), *n*-프로필(C₃), *i*-프로필(C₃), *n*-부틸(C₄), *i*-부틸(C₄), *s*-부틸(C₄), *t*-부틸(C₄), 펜틸(C₅), 또는 헥실(C₆)), C₁₋₆ 알콕시(예: 메톡시(C₁), 에톡시(C₂), *n*-프로폭시(C₃), *i*-프로폭시(C₃), *n*-부톡시(C₄), *i*-부톡시(C₄), *s*-부톡시(C₄), *t*-부톡시(C₄), 펜톡시(C₅), 또는 헥소옥시(C₆)), C₁₋₆ 알킬아미노(예: 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디-*n*-프로필아미노, 디-*i*-프로필아미노, 디-*n*-부틸아미노, 디-*i*-부틸아미노, 디-*s*-부틸아미노, 디-*t*-부틸아미노, 디펜틸아미노, 디헥실아미노, 메틸에틸아미노, 메틸-*n*-프로필아미노, 메틸-*i*-프로필아미노, 메틸-*n*-부틸아미노, 메틸-*i*-부틸아미노, 메틸-*s*-부틸아미노, 메틸-*t*-부틸아미노, 메틸펜틸아미노, 메틸헥실아미노, 에틸-*n*-프로필아미노, 에틸-*i*-프로필아미노, 에틸-*n*-부틸아미노, 에틸-*s*-부틸아미노, 에틸-*i*-부틸아미노, 에틸-*t*-부틸아미노, 에틸펜틸아미노, 에틸헥실아미노, 프로필-*n*-부틸아미노, 프로필-*i*-부틸아미노, 프로필-*s*-부틸아미노, 프로필-*t*-부틸아미노, 프로필펜틸아미노, 프로필헥실아미노, *n*-부틸펜틸아미노, *i*-부틸펜틸아미노, *s*-부틸펜틸아미노, *t*-부틸펜틸아미노, *n*-부틸헥실아미노, *i*-부틸헥실아미노, *s*-부틸헥실아미노, *t*-부틸헥실아미노, 또는 펜틸헥실아미노), C₂₋₆ 알케닐(예: 에틸닐(C₂), 1-프로페닐(C₃), 2-프로페닐(C₃), 1-부테닐(C₄), 2-부테닐(C₄), 부타디에닐(C₄), 펜테닐(C₅), 펜타디에닐(C₅), 또는 헥세닐(C₆)), C₂₋₆ 알키닐(예: 에틸닐(C₂), 1-프로피닐(C₃), 2-프로피닐(C₃), 1-부티닐(C₄), 2-부티닐(C₄), 펜티닐(C₅), 또는 헥시닐(C₆)), C₃₋₁₂ 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C₃), 시클로프로페닐(C₃), 시클로부틸(C₄), 시클로부테닐(C₄), 시클로펜틸(C₅), 시클로펜테닐(C₅), 시클로헥실(C₆), 시클로헥세닐(C₆), 시클로헥사디에닐(C₆), 시클로헵틸(C₇), 시클로헵테닐(C₇), 시클로헵타디에닐(C₇), 시클로헵타트리에닐(C₇), 시클로옥틸(C₈), 시클로옥테닐(C₈), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C₇), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C₈), 시클로노닐(C₉), 시클로노네닐(C₉), 시클로데실(C₁₀), 시클로데세닐(C₁₀), 옥타하이드로-1*H*-인테닐(C₉), 데카하이드로나프탈레닐(C₁₀), 또는 스피로[4.5]테카닐(C₁₀)), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1개 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C₆₋₁₀ 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1개 또는 2개의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴), -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂OR^b, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cS(=O)₂R^a, -NR^cS(=O)R^a, -NR^cS(=O)₂OR^b, -NR^cS(=O)₂NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -OS(=O)₂R^a, -OS(=O)₂OR^b, -OS(=O)₂NR^cR^d, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, 또는 -C(=O)NR^cR^d이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.
- [0131] 소정의 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₂ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆₋₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.
- [0132] 소정의 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C₆ 아릴, 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.
- [0133] 소정의 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.
- [0134] 소정의 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알

킬아미노, C₃₋₆ 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0135] 소정의 구현예에서, 각각의 R^A는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C₆ 아릴, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 -NR^cS(=O)R^a이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0136] 소정의 구현예에서, 각각의 R^A는 독립적으로 옥소, 할로젠, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알킬닐, C₃₋₆ 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C₆ 아릴, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 -NR^cS(=O)R^a이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알킬닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0137] 소정의 구현예에서, n은 허용되는 원자가에 따라 0 내지 10의 정수이다.

[0138] 소정의 구현예에서, n은 0이다. 소정의 구현예에서, n은 1이다. 소정의 구현예에서, n은 2이다. 소정의 구현예에서, n은 3이다. 소정의 구현예에서, n은 허용되는 원자가에 따라 4이다. 소정의 구현예에서, n은 허용되는 원자가에 따라 5이다. 소정의 구현예에서, n은 허용되는 원자가에 따라 6이다. 소정의 구현예에서, n은 허용되는 원자가에 따라 7이다. 소정의 구현예에서, n은 8이다. 소정의 구현예에서, n은 허용되는 원자가에 따라 9이다. 소정의 구현예에서, n은 허용되는 원자가에 따라 10이다.

[0139] 소정의 구현예에서, 2개의 인접한 R^A는 개재 원자와 함께 C₃₋₁₂ 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C₃), 시클로프로페닐(C₃), 시클로부틸(C₄), 시클로부테닐(C₄), 시클로펜틸(C₅), 시클로펜테닐(C₅), 시클로헥실(C₆), 시클로헥세닐(C₆), 시클로헥사디에닐(C₆), 시클로헵틸(C₇), 시클로헵테닐(C₇), 시클로헵타디에닐(C₇), 시클로헵타트리에닐(C₇), 시클로옥틸(C₈), 시클로옥테닐(C₈), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C₇), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C₈), 시클로노닐(C₉), 시클로노네닐(C₉), 시클로데실(C₁₀), 시클로데세닐(C₁₀), 옥타하이드로-1H -인테닐(C₉), 데카하이드로나프탈레닐(C₁₀), 또는 스피로[4.5]데카닐(C₁₀)), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1개 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴)을 형성하되, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0140] 소정의 구현예에서, 각각의 R^B는 독립적으로 할로젠(예: -F, -Cl, -Br, 또는 -I), -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬(예: 메틸(C₁), 에틸(C₂), *n*-프로필(C₃), *i*-프로필(C₃), *n*-부틸(C₄), *i*-부틸(C₄), *s*-부틸(C₄), *t*-부틸(C₄), 펜틸(C₅), 또는 헥실(C₆)), C₁₋₆ 알콕시(예: 메톡시(C₁), 에톡시(C₂), *n*-프로폭시(C₃), *i*-프로폭시(C₃), *n*-부톡시(C₄), *i*-부톡시(C₄), *s*-부톡시(C₄), *t*-부톡시(C₄), 펜톡시(C₅), 또는 헥스옥시(C₆)), C₁₋₆ 알킬아미노(예: 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디-*n*-프로필아미노, 디-*i*-프로필아미노, 디-*n*-부틸아미노, 디-*i*-부틸아미노, 디-*s*-부틸아미노, 디-*t*-부틸아미노, 디펜틸아미노, 디헥실아미노, 메틸에틸아미노, 메틸-*n*-프로필아미노, 메틸-*i*-프로필아미노, 메틸-*n*-부틸아미노, 메틸-*i*-부틸아미노, 메틸-*s*-부틸아미노, 메틸-*t*-부틸아미노, 메틸펜틸아미노, 메틸헥실아미노, 에틸-*n*-프로필아미노, 에틸-*i*-프로필아미노, 에틸-*n*-부틸아미노, 에틸-*s*-부틸아미노, 에틸-*i*-부틸아미노, 에틸-*t*-부틸아미노, 에틸펜틸아미노, 에틸헥실아미노, 프로필-*n*-부틸아미노, 프로필-*i*-부틸아미노, 프로필-*s*-부틸아미노, 프로필-*t*-부틸아미노, 프로필펜틸아미노, 프로필헥실아미노, *n*-부틸펜틸아미노, *i*-부틸펜틸아미노, *s*-부틸펜틸아미노, *t*-부틸펜틸아미노, *n*-부틸헥실아미노, *i*-부틸헥실아미노, *s*-부틸헥실아미노, *t*-부틸헥실아미노, 또는 펜틸헥실아미노), C₂₋₆ 알케닐(예: 에테닐(C₂), 1-프로페닐(C₃), 2-프로페닐(C₃), 1-부테닐(C₄), 2-부테닐(C₄), 부타디에닐(C₄), 펜테닐(C₅), 펜타디에닐(C₅), 또는 헥세닐(C₆)), C₂₋₆ 알킬닐(예: 에티닐(C₂), 1-프로피닐(C₃), 2-프로피닐(C₃), 1-부티닐(C₄), 2-부티닐(C₄), 펜티닐(C₅), 또는 헥시닐(C₆)), C₃₋₁₂ 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C₃), 시클로프로페닐(C₃), 시클로부틸(C₄), 시클로부테닐(C₄), 시클로펜틸(C₅), 시클로

펜테닐(C₅), 시클로헥실(C₆), 시클로헥세닐(C₆), 시클로헥사디에닐(C₆), 시클로헵틸(C₇), 시클로헵테닐(C₇), 시클로헵타디에닐(C₇), 시클로헵타트리에닐(C₇), 시클로옥틸(C₈), 시클로옥테닐(C₈), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C₇), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C₈), 시클로노닐(C₉), 시클로노네닐(C₉), 시클로데실(C₁₀), 시클로데세닐(C₁₀), 옥타하이드로-1*H*-인테닐(C₉), 데카하이드로나프탈레닐(C₁₀), 또는 스피로[4.5]데카닐(C₁₀)), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1개 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C₆₋₁₀ 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1개 또는 2개의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴), -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂OR^b, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cS(=O)₂R^a, -NR^cS(=O)R^a, -NR^cS(=O)₂OR^b, -NR^cS(=O)₂NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -OS(=O)₂R^a, -OS(=O)₂OR^b, -OS(=O)₂NR^cR^d, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, 또는 -C(=O)NR^cR^d이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0141] 소정의 구현예에서, 각각의 R^B는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₂ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆₋₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0142] 소정의 구현예에서, 각각의 R^B는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C₆ 아릴, 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0143] 소정의 구현예에서, 각각의 R^B는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0144] 소정의 구현예에서, 각각의 R^B는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0145] 소정의 구현예에서, 각각의 R^B는 독립적으로 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알콕시이다.

[0146] 소정의 구현예에서, p는 0 내지 3의 정수이다.

[0147] 소정의 구현예에서, p는 0이다. 소정의 구현예에서, p는 1이다. 소정의 구현예에서, p는 2이다. 소정의 구현예에서, p는 3이다.

[0148] 소정의 구현예에서, U는 -C(R⁴)₂- 또는 -C(=O)-이다.

[0149] 소정의 구현예에서, 각각의 R⁴는 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시(예: 메톡시(C₁), 에톡시(C₂), *n*-프로폭시(C₃), *i*-프로폭시(C₃), *n*-부톡시(C₄), *i*-부톡시(C₄), *s*-부톡시(C₄), *t*-부톡시(C₄), 펜톡시(C₅), 또는 헥소옥시(C₆)), C₁₋₆ 알킬아미노(예: 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디-*n*-프로필아미노, 디-*i*-프로필아미노, 디-*n*-부틸아미노, 디-*i*-부틸아미노, 디-*s*-부틸아미노, 디-*t*-부틸아미노, 디펜틸아미노, 디헥실아미노, 메틸에틸아미노, 메틸-*n*-프로필아미노, 메틸-*i*-프로필아미노, 메틸-*n*-부틸아미노, 메틸-*i*-부틸아미노

노, 메틸-*s*-부틸아미노, 메틸-*t*-부틸아미노, 메틸펜틸아미노, 메틸헥실아미노, 에틸-*n*-프로필아미노, 에틸-*i*-프로필아미노, 에틸-*n*-부틸아미노, 에틸-*s*-부틸아미노, 에틸-*i*-부틸아미노, 에틸-*t*-부틸아미노, 에틸펜틸아미노, 에틸헥실아미노, 프로필-*n*-부틸아미노, 프로필-*i*-부틸아미노, 프로필-*s*-부틸아미노, 프로필-*t*-부틸아미노, 프로필펜틸아미노, 프로필헥실아미노, *n*-부틸펜틸아미노, *i*-부틸펜틸아미노, *s*-부틸펜틸아미노, *t*-부틸펜틸아미노, *n*-부틸헥실아미노, *i*-부틸헥실아미노, *s*-부틸헥실아미노, *t*-부틸헥실아미노, 또는 펜틸헥실아미노), C₃₋₆ 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C₃), 시클로프로페닐(C₃), 시클로부틸(C₄), 시클로부테닐(C₄), 시클로펜틸(C₅), 시클로펜테닐(C₅), 시클로헥실(C₆), 시클로헥세닐(C₆), 또는 시클로헥사디에닐(C₆)), 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴(예: 하나의 3원 내지 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴)이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0150] 소정의 구현예에서, 각각의 R⁴는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이다. 소정의 구현예에서, 각각의 R⁴는 수소이다.

[0151] 소정의 구현예에서, 2개의 R⁴는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C₃₋₆ 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C₃), 시클로프로페닐(C₃), 시클로부틸(C₄), 시클로부테닐(C₄), 시클로펜틸(C₅), 시클로펜테닐(C₅), 시클로헥실(C₆), 시클로헥세닐(C₆), 또는 시클로헥사디에닐(C₆)) 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴(예: 하나의 3원 내지 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴)을 형성하되, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0152] 소정의 구현예에서, 각각의 R^D는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬(예: 메틸(C₁), 에틸(C₂), *n*-프로필(C₃), *i*-프로필(C₃), *n*-부틸(C₄), *i*-부틸(C₄), *s*-부틸(C₄), *t*-부틸(C₄), 펜틸(C₅), 또는 헥실(C₆)), C₁₋₆ 알콕시(예: 메톡시(C₁), 에톡시(C₂), *n*-프로폭시(C₃), *i*-프로폭시(C₃), *n*-부톡시(C₄), *i*-부톡시(C₄), *s*-부톡시(C₄), *t*-부톡시(C₄), 펜톡시(C₅), 또는 헥소옥시(C₆)), C₁₋₆ 알킬아미노(예: 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디-*n*-프로필아미노, 디-*i*-프로필아미노, 디-*n*-부틸아미노, 디-*i*-부틸아미노, 디-*s*-부틸아미노, 디-*t*-부틸아미노, 디펜틸아미노, 디헥실아미노, 메틸에틸아미노, 메틸-*n*-프로필아미노, 메틸-*i*-프로필아미노, 메틸-*n*-부틸아미노, 메틸-*i*-부틸아미노, 메틸-*s*-부틸아미노, 메틸-*t*-부틸아미노, 메틸펜틸아미노, 메틸헥실아미노, 에틸-*n*-프로필아미노, 에틸-*i*-프로필아미노, 에틸-*n*-부틸아미노, 에틸-*s*-부틸아미노, 에틸-*i*-부틸아미노, 에틸-*t*-부틸아미노, 에틸펜틸아미노, 에틸헥실아미노, 프로필-*n*-부틸아미노, 프로필-*i*-부틸아미노, 프로필-*s*-부틸아미노, 프로필-*t*-부틸아미노, 프로필펜틸아미노, 프로필헥실아미노, *n*-부틸펜틸아미노, *i*-부틸펜틸아미노, *s*-부틸펜틸아미노, *t*-부틸펜틸아미노, *n*-부틸헥실아미노, *i*-부틸헥실아미노, *s*-부틸헥실아미노, *t*-부틸헥실아미노, 또는 펜틸헥실아미노), C₂₋₆ 알케닐(예: 에테닐(C₂), 1-프로페닐(C₃), 2-프로페닐(C₃), 1-부테닐(C₄), 2-부테닐(C₄), 부타디에닐(C₄), 펜테닐(C₅), 펜타디에닐(C₅), 또는 헥세닐(C₆)), C₂₋₆ 알키닐(예: 에티닐(C₂), 1-프로피닐(C₃), 2-프로피닐(C₃), 1-부티닐(C₄), 2-부티닐(C₄), 펜티닐(C₅), 또는 헥시닐(C₆)), C₃₋₁₂ 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C₃), 시클로프로페닐(C₃), 시클로부틸(C₄), 시클로부테닐(C₄), 시클로펜틸(C₅), 시클로펜테닐(C₅), 시클로헥실(C₆), 시클로헥세닐(C₆), 시클로헥사디에닐(C₆), 시클로헵틸(C₇), 시클로헵테닐(C₇), 시클로헵타디에닐(C₇), 시클로헵타트리에닐(C₇), 시클로옥틸(C₈), 시클로옥테닐(C₈), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C₇), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C₈), 시클로노닐(C₉), 시클로노네닐(C₉), 시클로데실(C₁₀), 시클로데세닐(C₁₀), 옥타하이드로-1*H*-인덴닐(C₉), 데카하이드로나프탈레닐(C₁₀), 또는 스피로[4.5]데카닐(C₁₀)), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1개 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C₆₋₁₀ 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1개 또는 2개의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0153] 소정의 구현예에서, 각각의 R^D는 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C₆ 아릴, 5원 내지 6원 헤테

로아릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환된다.

[0154] 소정의 구현예에서, 각각의 R^D 는 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환된다.

[0155] 소정의 구현예에서, 각각의 R^D 는 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환된다.

[0156] 소정의 구현예에서, d는 0 내지 4로부터 선택된 정수이다.

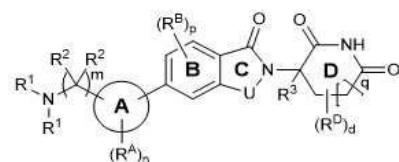
[0157] 소정의 구현예에서, d는 0이다. 소정의 구현예에서, d는 1이다. 소정의 구현예에서, d는 2이다. 소정의 구현예에서, d는 3이다. 소정의 구현예에서, d는 4이다.

[0158] 소정의 구현예에서, R^3 은 수소, 중수소, C₁₋₆ 할로알킬(예: -F, -Cl, 및 -Br로부터 선택된 1~8개의 할로젠 원자를 포함하는 C₁₋₆ 알킬), 또는 C₁₋₆ 알킬(예: 메틸(C₁), 에틸(C₂), *n*-프로필(C₃), *i*-프로필(C₃), *n*-부틸(C₄), *i*-부틸(C₄), *s*-부틸(C₄), *t*-부틸(C₄), 펜틸(C₅), 또는 헥실(C₆))이다.

[0159] 소정의 구현예에서, R^3 은 수소이다.

[0160] 소정의 구현예에서, q는 0 내지 2의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 0이다. 소정의 구현예에서, q는 1이다. 소정의 구현예에서, q는 2이다.

[0161] 소정의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-2의 화합물



(II-2),

[0162] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이며, 식 중:

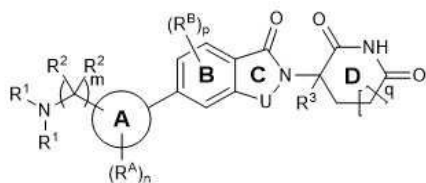
[0164] 2개의 R^1 은 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 하나 이상의 R^1 로 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0165] 각각의 R^{1b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C₃₋₁₂ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂OR^b, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cS(=O)₂R^a, -NR^cS(=O)₂OR^b, -NR^cS(=O)₂NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -OS(=O)₂R^a, -OS(=O)₂OR^b, -OS(=O)₂NR^cR^d, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, 또는 -C(=O)NR^cR^d이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되거나;

[0166] 2개의 인접한 R^{1b} 는 개재된 원자와 함께 C₆ 아릴 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴을 형성하되, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되며;

[0167] 각각의 R^2 는 수소이고;

- [0168] m은 1이고;
- [0169] 고리 A는 9원 또는 10원 이환 융합된 헤테로아릴이거나, 하나의 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 하나의 C₅₋₆ 카르보시클릴을 포함하는 9원 또는 10원 이환 융합된 고리 시스템이고;
- [0170] 각각의 R^A는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C₃₋₁₂ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂OR^b, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cS(=O)₂R^a, -NR^cS(=O)R^a, -NR^cS(=O)₂OR^b, -NR^cS(=O)₂NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -OS(=O)₂R^a, -OS(=O)₂OR^b, -OS(=O)₂NR^cR^d, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, 또는 -C(=O)NR^cR^d이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;
- [0171] n는 0 내지 2의 정수이고;
- [0172] 각각의 R^B는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C₃₋₁₂ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂OR^b, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cS(=O)₂R^a, -NR^cS(=O)R^a, -NR^cS(=O)₂OR^b, -NR^cS(=O)₂NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -OS(=O)₂R^a, -OS(=O)₂OR^b, -OS(=O)₂NR^cR^d, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, 또는 -C(=O)NR^cR^d이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;
- [0173] p는 0 내지 3의 정수이고;
- [0174] U는 -CH₂-이고;
- [0175] 각각의 R^D는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환되고;
- [0176] d는 0 내지 4로부터 선택된 정수이고;
- [0177] R³은 수소, 중수소, C₁₋₆ 할로알킬, 또는 C₁₋₆ 알킬이고;
- [0178] q는 1이다.
- [0179] 소정의 구현예에서, 화합물은 화학식 I의 화합물



(I),

- [0180] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이며, 식 중:
- [0182] 각각의 R¹은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₁₄ 아릴, 5원 내지 14원 헤테로아릴, C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 3원 내지 10원 헤테로시클릴, -(C₁₋₆ 알킬)-(C₆₋₁₄ 아릴), -(C₁₋₆ 알킬)-(C₃₋₁₀ 카르보시클릴), -(C₁₋₆ 알킬)-(3원 내지 10원 헤테로시클릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또

는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{1a} 로 임의로 치환되거나;

[0183] 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-14} 아릴, 5원 내지 14원 헤테로아릴, C_{3-10} 카르보시클릴, 3원 내지 10원 헤테로시클릴, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되거나;

[0184] 2개의 R^1 이 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하되, 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^{1b} 로 임의로 치환되고;

[0185] 각각의 R^{1b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-14} 아릴, 5원 내지 14원 헤테로아릴, C_{3-10} 카르보시클릴, 3원 내지 10원 헤테로시클릴, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되고;

[0186] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-14} 아릴, 5원 내지 14원 헤테로아릴, C_{3-10} 카르보시클릴, 3원 내지 10원 헤테로시클릴, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되거나;

[0187] 2개의 R^2 가 함께 옥소를 형성하거나;

[0188] 2개의 R^2 가 개재된 탄소 원자(들)와 함께 C_{3-10} 카르보시클릴 또는 3원 내지 10원 헤테로시클릴을 형성하되, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되고;

[0189] m 은 1 내지 5의 정수이고;

[0190] 고리 A는 9원 또는 10원 이환 헤테로아릴이고;

[0191] 각각의 R^A 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-14} 아릴, 5원 내지 14원 헤테로아릴, C_{3-10} 카르보시클릴, 3원 내지 10원 헤테로시클릴, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐,

카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되고;

[0192] n은 허용되는 원자가에 따라 0 내지 10의 정수이고;

[0193] 각각의 R^b 는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₁₄ 아릴, 5원 내지 14원 헤테로아릴, C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 3원 내지 10원 헤테로시클릴, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂OR^b, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cS(=O)₂R^a, -NR^cS(=O)R^a, -NR^cS(=O)₂OR^b, -NR^cS(=O)₂NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -OS(=O)₂R^a, -OS(=O)₂OR^b, -OS(=O)₂NR^cR^d, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, 또는 -C(=O)NR^cR^d이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환되고;

[0194] p는 0 내지 3의 정수이고;

[0195] U는 -CH₂- 또는 -C(=O)-이고;

[0196] R³은 수소, 중수소, C₁₋₆ 할로알킬, 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

[0197] q는 0 내지 2의 정수이고;

[0198] 여기서:

[0199] 각각의 R^u 는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 3원 내지 10원 헤테로시클릴, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂OR^b, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cS(=O)₂R^a, -NR^cS(=O)R^a, -NR^cS(=O)₂OR^b, -NR^cS(=O)₂NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -OS(=O)₂R^a, -OS(=O)₂OR^b, -OS(=O)₂NR^cR^d, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, 또는 -C(=O)NR^cR^d이고; 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0200] 2개의 R^u 가 하나 이상의 개재 원자와 함께 C₆₋₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 또는 3원 내지 10원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0201] 각각의 R^a 는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 카보시클릴, 3원 내지 10원 헤테로시클릴, C₆₋₁₀ 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

[0202] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 카보시클릴, 3원 내지 10원 헤테로시클릴, C₆₋₁₀ 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

[0203] 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 3원 내지 10원 헤테로시클릴, C₆₋₁₀ 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이거나;

[0204] R^c 및 R^d 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3원 내지 10원 헤테로시클릴을 형성하고,

[0205] 여기서 R^a , R^b , R^c , 및 R^d 각각은 독립적으로 및 하나 이상의 R^z 로 임의로 치환되고;

[0206] 각각의 R^z 는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 카르

보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고,

[0207]

단,

[0208]

고리 A가 10원 이환 헤테로아릴인 경우, 고리 A는 이소퀴놀리닐이 아니다.

[0209]

소정의 구현예에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-(C_{1-6}$ 알킬)-(C_{6-10} 아릴), $-(C_{1-6}$ 알킬)-(5원 내지 10원 헤테로아릴), $-(C_{1-6}$ 알킬)-(C_{3-6} 카르보시클릴), 또는 $-(C_{1-6}$ 알킬)-(3원 내지 6원 헤테로시클릴)이고, 여기서 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^{1a} 로 임의로 치환된다.

[0210]

소정의 구현예에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, $-(C_{1-6}$ 알킬)-(C_{6-14} 아릴), 또는 $-(C_{1-6}$ 알킬)-(5원 내지 14원 헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{1a} 로 임의로 치환된다.

[0211]

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

[0212]

소정의 구현예에서, 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 5원 내지 14원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환된다.

[0213]

소정의 구현예에서, 2개의 R^1 은 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 5원 또는 6원 헤테로시클릴을 형성하되, 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^{1b} 로 임의로 치환된다.

[0214]

소정의 구현예에서, 각각의 R^{1b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 또는 $-S(=O)_2R^a$ 이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환된다.

[0215]

소정의 구현예에서, 각각의 R^{1b} 는 독립적으로 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 $-S(=O)_2R^a$ 이고, 여기서 알킬 또는 아릴은 하나 이상의 R^u 로 임의로 치환된다.

[0216]

소정의 구현예에서, 각각의 R^2 는 수소이다.

[0217]

소정의 구현예에서, 2개의 R^2 는 함께 옥소를 형성한다.

[0218]

소정의 구현예에서, 2개의 R^2 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-10} 카르보시클릴 또는 3원 내지 10원 헤테로시클릴을 형성한다.

[0219]

소정의 구현예에서, m 은 1이다. 소정의 구현예에서, m 은 2이다. 소정의 구현예에서, m 은 3이다. 소정의 구현예에서, m 은 4이다. 소정의 구현예에서, m 은 5이다.

[0220]

소정의 구현예에서, 고리 A는 1 내지 4개의 질소 원자를 포함하고, 임의로 0 내지 2개의 황 원자 또는 0 내지 2개의 산소 원자를 포함하는 9원 이환 헤테로아릴이다.

[0221]

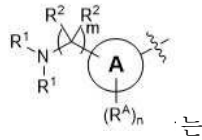
소정의 구현예에서, 고리 A는 이미다조[1,5-a]피리디닌, 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 인돌릴, 벤조[d]이미다졸릴, 인다졸릴, 벤조[d]이소사졸릴, 벤조[d]옥사졸릴, 벤조[d]이소티아졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 벤조[b]티오펜일, 또는 벤조푸라닐이다.

[0222]

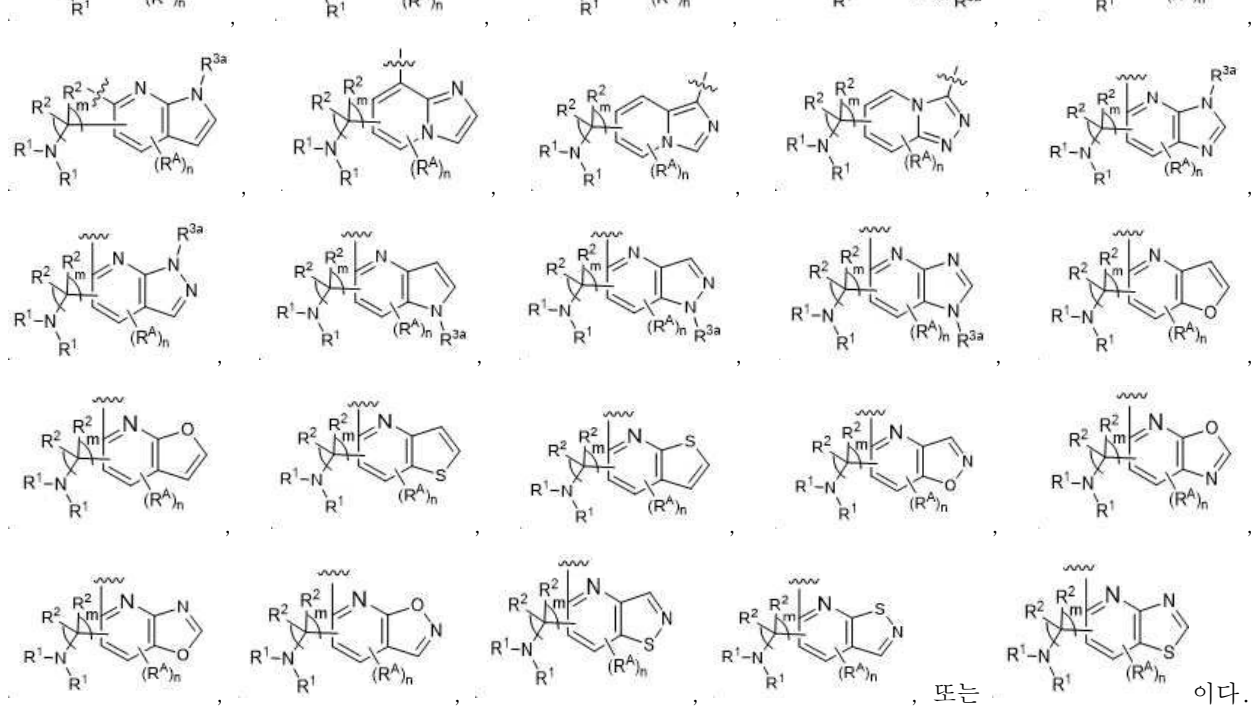
소정의 구현예에서, 고리 A는 1-3개의 질소 원자를 포함하는 9원 이환 헤테로아릴이다.

[0223]

소정의 구현예에서,

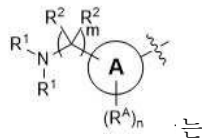


[0224]



[0225]

소정의 구현예에서,



[0226]

소정의 구현예에서, 고리 A는 1 내지 3개의 질소 원자를 포함하고, 임의로 0 내지 2개의 황 원자 또는 0 내지 2개의 산소 원자를 포함하는 10원 이환 헤테로아릴이다.

[0227]

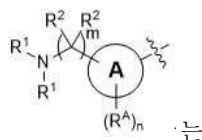
소정의 구현예에서, 고리 A는 1 내지 3개의 질소 원자를 포함하고, 임의로 0 내지 2개의 황 원자 또는 0 내지 2개의 산소 원자를 포함하는 10원 이환 헤테로아릴이다.

[0228]

소정의 구현예에서, 고리 A는 1-3개의 질소 원자를 포함하는 10원 이환 헤테로아릴이다.

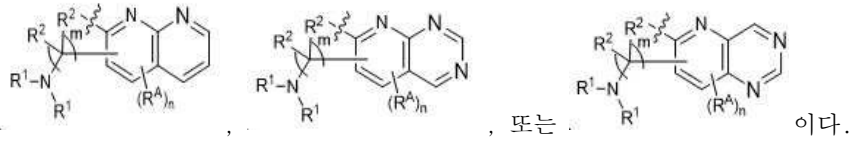
[0229]

소정의 구현예에서,



[0230]



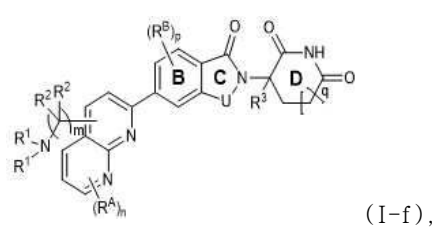
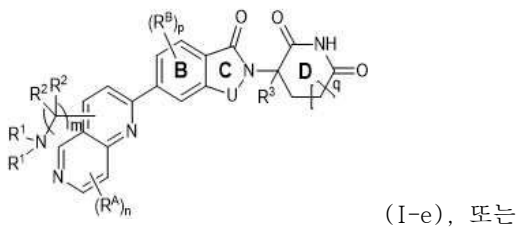
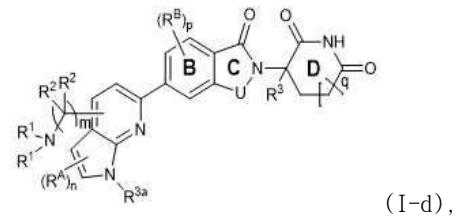
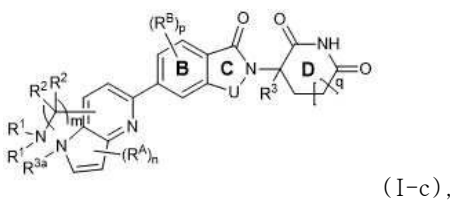
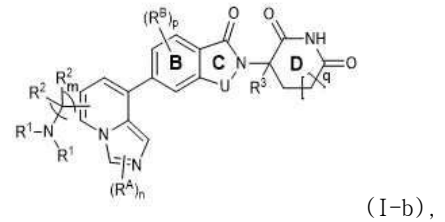
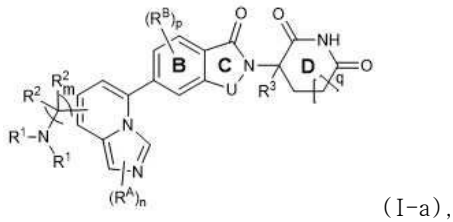


[0231] 소정의 구현예에서, 고리 A는 5원 내지 6원 헤테로시클릴 또는 C₅₋₆ 카르보시클릴과 융합된 6원 헤테로아릴이다.

[0232] 소정의 구현예에서,

[0233] 또는 이다.

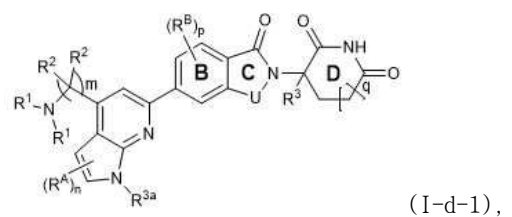
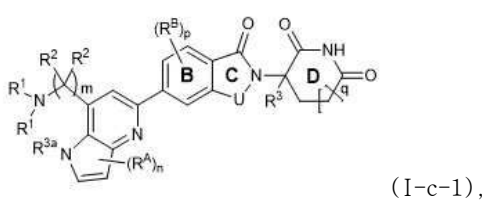
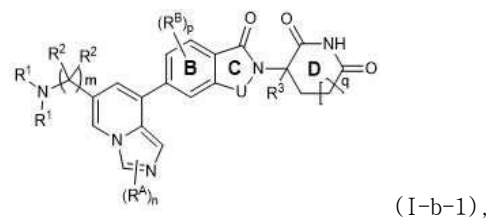
[0234] 소정의 구현예에서, 화합물은 화학식 I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, 또는 I-f의 화합물

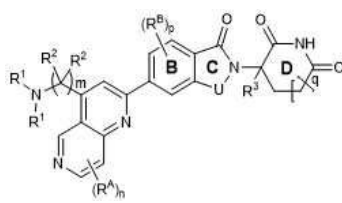


[0235] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이다.

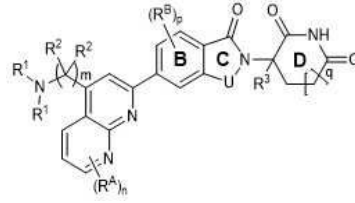
[0236] 소정의 구현예에서, 화합물은 화학식 I-a-1, I-b-1, I-c-1, I-d-1, I-e-1, 또는 I-f-1의 화합물

[0237] (I-a-1),





(I-e-1), 또는



(I-f-1),

[0238] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체이다.

[0239] 소정의 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^U 로 임의로 치환된다.

[0240] 소정의 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬이고, 여기서 알킬은 하나 이상의 R^U 로 임의로 치환된다.

[0241] 소정의 구현예에서, n은 허용되는 원자가에 따라 0 내지 8의 정수이다. 소정의 구현예에서, n은 허용되는 원자가에 따라 0 내지 6의 정수이다. 소정의 구현예에서, n은 허용되는 원자가에 따라 0 내지 5의 정수이다. 소정의 구현예에서, n은 허용되는 원자가에 따라 0 내지 4의 정수이다. 소정의 구현예에서, n은 허용되는 원자가에 따라 0 또는 1의 정수이다. 소정의 구현예에서, n은 0이다. 소정의 구현예에서, n은 1이다. 소정의 구현예에서, n은 2이다. 소정의 구현예에서, n은 3이다. 소정의 구현예에서, n은 4이다. 소정의 구현예에서, n은 5이다. 소정의 구현예에서, n은 6이다. 소정의 구현예에서, n은 7이다. 소정의 구현예에서, n은 8이다. 소정의 구현예에서, n은 9이다. 소정의 구현예에서, n은 10이다.

[0242] 소정의 구현예에서, 각각의 R^B 는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^U 로 임의로 치환된다.

[0243] 소정의 구현예에서, 각각의 R^B 는 독립적으로 할로젠 또는 C₁₋₆ 알콕시이고, 여기서 알콕시는 하나 이상의 R^U 로 임의로 치환된다.

[0244] 소정의 구현예에서, p는 0 또는 1이다. 소정의 구현예에서, p는 0이다. 소정의 구현예에서, p는 1이다.

[0245] 소정의 구현예에서, U는 -CH₂-이다. 소정의 구현예에서, U는 -C(=O)-이다.

[0246] 소정의 구현예에서, R^3 은 수소, 중수소, 할로젠, C₁₋₆ 할로알킬, 또는 C₁₋₆ 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^3 은 수소, 중수소, 또는 C₁₋₆ 알킬이다. 소정의 구현예에서, R^3 은 수소이다. 소정의 구현예에서, R^3 은 중수소이다. 소정의 구현예에서, R^3 은 C₁₋₆ 알킬이다.

[0247] 소정의 구현예에서, q는 0이다. 소정의 구현예에서, q는 1이다. 소정의 구현예에서, q는 2이다.

[0248] 소정의 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬(예: 메틸(C₁), 에틸(C₂), *n*-프로필(C₃), *i*-프로필(C₃), *n*-부틸(C₄), *i*-부틸(C₄), *s*-부틸(C₄), *t*-부틸(C₄), 펜틸(C₅), 또는 헥실(C₆)), C₂₋₆ 알케닐(예: 에틸렌(C₂), 1-프로페닐(C₃), 2-프로페닐(C₃), 1-부테닐(C₄), 2-부테닐(C₄), 부타디에닐(C₄), 펜테닐(C₅), 펜타디에닐(C₅), 또는 헥세닐(C₆)), C₂₋₆ 알키닐(예: 에티닐(C₂), 1-프로피닐(C₃), 2-프로피닐(C₃), 1-부티닐(C₄), 2-부티닐(C₄), 펜티닐(C₅), 또는 헥시닐(C₆)), C₃₋₁₂ 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C₃), 시클로프로페닐(C₃), 시클로부틸(C₄), 시클로부테닐(C₄), 시클로펜틸(C₅), 시클로펜테닐(C₅), 시클로헥실(C₆), 시클로헥세닐(C₆), 시클로헥사디에닐(C₆), 시클로헵틸(C₇), 시클로헵테닐(C₇), 시클로헵타디에닐(C₇), 시클로헵타트리에닐(C₇), 시클로옥틸(C₈), 시클로옥테닐(C₈), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C₇), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C₈), 시클로노닐(C₉), 시클로노네닐(C₉), 시클로

데실(C₁₀), 시클로데세닐(C₁₀), 옥타하이드로-1*H*-인덴닐(C₉), 데카하이드로나프탈레닐(C₁₀), 또는 스피로[4.5]테카닐(C₁₀)), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C₆₋₁₀ 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1 또는 2개의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0249] 소정의 구현예에서, 각각의 R^a는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C₆ 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0250] 소정의 구현예에서, 각각의 R^a는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이다.

[0251] 소정의 구현예에서, 각각의 R^a는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0252] 소정의 구현예에서, 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬(예: 메틸(C₁), 에틸(C₂), *n*-프로필(C₃), *i*-프로필(C₃), *n*-부틸(C₄), *i*-부틸(C₄), *s*-부틸(C₄), *t*-부틸(C₄), 펜틸(C₅), 또는 헥실(C₆)), C₂₋₆ 알케닐(예: 에테닐(C₂), 1-프로페닐(C₃), 2-프로페닐(C₃), 1-부테닐(C₄), 2-부테닐(C₄), 부타디에닐(C₄), 펜테닐(C₅), 펜타디에닐(C₅), 또는 헥세닐(C₆)), C₂₋₆ 알키닐(예: 에티닐(C₂), 1-프로피닐(C₃), 2-프로피닐(C₃), 1-부티닐(C₄), 2-부티닐(C₄), 펜티닐(C₅), 또는 헥시닐(C₆)), C₃₋₁₂ 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C₃), 시클로프로페닐(C₃), 시클로부틸(C₄), 시클로부테닐(C₄), 시클로펜틸(C₅), 시클로펜테닐(C₅), 시클로헥실(C₆), 시클로헥세닐(C₆), 시클로헥사디에닐(C₆), 시클로헵틸(C₇), 시클로헵테닐(C₇), 시클로헵타디에닐(C₇), 시클로헵타트리에닐(C₇), 시클로옥틸(C₈), 시클로옥테닐(C₈), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C₇), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C₈), 시클로노닐(C₉), 시클로노네닐(C₉), 시클로데실(C₁₀), 시클로데세닐(C₁₀), 옥타하이드로-1*H*-인덴닐(C₉), 데카하이드로나프탈레닐(C₁₀), 또는 스피로[4.5]테카닐(C₁₀)), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C₆₋₁₀ 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1 또는 2개의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0253] 소정의 구현예에서, 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C₆ 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0254] 소정의 구현예에서, 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이다.

[0255] 소정의 구현예에서, 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 또는 C₂₋₆ 알키닐이고, 여기서 알킬, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0256] 소정의 구현예에서, 각각의 R^c 및 각각의 R^d는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬(예: 메틸(C₁), 에틸(C₂), *n*-프로필(C₃), *i*-프로필(C₃), *n*-부틸(C₄), *i*-부틸(C₄), *s*-부틸(C₄), *t*-부틸(C₄), 펜틸(C₅), 또는 헥실(C₆)), C₂₋₆ 알케닐(예: 에테닐(C₂), 1-프로페닐(C₃), 2-프로페닐(C₃), 1-부테닐(C₄), 2-부테닐(C₄), 부타디에닐(C₄), 펜테닐(C₅), 펜타디에닐(C₅), 또는 헥세닐(C₆)), C₂₋₆ 알키닐(예: 에티닐(C₂), 1-프로피닐(C₃), 2-프로피닐(C₃), 1-부티닐(C₄),

2-부티닐(C₄), 펜티닐(C₅), 또는 헥시닐(C₆)), C₃₋₁₂ 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C₃), 시클로프로페닐(C₃), 시클로부틸(C₄), 시클로부테닐(C₄), 시클로펜틸(C₅), 시클로펜테닐(C₅), 시클로헥실(C₆), 시클로헥세닐(C₆), 시클로헥사디에닐(C₆), 시클로헵틸(C₇), 시클로헵테닐(C₇), 시클로헵타디에닐(C₇), 시클로헵타트리에닐(C₇), 시클로옥틸(C₈), 시클로옥테닐(C₈), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C₇), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C₈), 시클로노닐(C₉), 시클로노네닐(C₉), 시클로데실(C₁₀), 시클로데세닐(C₁₀), 옥타하이드로-1*H*-인테닐(C₉), 데카하이드로나프탈레닐(C₁₀), 또는 스피로[4.5]데카닐(C₁₀)), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C₆₋₁₀ 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1 또는 2개의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0257] 소정의 구현예에서, 각각의 R^c 및 각각의 R^d는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0258] 소정의 구현예에서, R^c 및 R^d는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴)을 형성하되, 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^u로 임의로 치환된다.

[0259] 소정의 구현예에서, R^a, R^b, R^c, 및 R^d는 독립적으로 및 임의로 하나 이상의 R^z로 치환된다.

[0260] 소정의 구현예에서, R^z는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C₆ 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0261] 소정의 구현예에서, 각각의 R^u는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, C₁₋₆ 알킬(예: 메틸(C₁), 에틸(C₂), *n*-프로필(C₃), *i*-프로필(C₃), *n*-부틸(C₄), *i*-부틸(C₄), *s*-부틸(C₄), *t*-부틸(C₄), 펜틸(C₅), 또는 헥실(C₆)), C₁₋₆ 알콕시(예: 메톡시(C₁), 에톡시(C₂), 프로폭시(C₃), *i*-프로폭시(C₃), *n*-부톡시(C₄), *i*-부톡시(C₄), *s*-부톡시(C₄), *t*-부톡시(C₄), 펜톡시(C₅), 또는 헥소옥시(C₆)), C₁₋₆ 알킬아미노(예: 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디-*n*-프로필아미노, 디-*i*-프로필아미노, 디-*n*-부틸아미노, 디-*i*-부틸아미노, 디-*s*-부틸아미노, 디-*t*-부틸아미노, 디펜틸아미노, 디헥실아미노, 메틸에틸아미노, 메틸-*n*-프로필아미노, 메틸-*i*-프로필아미노, 메틸-*n*-부틸아미노, 메틸-*i*-부틸아미노, 메틸-*s*-부틸아미노, 메틸-*t*-부틸아미노, 메틸펜틸아미노, 메틸헥실아미노, 에틸-*n*-프로필아미노, 에틸-*i*-프로필아미노, 에틸-*n*-부틸아미노, 에틸-*s*-부틸아미노, 에틸-*i*-부틸아미노, 에틸-*t*-부틸아미노, 에틸펜틸아미노, 에틸헥실아미노, 프로필-*n*-부틸아미노, 프로필-*i*-부틸아미노, 프로필-*s*-부틸아미노, 프로필-*t*-부틸아미노, 프로필펜틸아미노, 프로필헥실아미노, *n*-부틸펜틸아미노, *i*-부틸펜틸아미노, *s*-부틸펜틸아미노, *t*-부틸펜틸아미노, *n*-부틸헥실아미노, *i*-부틸헥실아미노, *s*-부틸헥실아미노, *t*-부틸헥실아미노, 또는 펜틸헥실아미노), C₂₋₆ 알케닐(예: 에테닐(C₂), 1-프로페닐(C₃), 2-프로페닐(C₃), 1-부테닐(C₄), 2-부테닐(C₄), 부타디에닐(C₄), 펜테닐(C₅), 펜타디에닐(C₅), 또는 헥세닐(C₆)), C₂₋₆ 알키닐(예: 에티닐(C₂), 1-프로피닐(C₃), 2-프로피닐(C₃), 1-부티닐(C₄), 2-부티닐(C₄), 펜티닐(C₅), 또는 헥시닐(C₆)), C₃₋₁₂ 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C₃), 시클로프로페닐(C₃), 시클로부틸(C₄), 시클로부테닐(C₄), 시클로펜틸(C₅), 시클로펜테닐(C₅), 시클로헥실(C₆), 시클로헥세닐(C₆), 시클로헥사디에닐(C₆), 시클로헵틸(C₇), 시클로헵테닐(C₇), 시클로헵타디에닐(C₇), 시클로헵타트리에닐(C₇), 시클로옥틸(C₈), 시클로옥테닐(C₈), 바이시클로[2.2.1]헵타닐(C₇), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C₈), 시클로노닐(C₉), 시클로노네닐(C₉), 시클로데실(C₁₀), 시클로데세닐(C₁₀), 옥타하이드로-1*H*-인테닐(C₉), 데카하이드로나프탈레닐(C₁₀), 또는 스피로[4.5]데카닐(C₁₀)), 3원 내지 12원 헤테로시클릴(예: 1 개 또는 2개의 3원 내지 8원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C₆₋₁₀ 아릴(예: 페닐 또는 나프틸), 5원 내지 10원 헤테로아릴(예: 1개 또는 2개의 5원 또는 6원 고리; 및

N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴), $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^a$, $-NR^cS(=O)R^a$, $-NR^cS(=O)_2OR^b$, $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-OS(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-OS(=O)_2NR^cR^d$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$ 이고; 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0262] 소정의 구현예에서, 각각의 R^u 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0263] 소정의 구현예에서, 각각의 R^u 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0264] 소정의 구현예에서, 각각의 R^u 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0265] 소정의 구현예에서, 각각의 R^u 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 카르보시클릴, 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카르보시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0266] 소정의 구현예에서, 2개의 R^u 는 이들이 부착되는 탄소 원자(들)와 함께 C_{3-6} 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 또는 시클로헥사디에닐(C_6)), 3원 내지 6원 헤테로시클릴(예: 하나의 3원 내지 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴), C_6 아릴(즉, 페닐), 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴(예: 하나의 5원 또는 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴)을 형성하되, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^z 로 임의로 치환된다.

[0267] 소정의 구현예에서, 2개의 R^u 는 이들이 부착되는 탄소 원자(들)와 함께 C_{3-6} 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시

클로헥세닐(C₆), 또는 시클로헥사디에닐(C₆)) 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴(예: 하나의 3원 내지 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴)을 형성하되, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^z로 임의로 치환된다.

[0268]

소정의 구현예에서, 2개의 같은 자리 R^u는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C₃₋₆ 카르보시클릴(예: 시클로프로필(C₃), 시클로프로페닐(C₃), 시클로부틸(C₄), 시클로부테닐(C₄), 시클로펜틸(C₅), 시클로펜테닐(C₅), 시클로헥실(C₆), 시클로헥세닐(C₆), 또는 시클로헥사디에닐(C₆)) 또는 3원 내지 6원 헤테로시클릴(예: 하나의 3원 내지 6원 고리; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴)을 형성하되, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^z로 임의로 치환된다.

[0269]

적용 가능한 경우, 본원에 기술된 화학식 중 어느 하나에서의 변수의 구현예는 위에 기술되어 있다. 변수 중 어느 하나는 상기 구현예에서 기술된 것과 같은 임의의 모이어티일 수 있다. 또한, 적용 가능한 경우, 변수 중 어느 하나에 대해 기술된 임의의 모이어티와 나머지 변수 중 어느 하나에 대해 기술된 임의의 모이어티의 조합도 고려된다.

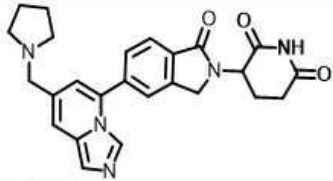
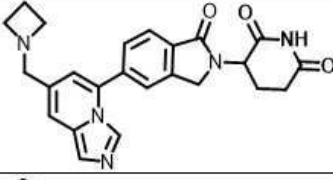
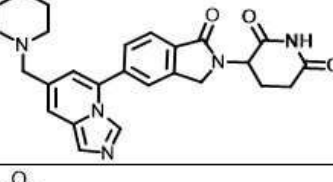
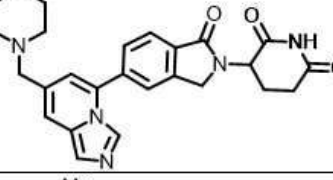
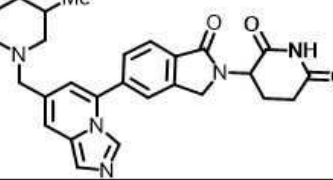
[0270]

값의 범위가 열거될 때, 해당 범위 내의 각각의 이산된 값 및 하위 범위도 고려된다. 예를 들어 "C₁₋₆ 알킬"은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, 및 C₅₋₆ 알킬을 포함하도록 의도된다.

[0271]

소정의 구현예에서, 화합물은 표 1의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다:

표 1

화합물 번호	구조	화합물 명칭
1		3-(1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
2		3-(5-(7-(아제티딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
3		3-(1-옥소-5-(7-(피페리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
4		3-(5-(7-(모르폴리노메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
5		3-(5-(7-((3-메틸피페리딘-1-일)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0272]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
6		3-(5-(7-((3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
7		3-(5-(7-((3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
8		3-(5-(7-((6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
9		3-(5-(7-((7-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
10		3-(5-(7-((2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

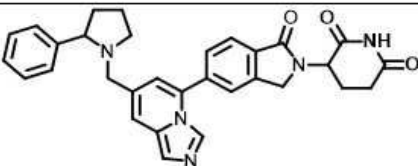
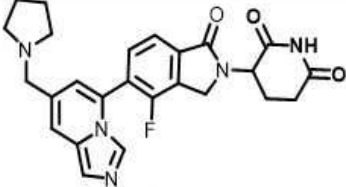
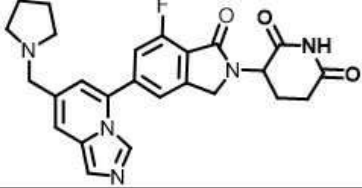
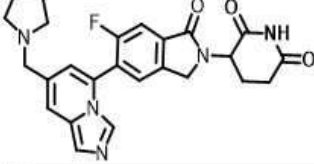
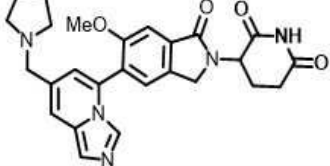
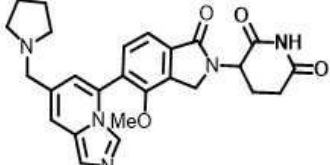
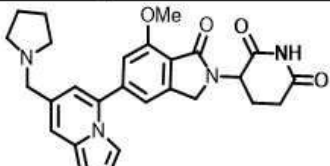
[0273]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
11		3-(5-(7-((3-옥사-7-아자바이시클로[3.3.1]노난-7-일)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
12		3-(5-(7-((디에틸아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
13		3-(5-(7-((벤질아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
14		3-(1-옥소-5-(7-(((S*)-1-페닐에틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
15		3-(5-(7-((메틸((S*)-1-페닐에틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
16		3-(1-옥소-5-(7-(((R*)-1-페닐에틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
17		3-(5-(7-((메틸((R*)-1-페닐에틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

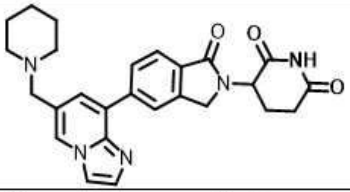
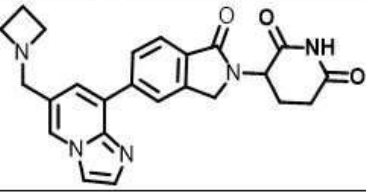
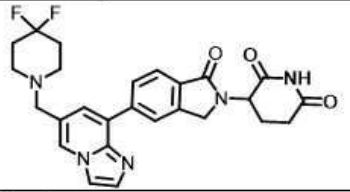
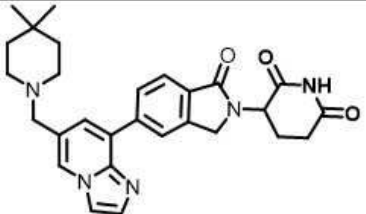
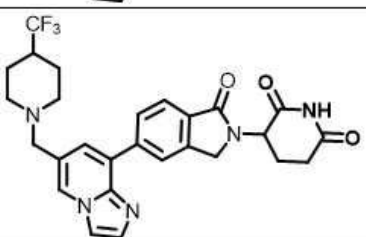
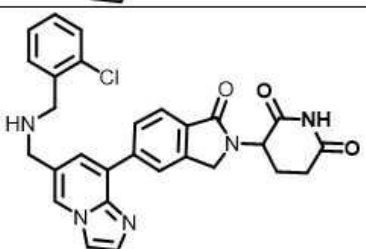
[0274]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
18		3-(1-옥소-5-(7-(((2-페닐프로판-2-일)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
19		3-(5-(7-((메틸(2-페닐프로판-2-일)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
20		3-(5-(7-(((1-(3-클로로페닐)에틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
21		3-(5-(7-(((2-클로로펜에틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
22		3-(5-(7-(((3-클로로-4-메틸펜에틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
23		3-(5-(7-(((1-(2-클로로페닐)에틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
24		3-(5-(7-(((나프탈렌-1-일)메틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
25		3-(5-(7-(((1-메틸-1H-인돌-7-일)메틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0275]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
26		3-(1-옥소-5-((2-페닐피롤리딘-1-일)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
27		3-(4-플루오로-1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
28		3-(7-플루오로-1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
29		3-(6-플루오로-1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
30		3-(6-메톡시-1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
31		3-(4-메톡시-1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
32		3-(7-메톡시-1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0276]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
33		3-(1-옥소-5-(6-(피페리딘-1-일메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
34		3-(5-(6-(아제티딘-1-일메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
35		3-(5-(6-((4,4-디플루오로피페리딘-1-일)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
36		3-(5-(6-((4,4-디메틸피페리딘-1-일)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
37		3-(1-옥소-5-(6-((4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
38		3-(5-(6-((2-클로로벤질)아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0277]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
39		3-(5-(6-(((2,6- 디플루오로펜에틸)아미노)메틸) 이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
40		3-(5-(6-(((2,4- 디클로로펜에틸)아미노)메틸)이 미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
41		3-(5-(6-(((2,6- 디클로로펜에틸)아미노)메틸)이 미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
42		3-(5-(6-(((2- 메틸펜에틸)아미노)메틸)이미다 조[1,2-a]피리딘-8-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
43		3-(1-옥소-5-(6-(((2- (트리플루오로메틸)펜에틸)아미 노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘- 8-일)이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
44		3-(5-(6-(((2- 클로로펜에틸)아미노)메틸)이미 다조[1,2-a]피리딘-8-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온

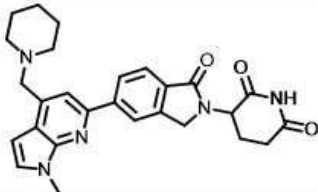
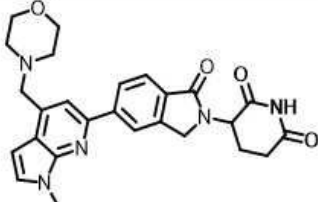
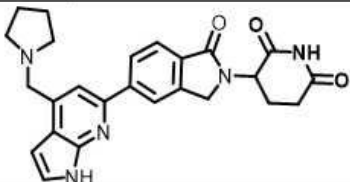
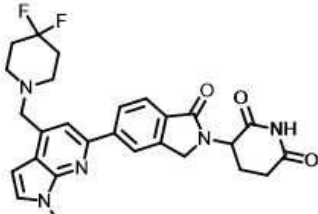
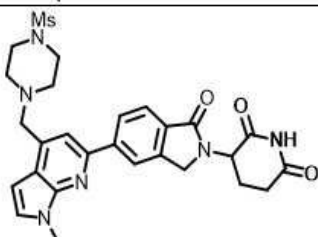
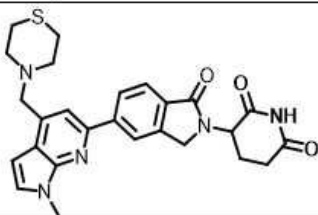
[0278]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
45		3-(1-옥소-5-(6-(((1-페닐에틸)아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
46		3-(1-옥소-5-(6-(((2-페닐프로판-2-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
47		3-(1-옥소-5-(6-((4-페닐피페리딘-1-일)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
48		3-(1-옥소-5-(6-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
49		3-(1-옥소-5-(6-((2-페닐피롤리딘-1-일)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0279]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
50		3-(1-옥소-5-(7-((2-페닐피롤리딘-1-일)메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
51		3-(5-(6-(((2-클로로펜에틸)아미노)메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
52		3-(1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-3-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
53		3-(1-옥소-5-(6-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-3-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
54		3-(1-옥소-5-(8-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
55		3-(5-(1-메틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
56		3-(5-(4-(아제티딘-1-일메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

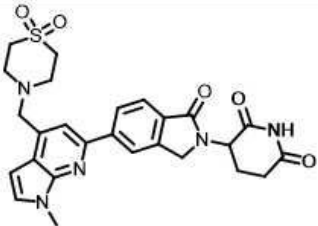
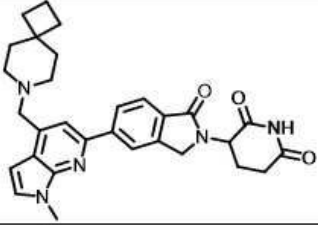
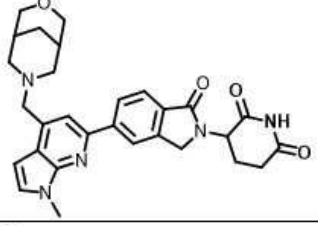
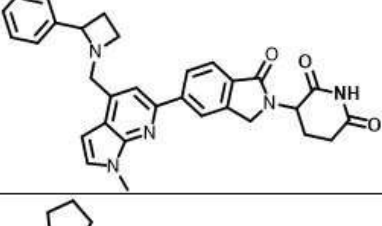
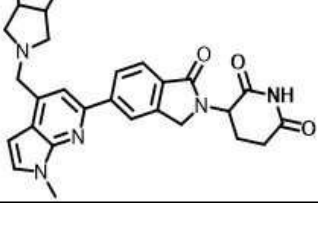
[0280]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
57		3-(5-(1-메틸-4-(피페리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
58		3-(5-(1-메틸-4-(모르폴리노메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
59		3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
60		3-(5-(4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
61		3-(5-(1-메틸-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
62		3-(5-(1-메틸-4-(티오모르폴리노메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0281]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
63		3-(5-(1-메틸-4-((테트라하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤-5(3H)-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
64		3-(5-(4-((6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
65		3-(5-(4-((3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
66		3-(5-(4-((3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
67		3-(5-(4-(이소인돌린-2-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0282]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
68		3-(5-(4-((1,1- 디옥시도티오모르폴리노)메틸)- 1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘- 6-일)-1-옥소이소인돌린-2- 일)피페리딘-2,6-디온
69		3-(5-(4-((7-아자스피로[3.5]노난- 7-일)메틸)-1-메틸-1H- 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
70		3-(5-(4-((3-옥사-7- 아자바이시클로[3.3.1]노난-7- 일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3- b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
71		3-(5-(1-메틸-4-((2-페닐아제티딘- 1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3- b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
72		3-(5-(4- ((헥사하이드로시클로펜타[c]피 롤-2(1H)-일)메틸)-1-메틸-1H- 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온

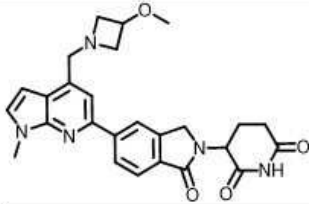
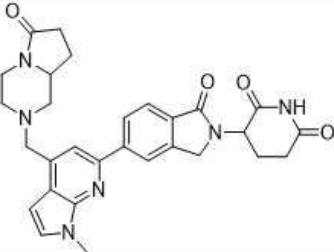
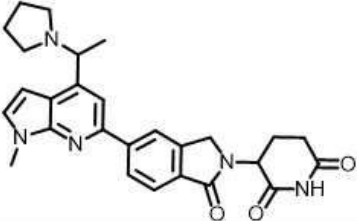
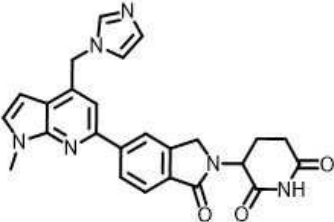
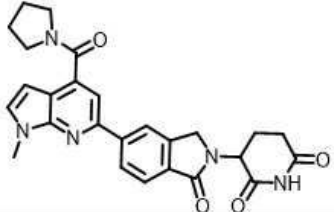
[0283]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
73		3-(5-(4-((2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
74		3-(5-(1-에틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
75		3-(4-플루오로-5-(1-메틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
76		3-(1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
77		3-(5-(1-메틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
78		3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)퀴놀린-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0284]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
79		3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
80		3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
81		3-(5-(1-메틸-4-((4-메틸피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
82		3-(6-플루오로-5-(1-메틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
83		3-(6-클로로-5-(1-메틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
84		3-(5-(4-(아제티딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0285]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
85		3-(5-(4-((3-메톡시아제티딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
86		3-(5-(1-메틸-4-((6-옥소헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
87		3-(5-(1-메틸-4-(1-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
88		3-(5-(4-((1H-이미다졸-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
89		3-(5-(1-메틸-4-(피롤리딘-1-카르보닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

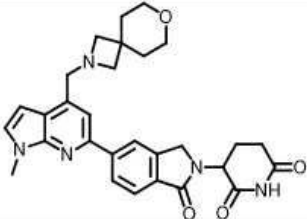
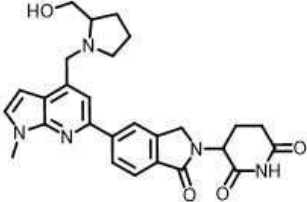
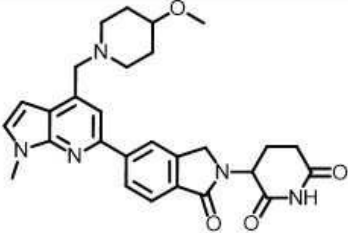
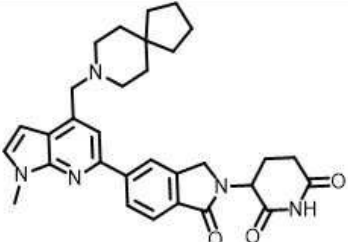
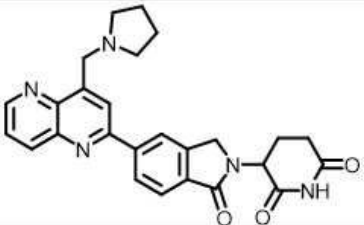
[0286]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
90		3-(5-(1-메틸-4-((4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
91		3-(5-(4-((2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
92		1-((6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메틸)-N,N-디메틸피페리딘-4-카르복사미드
93		3-(5-(4-((3-메톡시피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
94		3-(5-(4-((4-(1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0287]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
95		3-(5-(4- ((헥사하이드로피롤로[1,2- a]피라진-2(1H-일)메틸)-1-메틸- 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
96		3-(5-(4-((3- (하이드록시메틸)피롤리딘-1- 일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3- b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
97		3-(5-(4-((1H-벤조[d]이미다졸-1- 일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3- b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
98		3-(5-(4-(아제티딘-1-일메틸)-1- 에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6- 일)-1-옥소이소인돌린-2- 일)피페리딘-2,6-디온
99		3-(5-(1-메틸-4-((4-(1-메틸-1H- 이미다졸-2-일)피페라진-1- 일)메틸)-1H-피롤로[2,3- b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온

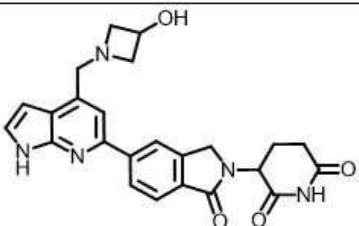
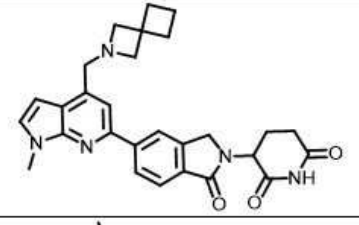
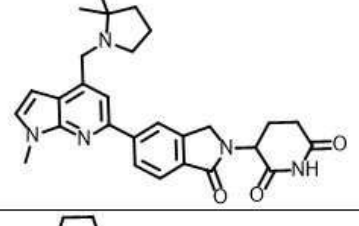
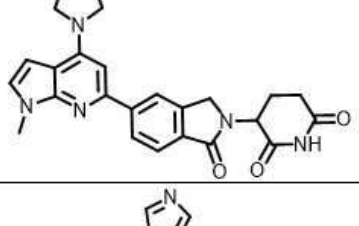
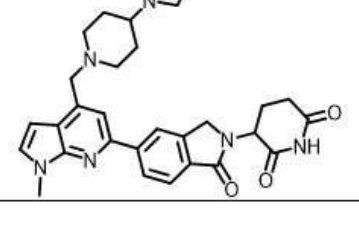
[0288]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
100		3-(5-(4-((7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
101		3-(5-(4-((2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
102		3-(5-(4-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
103		3-(5-(4-((8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
104		3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0289]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
105		3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
106		3-(5-(4-((2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
107		3-(5-(4-((6,7-디하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-5(4H)-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
108		3-(5-(4-(((2S,5S)-2,5-디메틸피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
109		3-(5-(4-((3-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
110		3-(5-(7-(아제티딘-1-일메틸)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0290]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
111		3-(5-(4-((3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌란-2-일)피페리딘-2,6-디온
112		3-(5-(4-((2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌란-2-일)피페리딘-2,6-디온
113		3-(5-(4-((2,2-디메틸피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌란-2-일)피페리딘-2,6-디온
114		3-(5-(1-메틸-4-(피롤리딘-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌란-2-일)피페리딘-2,6-디온
115		3-(5-(4-((4-(1H-이미다졸-1-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌란-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0291]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
116		3-(5-(4-((4-플루오로피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
117		3-(5-(4-((3-플루오로아제티딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
118		3-(5-(1-(2-메톡시에틸)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
119		3-(5-(1-시클로프로필-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
120		3-(5-(4-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
121		3-(5-(4-((3-옥사-7-아자바이시클로[3.3.1]노난-7-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0292]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
122		3-(6-플루오로-1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
123		3-(5-(4-((3-((디메틸아미노)메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
124		3-(5-(7-(아세트산-1-일메틸)-1-에틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
125		3-(5-(4-((4-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
126		3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
127		3-(5-(4-((3-플루오로피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0293]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
128		3-(5-(1-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
129		3-(5-(1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
130		3-(5-(1-(2-(벤질옥시)에틸)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
131		3-(5-(1-(2-하이드록시에틸)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
133		2-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아세트니트릴
134		3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

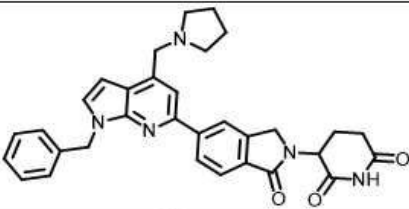
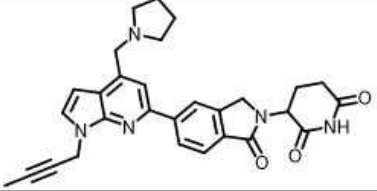
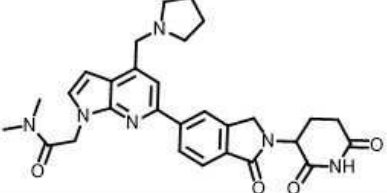
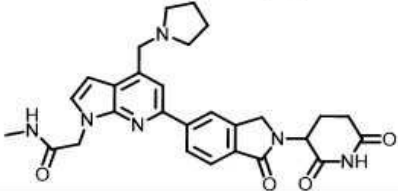
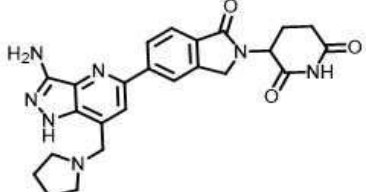
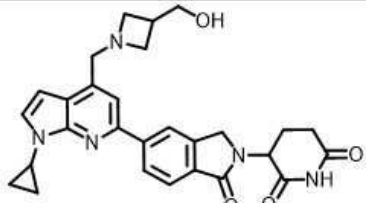
[0294]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
135		3-(5-(1-시클로프로필-4-((3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
136		3-(5-(1-(2-(메틸설포닐)에틸)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
137		3-(5-(4-((3-하이드록시-4-이소프로필피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
138		3-(5-(4-((3-하이드록시-4-이소부틸피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
139		3-(1-옥소-5-(1-페닐-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
140		3-(5-(1-이소부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0295]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
141		3-(5-(1-시클로프로필-4-((3-플루오로프로필-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
142		3-(5-(1-시클로프로필-4-((3-하이드록시프로필-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
143		3-(5-(1-시클로프로필-4-((3-플루오로아제티딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
144		3-(5-(1-시클로프로필-4-((4-하이드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
145		3-(1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일)메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
146		3-(5-(4-((3-이소프로필피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0296]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
147		3-(5-(1-벤질-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
148		3-(5-(1-(부트-2-인-1-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
149		2-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드
150		2-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드
151		3-(5-(3-아미노-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
152		3-(5-(1-시클로프로필-4-((3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0297]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
153		3-(5-(4-((3-이소부틸피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
154		3-(5-(1-시클로펜틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
155		3-(5-(1-시클로프로필-4-((3-하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
156		3-(5-(7-(아제티딘-1-일메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
157		3-(5-(4-((3-플루오로피롤리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
158		3-(5-(4-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0298]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
159		3-(5-(1-시클로프로필-4-((4-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
160		3-(5-(4-((3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
161		3-(5-(4-((3-플루오로아제티딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
162		3-(5-(4-((4-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
163		3-(5-(4-((4-하이드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

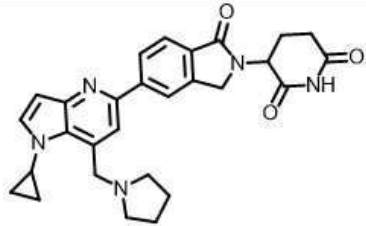
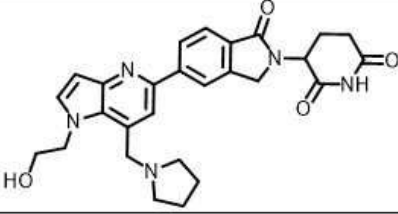
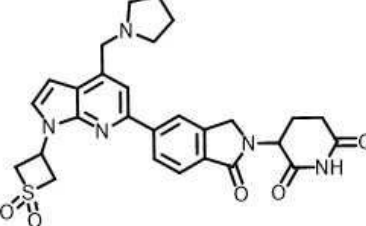
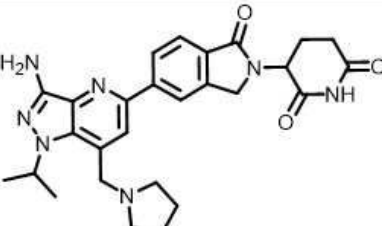
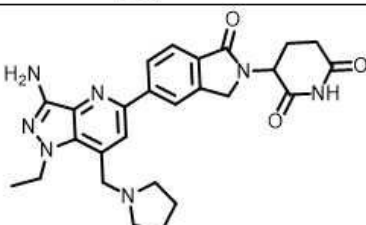
[0299]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
164		3-(5-(4-((3-((하이드록시메틸)피롤리딘-1- 일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H- 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
165		3-(5-(4-((3-((하이드록시메틸)아제티딘-1- 일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H- 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
166		3-(5-(1-시클로헥실-4-(피롤리딘- 1-일메틸)-1H-피롤로[2,3- b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
167		2-(1-((6-(2-(2,6-디옥소피페리딘- 3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)- 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4- 일)메틸)피롤리딘-3-일)-N,N- 디메틸아세트아미드
168		3-(5-(1-(아제티딘-3-일)-4- (피롤리딘-1-일메틸)-1H- 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온

[0300]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
169		3-(5-(1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
170		3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-1-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
171		3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
172		3-(5-(1-이소프로필-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
173		3-(5-(1-(3-하이드록시프로필)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0301]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
174		3-(5-(1-시클로프로필-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H- 피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
175		3-(5-(1-(2-하이드록시에틸)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H- 피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
176		3-(5-(1-(1,1-디옥시도티에탄-3- 일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H- 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
177		3-(5-(3-아미노-1-이소프로필-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H- 피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
178		3-(5-(3-아미노-1-에틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H- 피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온

[0302]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
179		3-(5-(3-(디메틸아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
180		3-(5-(3-메틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
181		3-(5-(3-(메틸아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
182		3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-7H-피로로[2,3-d]피리미딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
183		3-(5-(3-아미노-1-메틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
184		3-(5-(7-메틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-7H-피로로[2,3-d]피리미딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

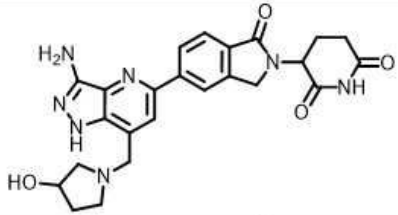
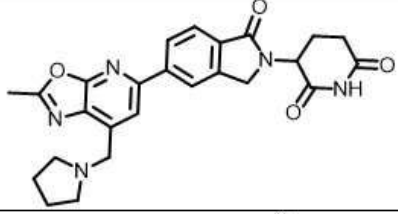
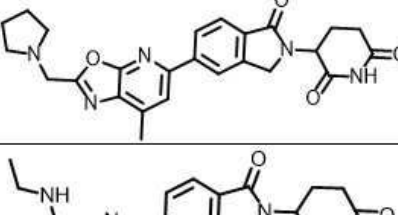
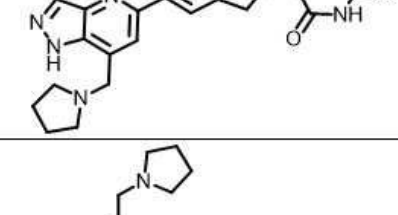
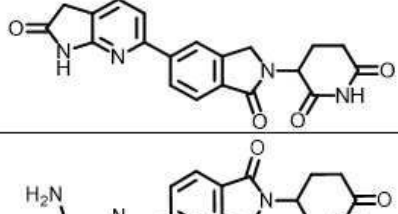
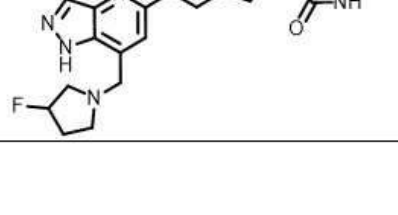
[0303]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
185		3-(5-(4-((4- (메틸설포닐)피페리딘-1- 일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H- 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
186		3-(5-(1-(옥세탄-3-일)-4- (테트라하이드로-1H-푸로[3,4- c]피롤-5(3H)-일)메틸)-1H- 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
187		3-(5-(4-((4-플루오로피페리딘-1- 일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H- 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
188		3-(5-(4-((2-옥사-7- 아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)- 1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3- b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
189		3-(5-(4-((4-메톡시피페리딘-1- 일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H- 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온

[0304]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
190		3-(5-(4-((4-(디메틸아미노)피페리딘-1- 일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H- 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
191		3-(5-(4-((3-옥사-7- 아자바이시클로[3.3.1]노난-7- 일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H- 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
192		1-((6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3- 일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-1- (옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3- b]피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4- 카르보니트릴
193		3-(5-(3-(이소프로필아미노)-7- (피롤리딘-1-일메틸)-1H- 피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
194		3-(5-(2-메틸-7-(피롤리딘-1- 일메틸)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5- 일)-1-옥소이소인돌린-2- 일)피페리딘-2,6-디온
195		3-(5-(7-메틸-2-(피롤리딘-1- 일메틸)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5- 일)-1-옥소이소인돌린-2- 일)피페리딘-2,6-디온

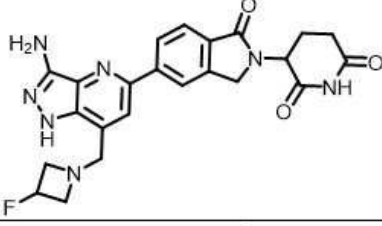
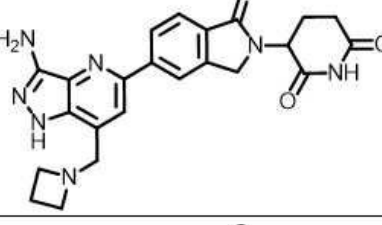
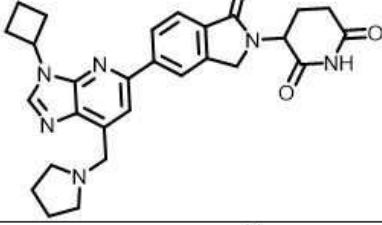
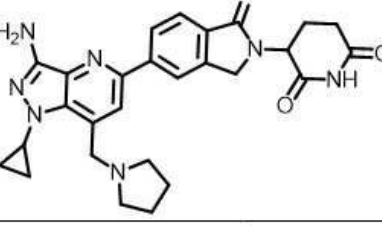
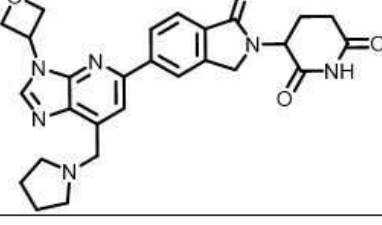
[0305]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
196		3-(5-(3-아미노-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
197		3-(5-(2-메틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)옥사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
198		3-(5-(7-메틸-2-(피롤리딘-1-일메틸)옥사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
199		3-(5-(3-(에틸아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
200		3-(1-옥소-5-(2-옥소-4-(피롤리딘-1-일메틸)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
201		3-(5-(3-아미노-7-((3-플루오로피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

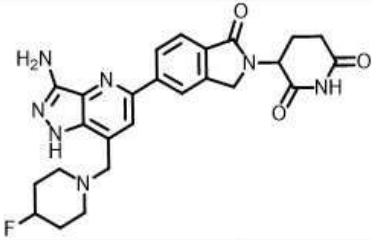
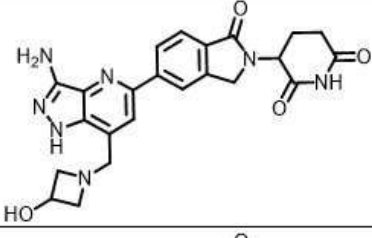
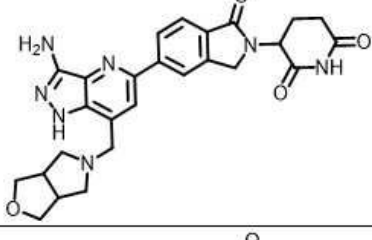
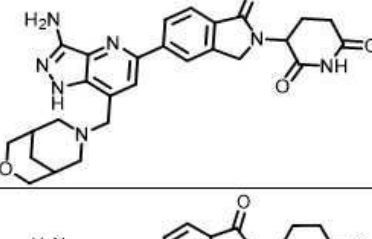
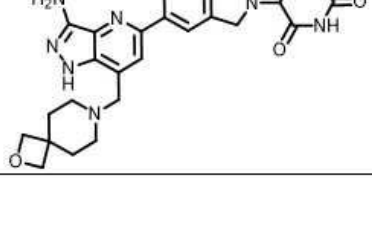
[0306]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
202		3-(5-(3-시클로프로필-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
203		3-(5-(1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
204		3-(5-(3-(옥세탄-3-일아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
205		3-(5-(3-아미노-7-((4-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
206		3-(5-(1-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0307]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
207		3-(5-(3-아미노-7-((3-플루오로아제티딘-1-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
208		3-(5-(3-아미노-7-(아제티딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
209		3-(5-(3-시클로부틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
210		3-(5-(3-아미노-1-시클로프로필-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
211		3-(5-(3-(옥세탄-3-일)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0308]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
212		3-(5-(3-아미노-7-((4-플루오로피페리딘-1-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
213		3-(5-(3-아미노-7-((3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
214		3-(5-(3-아미노-7-((테트라하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤-5(3H)-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
215		3-(5-(7-((3-옥사-7-아자바이시클로[3.3.1]노난-7-일)메틸)-3-아미노-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
216		3-(5-(7-((2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)-3-아미노-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0309]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
217		3-(5-(7-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
218		3-(5-(7-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
219		(S)-3-(5-(1-메틸-4-((R)-피롤리딘-3-일)옥시)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
220		3-(5-(7-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
221		3-(5-(5-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0310]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
222		3-(5-(1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
223		3-(4-(플루오로-5-(1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
224		3-(5-(3-시클로부틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
225		3-(5-(3-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
226		3-(4-(플루오로-5-(3-(이소프로필아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

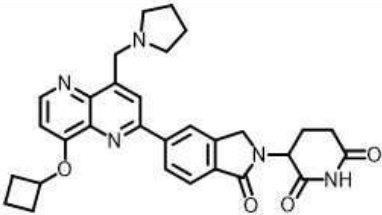
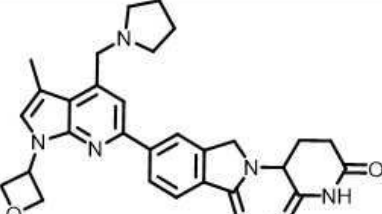
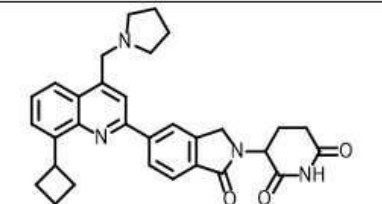
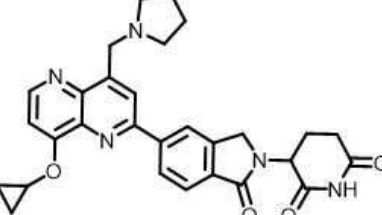
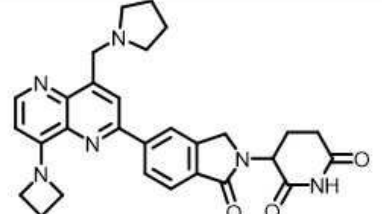
[0311]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
227		3-(4-클로로-5-(3-(이소프로필아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
228		3-(4-클로로-5-(1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
229		3-(5-(5-클로로-1-메틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
230		3-(4-클로로-5-(1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
231		(3S)-3-(5-(1-메틸-4-(피페리딘-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
232		3-(5-(8-이소프로폭시-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0312]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
233		3-(1-옥소-5-(7-옥소-4-(피롤리딘-1-일메틸)-6,7-다하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
234		3-(5-(3-아미노-1-(옥세탄-3-일)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
235		3-(5-(3-메톡시-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
236		3-(5-(8-(이소프로필아미노)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
237		3-(5-(8-(디메틸아미노)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
238		3-(5-(3-이소프로폭시-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0313]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
239		3-(5-(8-시클로부톡시-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
240		3-(5-(3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피름로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
241		3-(5-(8-시클로부톡시-4-(피롤리딘-1-일메틸)퀴놀린-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
242		3-(5-(8-시클로프로폭시-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
243		3-(5-(8-(아제티딘-1-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0314]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
244		3-(5-(8-(시클로프로필아미노)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
245		3-(5-(1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
246		3-(5-(3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
247		3-(5-(8-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
248		3-(5-(1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0315]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
249		3-(5-(8-(디플루오로메톡시)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
250		3-(5-(4-(((S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
251		3-(5-(8-(옥세탄-3-일옥시)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
252		3-(5-(4-((2-(디플루오로메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
253		3-(5-(1-(옥세탄-3-일)-4-((2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0316]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
254		3-(5-(4-((2,2-디메틸피롤리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
255		3-(5-(1-(3-메톡시시클로부틸)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
256		3-(5-(1-(1-아세틸아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
257		3-(5-(4-((2-(플루오로메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
258		3-(5-(2-메틸-3-(옥세탄-3-일)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

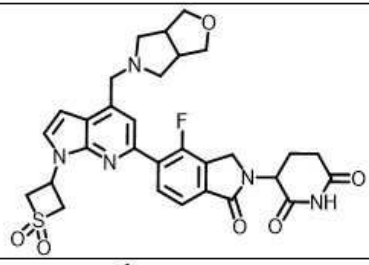
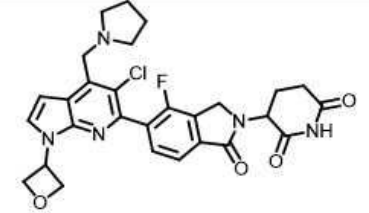
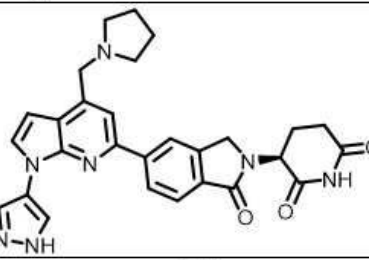
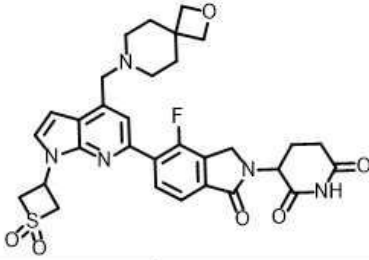
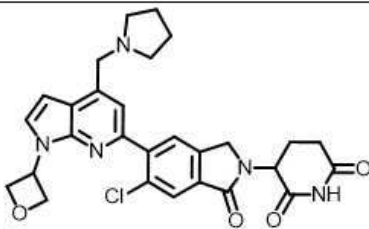
[0317]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
259		3-(5-(7-메틸-3-(옥세탄-3-일)-2-(피롤리딘-1-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
260		3-(4-플루오로-5-(1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
261		3-(5-(1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
262		3-(5-(5-에틸-1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
263		(S)-3-(5-(1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0318]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
264		3-(5-(4-((4-아자스피로[2.5]옥탄-4-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
265		(S)-3-(5-(1-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
266		3-(5-(1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-4-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
267		(S)-3-(5-(1-(옥사졸-2-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
268		3-(5-(1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-4-(4-플루오로피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

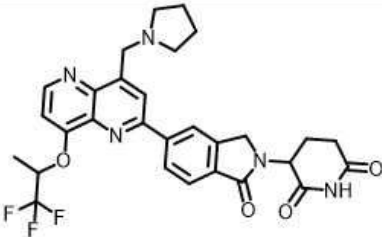
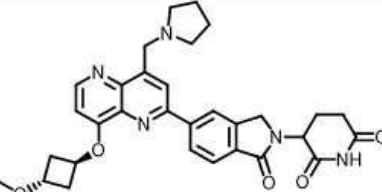
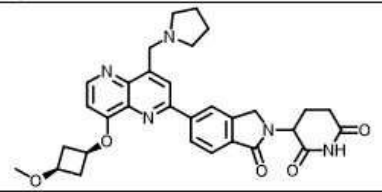
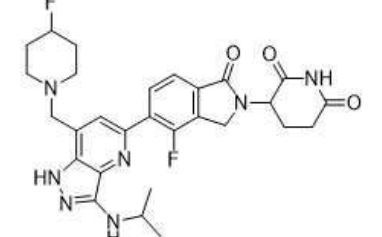
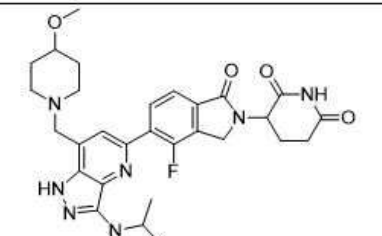
[0319]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
269		3-(5-(1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-4-((테트라하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤-5(3H)-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
270		3-(5-(5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
271		(S)-3-(5-(1-(1H-피라졸-4-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
272		3-(5-(4-((2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)-1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
273		3-(6-클로로-5-(1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

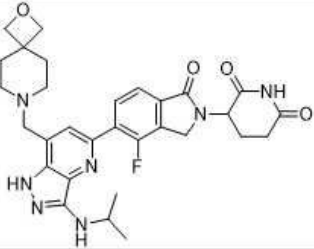
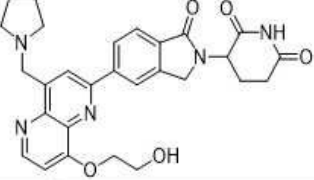
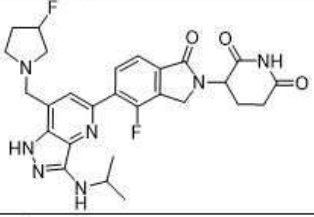
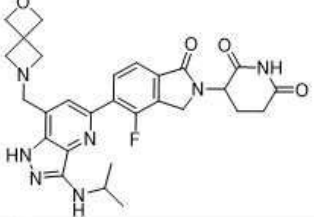
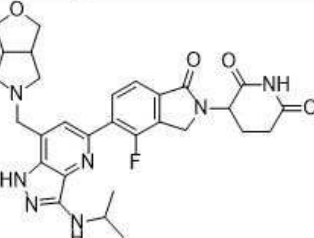
[0320]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
274		3-(5-(1-(3,3- 디플루오로시클로부틸)-4- (피롤리딘-1-일메틸)-1H- 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
275		3-(5-(2-메틸-1-(옥세탄-3-일)-4- (피롤리딘-1-일메틸)-1H- 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
276		3-(3-메틸-5-(1-(옥세탄-3-일)-4- (피롤리딘-1-일메틸)-1H- 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온
277		3-(5-(5-클로로-1-메틸-4- (피롤리딘-1-일메틸)-1H- 피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4- 플루오로-1-옥소이소인돌린-2- 일)피페리딘-2,6-디온
278		3-(5-(8-(2-메톡시에톡시)-4- (피롤리딘-1-일메틸)-1,5- 나프티리딘-2-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)피페리딘- 2,6-디온

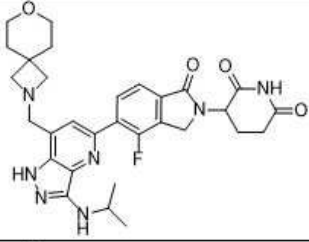
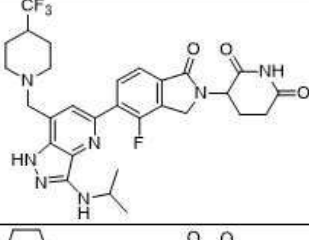
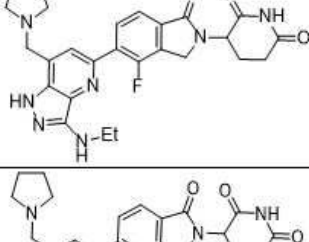
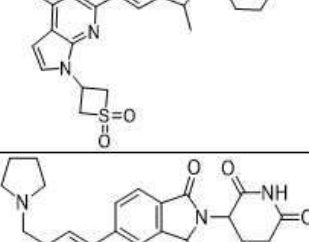
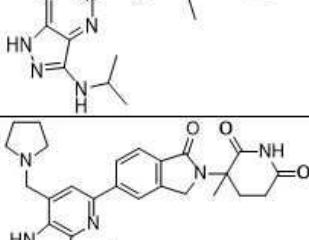
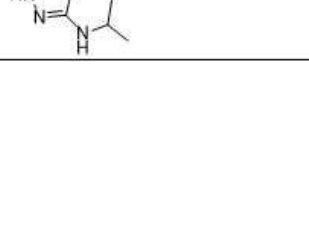
[0321]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
279		3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-8-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)옥시)-1,5-나프티리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
280		rel-3-(5-(8-((1r,3r)-3-메톡시시클로부톡시)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
281		rel-3-(5-(8-((1s,3s)-3-메톡시시클로부톡시)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
282		3-(4-플루오로-5-(7-((4-플루오로피페리딘-1-일)메틸)-3-(이소프로필아미노)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
283		3-(4-플루오로-5-(3-(이소프로필아미노)-7-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0322]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
284		3-(5-(7-((2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)-3-(이소프로필아미노)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
285		3-(5-(8-(2-하이드록시에톡시)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
286		3-(4-플루오로-5-(7-((3-플루오로피롤리딘-1-일)메틸)-3-(이소프로필아미노)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
287		3-(5-(7-((2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메틸)-3-(이소프로필아미노)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
288		3-(4-플루오로-5-(3-(이소프로필아미노)-7-((테트라하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤-5(3H)-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

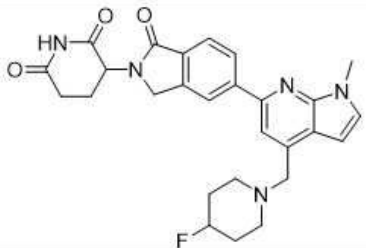
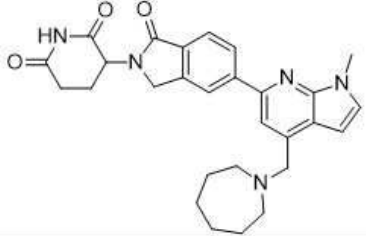
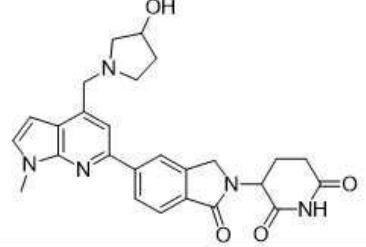
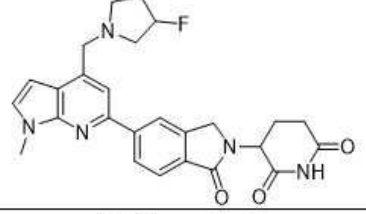
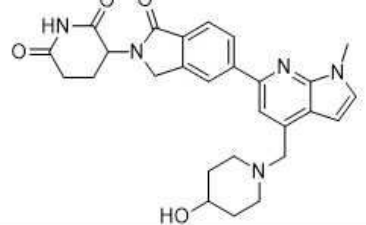
[0323]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
289		3-(5-(7-((7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)메틸)-3-(이소프로필아미노)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
290		3-(4-플루오로-5-(3-(이소프로필아미노)-7-((4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
291		3-(5-(3-(에틸아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
292		3-(5-(1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-메틸-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
293		3-(5-(3-(이소프로필아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-3-메틸-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
294		3-(5-(3-(이소프로필아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메틸피페리딘-2,6-디온

[0324]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
295		3-(5-(3-(시클로부틸아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
296		3-(4-플루오로-5-(3-(메틸아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
297		N-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-5-일)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)메탄설폰아미드
299		3-(5-(1-이소프로필-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
300		3-(5-(1-메틸-4-((4-(메틸설포닐)피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

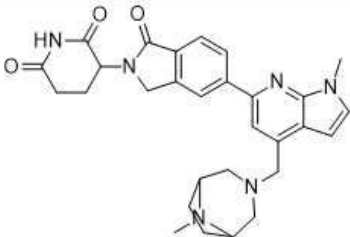
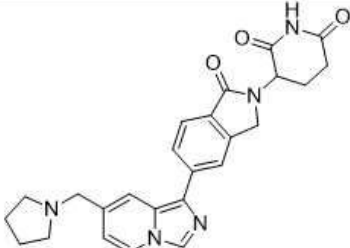
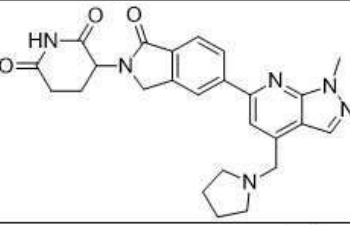
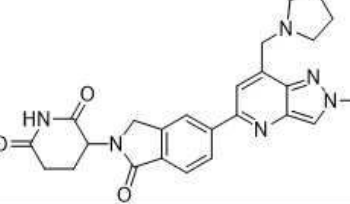
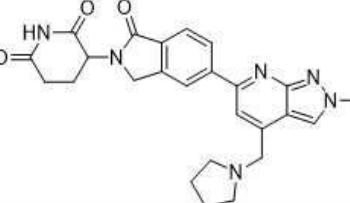
[0325]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
301		3-(5-(4-((4-플루오로피페리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
302		3-(5-(4-(아제판-1-일메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
303		3-(5-(4-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
304		3-(5-(4-((3-플루오로피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
305		3-(5-(4-((4-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

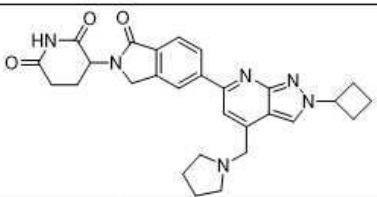
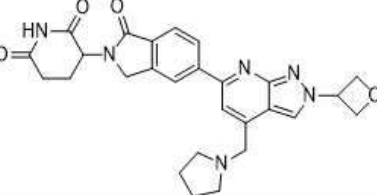
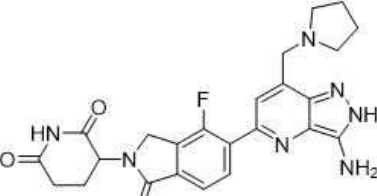
[0326]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
306		3-(5-(4-((3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
307		3-(1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
308		3-(5-(4-((3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
309		1-((6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카르보니트릴
310		3-(5-(1-메틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0327]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
311		3-(5-(1-메틸-4-((8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
312		3-(1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
313		3-(5-(1-메틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
314		3-(5-(2-메틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
315		3-(5-(2-메틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0328]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
316		3-(5-(2-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
317		3-(5-(2-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온
318		3-(5-(3-아미노-7-(피롤리딘-1-일메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0329]

[0330]

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

[0331]

본 개시의 화합물은 다른 p300 분해제와 비교했을 때 유리한 특성을 가질 수 있다. 예를 들어, 본 개시의 화합물은 잠재적으로 IKZF1에 비해 IKZF2에 대한 선택도를 보일 수 있고, IKZF2에 대해 보다 강력한 분해 활성, (예를 들어, C_{max} , T_{max} , 및/또는 AUC에 의해 측정했을 때) 더 유리한 약동학적 특성, 및/또는 다른 세포 표적(예를 들어, OATP1B1과 같은 간 세포 수송체)과의 더 적은 상호작용을 나타낼 수 있고, 따라서 개선된 안전성(예를 들어, 약물-약물 상호작용)을 나타낼 수 있다.

[0332]

소정의 구현예에서, 본원에 개시된 화합물이 IKZF1에 비해 IKZF2를 선택적으로 분해하거나 이에 대한 선택적 분해를 나타내는 경우, 이 화합물은 IKZF2에 대해 "선택적"이거나 이에 대한 "선택도를 나타낸다". 예를 들어, 화합물이 IKZF1에 대한 DC_{50} 보다 낮은 IKZF2에 대한 DC_{50} 을 갖는 경우, 이 화합물은 IKZF2에 대해 선택적이다. 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 화합물이 IKZF1에 대한 D_{max} 보다 큰 IKZF2에 대한 D_{max} 를 갖는 경우, 이 화합물은 IKZF1에 비해 IKZF2의 선택적 분해를 나타낸다. 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은, IKZF1과 비교했을 때 IKZF2에 대해 더 낮은 DC_{50} 및 더 큰 D_{max} 둘 다의 조합을 통해 IKZF1에 비해 IKZF2의 선택적 분해를 나타낸다. 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 화합물이 IKZF1에 대한 DC_{50} 보다 적어도 10배 낮은 IKZF2에 대한 DC_{50} 을 갖고/갖거나 IKZF2에 대한 D_{max} 에서 IKZF1에 대한 D_{max} 를 차감한 값(ΔD_{max})이 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 또는 적어도 45% 포인트일 때, 이 화합물은 선택도를 나타낸다. 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 화합물이 IKZF1에 대한 DC_{50} 보다 적어도 30배 낮은 IKZF2에 대한 DC_{50} 을 갖고/갖거나 IKZF2에 대한 D_{max} 에서 IKZF1에 대한 D_{max} 를 차감한 값(ΔD_{max})이 적어도 50, 적어도 55, 적어도 60, 또는 적어도 65% 포인트일 때, 이 화합물은 선택도를 나타낸다. 소정의 보다 바람직한 구현예에서, 본원에 개시된 화합물이 IKZF1에 대한 DC_{50} 보다 적어도 100배 낮은 IKZF2에 대한 DC_{50} 을 갖고/갖거나 IKZF2에 대한 D_{max} 에서 IKZF1에 대한 D_{max} 를 차감한 값(ΔD_{max})이 적어도 70, 적어도 75, 적어도 80, 적어도 85, 또는 적어도 90% 포인트일 때, 이 화합물은 선택도를 나타낸다. 본 개시의 화합물의 이러한 유익한 특성은 당업계에서 일반적으로 이용 가능한 방법, 예컨대 본원에 예시된 방법에 따라 측정될 수 있다.

- [0333] 이중 결합의 존재로 인해, 본 개시의 화합물은 *시스* 또는 *트랜스* 구성으로 존재하거나 *Z* 또는 *E* 구성으로 존재할 수 있다. 본 개시의 화합물의 구조 또는 화학식에 하나의 구성이 도시될 수 있지만, 본 개시는 다른 구성도 포함한다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 본 개시의 화합물 또는 식은 *시스* 또는 *트랜스* 구성으로 도시되거나 *Z* 또는 *E* 구성으로 도시될 수 있다.
- [0334] 일 구현예에서, 본 개시의 화합물(예를 들어, 화학식 중 어느 하나의 화합물 또는 본원에 개시된 임의의 개별 화합물)은 약학적으로 허용 가능한 염이다. 또 다른 구현예에서, 본 개시의 화합물(예를 들어, 화학식 중 어느 하나의 화합물 또는 본원에 개시된 임의의 개별 화합물)은 용매화물이다. 또 다른 구현예에서, 본 개시의 화합물(예를 들어, 화학식 중 어느 하나의 화합물 또는 본원에 개시된 임의의 개별 화합물)은 수화물이다.
- [0335] 본 개시의 세부 사항은 아래의 첨부된 본 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용에 제시되어 있다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 개시의 실시하거나 시험하는 데 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및 물질은 이제부터 기술된다. 본 개시의 다른 특징, 목적, 및 유리한 점은 본 명세서 및 청구범위로부터 명백해질 것이다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태는 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수도 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시가 속하는 당업계의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 간행물은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.
- [0336] **본원에 개시된 화합물의 추가 형태**
- [0337] *약학적으로 허용 가능한 염*
- [0338] 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로서 존재한다. 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 약학적으로 허용 가능한 염을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 약학적으로 허용 가능한 염을 약학적 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0339] 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 다수의 무기 또는 유기 염기, 및 무기 및 유기산 중 어느 하나와 반응하여 약학적으로 허용 가능한 염을 형성하기 위한 산성 또는 염기성 기를 갖는다. 소정의 구현예에서, 이들 염은 본원에 개시된 화합물을 최종 단리하고 정제하는 동안 인시츄로 제조되거나, 유리 형태로 정제된 화합물을 적절한 산 또는 염기와 별도로 반응시키고, 이렇게 형성된 염을 단리함으로써 제조된다.
- [0340] 약학적으로 허용 가능한 염의 예는 본원에 기술된 화합물을 무기질, 유기산, 또는 무기 염기와 반응시켜 제조된 염들을 포함하며, 이러한 염에는 아세트산염, 아크릴산염, 아디프산염, 알긴산염, 아스파르트산염, 벤조산염, 벤젠설폰산염, 중황산염, 중아황산염, 브롬화물, 부티르산염, 부틴-1,4-디오에이트, 캄포산염, 캄포설폰산염, 카프론산염, 카프릴산염, 클로로벤조산염, 염화물, 구연산염, 시클로헥탄프로피온산염, 데칸산염, 디글루콘산염, 인산이수소산염, 디니트로벤조에이트, 도데실황산염, 에탄설폰산염, 폼산염, 푸마르산염, 글루코헵탄논산염, 글리세로인산염, 글리콜산염, 반황산염, 헵타논산염, 헥사논산염, 헥신-1,6-디오에이트, 하이드록시벤조산염, γ -하이드록시부티르산염, 염산염, 브롬화수소산염, 하이드로요오드화물, 2-하이드록시에탄설폰산염, 요오드화물, 이소부티르산염, 젖산염, 말레산염, 말론산염, 메탄설폰산염, 만델산염, 메타인산염, 메탄설폰산염, 메톡시벤조산염, 메틸벤조산염, 일수소인산염, 1-나프탈렌설폰산염, 2-나프탈렌설폰산염, 니코틴산염, 질산염, 팔모에이트, 펙틴산염, 과황산염, 3-페닐프로피온산염, 인산염, 피크르산염, 피발산염, 프로피온산염, 피로황산염, 피로인산염, 프로피올레이트, 프탈레이트, 페닐아세트산염, 페닐부티르산염, 프로판설폰산염, 살리실산염, 숙신산염, 황산염, 아황산염, 숙신산염, 수베르산염, 세바스산염, 설편산염, 타르타르산염, 티오시안산염, 토실산염, 운테카논산염, 및 크실렌설폰산염이 포함된다.
- [0341] 또한, 본원에 기술된 화합물은 화합물의 유리 염기 형태를 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 약학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기산과 반응시킴으로써 형성된 약학적으로 허용 가능한 염으로서 제조될 수 있다: 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 메타인산, 등과 같은 무기산; 및 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로헥탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, p-톨루엔설폰산, 타르타르산, 트리플루오로아세트산, 구연산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 아릴설폰산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-메틸바이시클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복시산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카르복시산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 삼차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 및 뮌콘산과 같은 유기산.

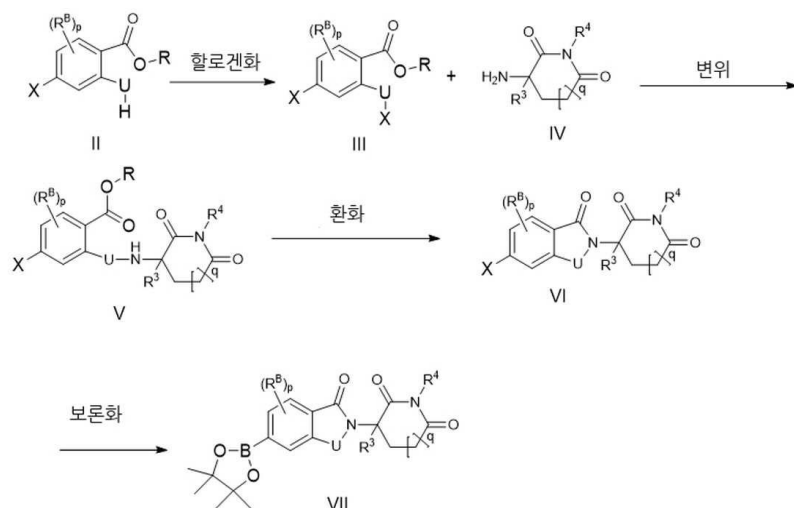
- [0342] 소정의 구현예에서, 유리산기를 포함하는 본원에 기술된 화합물을 약학적으로 허용 가능한 금속 양이온의 수산화물, 탄산염, 중탄산염, 또는 황산염과 같은 적절한 염기와, 암모니아와, 또는 약학적으로 허용 가능한 유기 염자, 이차, 삼차, 또는 사차 아민과 반응시킨다. 대표적인 염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 및 마그네슘과 같은 알칼리 또는 알칼리 토염, 및 알루미늄 염 등을 포함한다. 염기의 예시적인 예는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화콜린, 탄산나트륨, $N^+(C_{1-4} \text{알킬})_4$ 등을 포함한다.
- [0343] 염기 부가 염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다. 본원에 기술된 화합물은 이들이 함유하는 임의의 염기성 질소 함유 기의 사차화도 포함한다는 것을 이해해야 한다. 소정의 구현예에서, 수용성 또는 유용성 또는 분산성 생성물은 이러한 사차화에 의해 수득된다.
- [0344] 용매화물
- [0345] 유기 화학 분야의 당업자는, 많은 유기 화합물이 이들 화합물이 반응하거나 이들이 침전되거나 결정화되는 용매와 복합체를 형성할 수 있음을 이해할 것이다. 이들 복합체는 "용매화물"로서 알려져 있다. 예를 들어, 물과의 복합체는 "수화물"로서 알려져 있다. 용매화물은 본 발명의 범주 내에 포함된다.
- [0346] 유기 화학 분야의 당업자는, 많은 유기 화합물이 둘 이상의 결정질 형태로 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 결정질 형태는 용매화물마다 다를 수 있다. 따라서, 모든 결정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 용매화물이 고려되고 본 발명의 범주 내에 포함된다.
- [0347] 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 용매화물로서 존재한다. 본 개시는 이러한 용매화물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시는 이러한 용매화물을 약학적 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 추가로 제공한다.
- [0348] 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매, 예컨대 물, 에탄올 등을 함유한다. 용매가 물일 때 수화물이 형성되거나, 용매가 알코올일 때 알코올레이트가 형성된다. 본원에 기술된 화합물의 용매화물은 본원에 기술된 프로세스 동안 편리하게 제조되거나 형성될 수 있다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 용매화되지 않은 형태뿐만 아니라 용매화된 형태로도 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본원에 제공된 화합물 및 방법의 목적을 위해 용매화되지 않은 형태와 동등한 것으로 간주된다.
- [0349] 이성질체/입체이성질체
- [0350] 동일한 분자식을 갖지만 원자의 결합 성질 또는 서열 또는 공간 내 원자 배열이 상이한 화합물도 "이성질체"로 지칭되는 것으로 이해되어야 한다. 공간 내 원자의 배열이 상이한 이성질체를 "입체이성질체"로 지칭된다.
- [0351] 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 기하학적 이성질체로서 존재한다. 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 갖는다. 본원에 개시된 화합물은 시스, 트랜스, 합성, 항, 반대(entgegen, E), 및 공동(zusammen, Z) 이성질체 모두를 비롯하여 이들의 상응하는 혼합물도 포함한다. 본원에 개시된 화합물의 모든 기하학적 형태가 고려되고 본 발명의 범주 내에 포함된다.
- [0352] 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가지며, 각각의 중심은 R 구성 또는 S 구성으로 존재한다. 본원에 개시된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 및 에피머 형태뿐만 아니라 이들의 상응하는 혼합물도 포함한다. 본원에 개시된 화합물의 모든 부분입체이성질체, 거울상 이성질체, 및 에피머 형태가 고려되고 본 발명의 범주 내에 포함된다.
- [0353] 본원에 제공된 화합물 및 방법의 추가 구현예에서, 단일 제조 단계, 조합, 또는 상호 변환으로부터 생성된 거울상 이성질체 및/또는 부분 입체이성질체의 혼합물은 본원에 기술된 응용예에 유용하다. 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학적으로 활성인 분해제와 반응시켜 한 쌍의 부분 입체이성질체 화합물을 형성하고, 부분 입체이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써 이들의 개별 입체이성질체로서 제조된다. 소정의 구현예에서, 해리성 복합체가 바람직하다. 소정의 구현예에서, 부분 입체이성질체는 구별되는 물리적 특성(예를 들어, 용점, 비등점, 용해도, 반응성 등)을 가지며, 이들 불일치를 이용하여 분리된다. 소정의 구현예에서, 부분 입체이성질체는 키랄 크로마토그래피에 의해 분리되거나, 바람직하게는 용해도의 차이에 기초한 분리/분해 기술에 의해 분리된다. 소정의 구현예에서, 이어서 광학적으로 순수한 거울상 이성질체는 분해제와 함께 회수된다.
- [0354] 호변이성질체

- [0355] 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 호변이성질체로서 존재한다. 본원에 기술된 화합물은 본원에 기술된 화학식 내의 모든 가능한 호변이성질체를 포함한다.
- [0356] 호변이성질체는, 수소 원자의 이동에 의해 상호 변환이 가능하고 단일 결합과 인접한 이중 결합의 전환이 수반되는 화합물이다. 호변이성질체화가 가능한 결합 배열에서, 호변이성질체의 화학적 평형이 존재하게 된다. 본원에 개시된 화합물의 모든 호변이성질체 형태가 고려되고 본 발명의 범주 내에 포함된다. 호변이성질체의 정확한 비율은 온도, 용매, 및 pH를 포함하는 여러 인자에 따라 달라진다.
- [0357] **약학적 조성물**
- [0358] 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 순수한 화합물질로서 투여된다. 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 선택된 투여 경로 및, 예를 들어 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))에 기술된 것과 같은 표준 약학적 관행에 기초하여 선택된 약학적으로 적합하거나 허용 가능한 담체(본원에서는 약학적으로 적합한 (또는 허용 가능한) 부형제, 생리적으로 적합한 (또는 허용 가능한) 부형제, 또는 생리적으로 적합한 (또는 허용 가능한) 담체로도 지칭됨)와 조합된다.
- [0359] 따라서, 본 개시는 본원에 기술된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0360] 소정의 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은, 예를 들어 합성 방법의 단계 중 하나 이상에서 생성되는 미반응 중간체 또는 합성 부산물과 같은 다른 유기 소분자를 약 5% 미만, 또는 약 1% 미만, 또는 약 0.1% 미만으로 함유한다는 점에서 실질적으로 순수하다.
- [0361] 약학적 조성물은 치료 (또는 예방) 대상 질환에 적절한 방식으로 투여된다. 적절한 투여량 및 적절한 투여 지속 기간 및 빈도는 환자의 상태, 환자의 질환의 유형 및 중증도, 활성 성분의 특정 형태, 및 투여 방법과 같은 인자에 의해 결정될 것이다. 일반적으로, 적절한 투여량 및 치료 요법은 치료적 이익 및/또는 예방적 이익(예를 들어, 보다 빈번한 완전 관해 또는 부분 관해, 또는 더 긴 무질환 생존 및/또는 전체 생존, 또는 증상 중증도의 감소와 같은 개선된 임상 결과)을 제공하기에 충분한 양으로 조성물(들)을 제공한다. 최적의 투여량은 일반적으로 실험 모델 및/또는 임상 시험을 사용하여 결정된다. 최적의 투여량은 환자의 체질량, 체중, 또는 혈액량에 따라 달라진다.
- [0362] 소정의 구현예에서, 약학적 조성물은 경구, 국소(구강 및 설하 포함), 직장, 질, 경피, 비경구, 폐내, 피내, 경막내 및 경막외, 및 비강내 투여용으로 제형화된다. 비경구 투여는 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내, 또는 피하 투여를 포함한다. 소정의 구현예에서, 약학적 조성물은 정맥내 주사, 경구 투여, 흡입, 비강 투여, 국소 투여, 또는 안과 투여용으로 제형화된다. 소정의 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 소정의 구현예에서, 약학적 조성물은 정맥내 주사용으로 제형화된다. 소정의 구현예에서, 약학적 조성물은 정제, 알약, 캡슐, 액체, 흡입제, 비강 분무 용액, 좌제, 현탁액, 겔, 콜로이드, 분산액, 현탁액, 용액, 유화액, 연고, 로션, 점안액, 또는 귀물약(ear drop)으로서 제형화된다. 소정의 구현예에서, 약학적 조성물은 정제로서 제형화된다.
- [0363] 적절한 투여량 및 투여 요법은 당업자에게 알려진 통상적인 범위 확인 기술에 의해 결정된다. 일반적으로, 치료는 본원에 개시된 화합물의 최적 투여량보다 적은 더 작은 투여량으로 개시된다. 그 후, 투여량은 환경 하에 최적의 효과에 도달할 때까지 작은 증분만큼씩 증가된다. 소정의 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상체의 체중 1 kg 당 약 0.1 μ g 내지 약 50 mg의 본원에 기술된 적어도 하나의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 70 kg 환자의 경우, 대상체의 생리적 반응에 따라, 약 10 μ g 내지 약 200 mg의 본원에 개시된 화합물의 투여량이 더 흔히 사용될 것이다.
- [0364] 단지 예시로서, 본원에 기술된 것과 같은 질환을 치료하는 방법을 위한 본원에 기술된 화합물의 투여량은 대상체의 체중 1 kg 당 일일 약 0.001 내지 약 1 mg, 예를 들어 대상체의 체중 1 kg 당 일일 약 0.001 mg, 약 0.002 mg, 약 0.005 mg, 약 0.010 mg, 0.015 mg, 약 0.020 mg, 약 0.025 mg, 약 0.050 mg, 약 0.075 mg, 약 0.1 mg, 약 0.15 mg, 약 0.2 mg, 약 0.25 mg, 약 0.5 mg, 약 0.75 mg, 또는 약 1 mg이다. 소정의 구현예에서, 기술된 방법을 위한 본원에 기술된 화합물의 투여량은 치료 대상 대상체의 체중 1 kg 당 일일 약 1 내지 약 1000 mg, 예를 들어 일일 약 1 mg, 약 2 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 500 mg, 약 750 mg, 또는 약 1000 mg이다.
- [0365] **화합물의 제조**

[0366] 본 개시의 화합물은 유기 합성 분야의 당업자에게 잘 알려진 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 예시로서, 본 개시의 화합물은 합성 유기 화학 업계에 알려진 합성 방법, 또는 당업자가 이해할 수 있는 이의 변형과 함께, 후술하는 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 본 개시의 화합물(즉, 본 출원의 화합물(예를 들어, 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물 또는 임의의 개별 화합물))은 아래의 일반적인 합성 반응식뿐만 아니라 본원에 기술된 실시예, 반응식, 절차, 및/또는 합성(예를 들어, 실시예)에 개략된 단계에 따라 합성될 수 있다.

[0367] **일반 합성 반응식**

[0368] 예시적인 화합물은 다음의 반응식에 개략된 바와 같은 일반적인 합성 절차에 따라 제조될 수 있다.



[0369]

[0370] 반응식 1

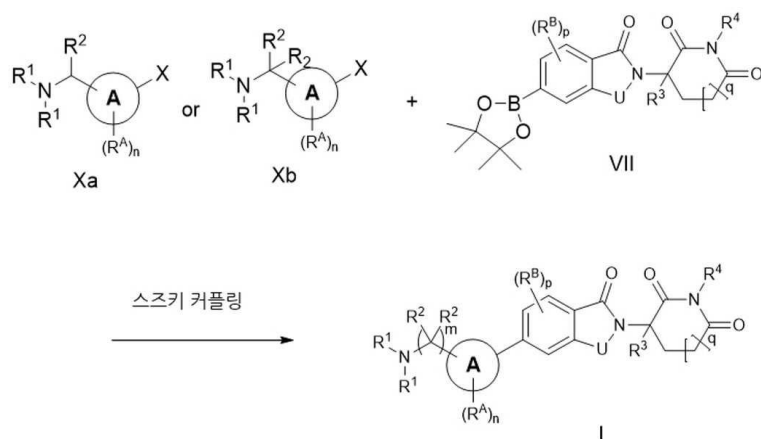
[0371] 반응식 1에 따르면, 상업적으로 이용 가능한 또는 합성적으로 접근 가능한 화학식(II, R은 C_{1-6} 알킬이고, X는 할로젠임)의 치환된 페닐 카르복실레이트를; 60℃내지 100℃의 온도 범위에서; CCl_4 , 벤젠 등과 같은 적절한 용매 중에서; N-브로모숙신이미드(NBS), N-클로로숙신이미드(NCS)와 같은 할로젠 공급원의 존재 하에; 디벤조일 과산화물(BPO), 아조비스이소부티로니트릴(AIBN) 등과 같은 라디칼 개시제와 반응시켜 화학식 (III, R은 C_{1-6} 알킬이고, X는 할로젠임)의 할로겐화된 치환된 페닐 카르복실레이트를 수득한다. 화학식 III의 할로겐화된 치환된 페닐 카르복실레이트를; 0℃내지 25℃의 온도 범위에서, 바람직하게는 10℃에서; MeCN, DMF 등과 같은 비양성자성 용매 중에서; DIPEA, TEA 등과 같은 적절한 염기의 존재 하에; 상업적으로 이용 가능한 또는 합성적으로 접근 가능한 화학식 IV의 아미노 글루타르이미드로 처리하여 화학식 (V)의 화합물을 수득한다. 화학식 (V)의 화합물을; 25℃내지 80℃의 온도 범위에서, 바람직하게는 60℃에서; 디클로로메탄(DCM), 디클로로에탄(DCE) 등과 같은 적절한 용매 중에서; AcOH, TFA 등과 같은 적절한 산의 존재 하에 환화시켜 화학식 (VI)의 환화 화합물을 수득한다. 화학식 (VI)의 화합물을; 60℃내지 약 120℃범위의 온도에서; 디옥산, DMF, THF 등과 같은 적절한 용매 중에서; 팔라듐 촉매화된 붕소화 조건 하에, 상업적으로 이용 가능한 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)과; $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(OAc)_2$ 등과 같은 적절한 촉매와; K_3PO_4 , Cs_2CO_3 , KOAc 등과 같은 적절한 염기와 커플링시켜 화학식 (VII)의 보른 에스테르 화합물을 수득한다.

[0372]

[0373] 반응식 2

[0374] 반응식 2에 따르면, 상업적으로 이용 가능한 또는 합성적으로 접근 가능한 화학식 (VIII, X=할로젠)의 알데히드 또는 케톤을; 0℃내지 약 50℃의 온도 범위에서, 바람직하게는 25℃에서; MeOH, EtOH 등과 같은 알코올성 용매 중에서; NaBCNH₃, NaBH(OAc)₃ 등과 같은 적절한 환원제의 존재 하에, 상업적으로 이용 가능한 또는 합성적으로

접근 가능한 화학식 (IX)의 아민 화합물과 커플링시켜 화학식 (Xa)의 화합물을 수득한다.



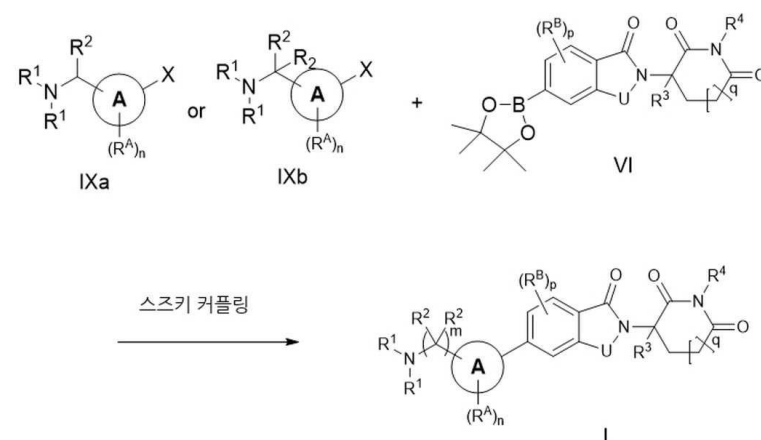
[0375]

[0376]

반응식 3

[0377]

반응식 3에 따르면, 상업적으로 이용 가능한 또는 합성적으로 접근 가능한 화학식 (VIII, X=할로젠)의 알데히드 또는 케톤을; -20℃내지 약 25℃의 온도 범위에서, 바람직하게는 0℃에서; 디에틸 에테르, THF 등과 같은 용매 중에서; 상업적으로 이용 가능한 또는 합성적으로 접근 가능한 화학식 (XI)의 그리냐르 시약과 반응시켜; 화학식 (XII)의 알코올 화합물을 수득하고; 화학식 (XII)의 화합물을; -10℃내지 약 30℃의 온도 범위에서, 바람직하게는 0℃에서; DCM, THF 등과 같은 용매 중에서; DIPEA, TEA 등과 같은 적절한 염기의 존재 하에; MsCl 등과 같은 메실화제와 반응시켜 화학식 (XIII)의 화합물을 수득한다. 화학식 (XIII)의 화합물을; 25℃내지 약 100℃의 온도 범위에서, 바람직하게는 80℃에서; DMF, DMSO 등과 같은 용매 중에서; Cs₂CO₃, K₂CO₃ 등과 같은 적절한 염기의 존재 하에; 상업적으로 이용 가능한 또는 합성적으로 접근 가능한 화학식 (IX)의 아민과 반응시켜 화학식 (Xb)의 화합물을 수득한다.



[0378]

[0379]

반응식 4

[0380]

반응식 4에 따르면, 화학식 (VII)의 보론산 에스테르 화합물을; 60℃내지 약 120℃의 온도 범위에서, 바람직하게는 80℃에서; 물과 같은 공용매가 포함된 디옥산, DMF 등과 같은 적절한 용매 중에서; Pd(Ph₃P)₄, Pd₂(dba)₃, Pd(dddppf)Cl₂ 등과 같은 적절한 촉매; K₃PO₄, Cs₂CO₃ 등과 같은 적절한 염기를 사용하는 스즈키 커플링 조건 하에, 화학식 (Xa) 또는 (Xb)의 할로겐화된 화합물과 반응시켜, 화학식 (I)의 청구된 화합물을 수득한다.

[0381]

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

Interscience, 1994)]을 참조한다.

[0382] 본원에 기술된 반응에 사용된 화합물은 상업적으로 이용 가능한 화학물질 및/또는 화학 문헌에 기술된 화합물로부터 시작하여, 당업자에게 알려진 유기 합성 기술에 따라 만들어진다. "상업적으로 이용 가능한 화학물질"은 Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, including Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH, Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chem Service Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD), 및 Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA)를 포함하는 표준 상업적 공급원으로부터 입수한다.

[0383] 본원에 기술된 화합물을 제조하는 데 유용한 반응물의 합성을 상세히 기술하거나, 제조를 기술하는 논문에 대한 참조를 제공하는 적절한 참조 도서와 논문은, 예를 들어 문헌["Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York]; 문헌[S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983]; 문헌[H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972]; 문헌[T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992]; 문헌[J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992]을 포함한다. 본원에 기술된 화합물을 제조하는 데 유용한 반응물의 합성을 상세히 기술하거나, 제조를 기술하는 논문에 대한 참조를 제공하는 추가적인 적절한 참조 도서와 논문은, 예를 들어 문헌[Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5]; 문헌[Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5]; 문헌[Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4]; 문헌[March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2]; 문헌[Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1]; 문헌[Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9]; 문헌[Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0]; 문헌[Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2]; 문헌["Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes]; 문헌["Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes]; 및 문헌["Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes]을 포함한다.

[0384] 특이적이고 유사한 반응물은 임의로, 대부분의 공공 및 대학 라이브러리뿐만 아니라 온라인을 통해서도 이용 가능한, 미국 화학회(American Chemical Society)의 케미컬 애브스트랙트 서비스(Cheical Abstract Service)에 의해 제조된 알려진 화학물질의 색인을 통해 식별된다. 알려져 있지만 카탈로그에서 상업적으로 이용할 수 없는 화학물질은 임의로, 다수의 표준 화학물질 공급 연구실(예를 들어, 위에 열거된 것들)이 맞춤형 합성 서비스를 제공하는 맞춤형 화학물질 합성 합성 연구실에 의해 제조된다. 본원에 기술된 화합물의 약학적 염의 제조 및 선택에 대해서는 문헌[P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002]을 참조한다.

[0385] 분석 방법, 물질, 및 기기

[0386] 달리 언급되지 않는 한, 시약 및 용매는 상업적 공급업체로부터 입수한 그대로 사용하였다. 양성자 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼은 Bruker 또는 Varian 분광계 중 어느 하나를 이용해 400 MHz에서 얻었다. 스펙트럼은 ppm(δ)으로 주어지고, 커플링 상수 J는 헤르츠로 보고된다. 테트라메틸실란(TMS)을 내부 표준으로서 사용하였다. 액체 크로마토그래피-질량 분광분석(LC/MS)은 SHIMADZU LCMS-2020EV 또는 Agilent 1260-6125B LCMS를 사용하여 수집하였다. 순도 및 저 해상도 질량 스펙트럼 데이터는 Agilent 1260-6125B LCMS 시스템(다이오드 어레이

검출기, 및 Agilent G6125BA 질량 분광계가 구비됨)을 사용하거나 Waters Acquity UPLC 시스템(다이오드 어레이 검출기, 및 Waters 3100 질량 검출기가 구비됨)을 사용하여 측정하였다. 순도는 UV 파장 214 nm, 220 nm, 254 nm 및 ESI를 특징으로 하였다. 컬럼: 포로셀 120 EC-C18 2.7 μm 4.6 X 100 mm; 유속 0.8 mL/분; 용매 A(100/0.1 물/포름산), 용매 B(100 아세트오니트릴); 구배: 0.3분까지 5% B 유지, 0.3 내지 2분 동안 5~95% B, 4.8분까지 95% B 유지, 4.8 내지 504분 동안 95~5% B, 이어서 6.5분까지 5% B 유지. 또는 컬럼: Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm 2.1 X 50 mm; 유속 0.5 mL/분; 용매 A (0.1% 포름산이 포함된 물), 용매 B (아세트오니트릴); 구배: 0.2분 동안 5% B 유지, 0.2 내지 2.0분 동안 5~95% B, 3.1분까지 95% B 유지, 이어서 3.5분까지 5% B.

[0387] 생물학적 검증

[0388] 본 출원의 화합물의 생물학적 활성은 당업계에 알려진 방법 및 검정으로 평가될 수 있다.

[0389] CRBN/DDB1에 대한 화합물의 결합 효능은 HTRF 검정 기술을 사용하여 결정된다. HTRF 신호는 Cy5-표지된 탈리도마이드를 시험 화합물을 이용해 His 태그된 CRBN+DDB-DLS7+CXU4로 변위시킴으로써 측정된다. 4개의 파라미터 투여량 반응 곡선을 사용하는 XLfit을 사용해 데이터를 분석하여 IC_{50} 을 결정한다.

[0390] IKZF2의 세포 분해 활성은 Jurkat 세포에서 0.001, 0.01, 0.1, 1 내지 10 μM 의 시험 화합물 농도로 FACS에 의해 24시간 동안 측정된다. 단백질 농도는 PVDF 멤브레인 및 IKZF2에 대한 항체에 의한 면역블롯에 의해 평가된다. 밴드 강도는 XLfit을 사용하여 정량화하고 분석한다.

[0391] 대안적으로, IKZF2의 세포 분해 활성은 Jurkat 세포에서 0.05 내지 10 μM 의 시험 화합물 농도로 FACS에 의해 24시간 동안 측정된다. 세포를 IKZF2 일차 항체 및 이차 항체로 염색한 다음, iQue 유세포 계측기로 영상화하고, iQue 소프트웨어를 사용하여 IKZF2 수준을 정량화한다.

[0392] 대안적으로, IKZF2의 세포 분해 활성은 변형된 HEK293T Flp-in-HiBiT 세포에 적용하는 HiBiT 단백질 태그화 시스템을 이용하여 HiBiT IKZF2 검정에 의해 측정된다. 시험 화합물 및 기준 화합물을 1 μM 의 11회 투여량으로 3배로 희석한다. 처리한 세포에서 HiBiT 태그의 생물발광을 검출하기 위해 Nano-Glo® HiBiT 용해 검출 시스템을 사용하여, 발광 수준에 비례하는 태그의 풍부도를 결정한다. DMSO에 대해 정규화한 후, 투여량-반응 곡선을 도표화하여(GraphPad Prism) 각 화합물에 의해 HiBiT-헬리오스 분해의 50%가 달성된 농도 지점을 결정한다.

[0393] 대안적으로, IKZF1의 세포 분해 활성은 변형된 HEK293T Flp-in-HiBiT 세포에 적용하는 HiBiT 단백질 태그화 시스템을 이용하여 HiBiT IKZF1 검정에 의해 측정된다. 시험 화합물 및 기준 화합물을 1 μM 의 11회 투여량으로 3배로 희석한다. 처리한 세포에서 HiBiT 태그의 생물발광을 검출하기 위해 Nano-Glo® HiBiT 용해 검출 시스템을 사용하여, 발광 수준에 비례하는 태그의 풍부도를 결정한다. DMSO에 대해 정규화한 후, 투여량-반응 곡선을 도표화하여(GraphPad Prism) 각 화합물에 의해 HiBiT-이카로스 분해의 50%가 달성된 농도 지점을 결정한다.

[0394] 사용 방법

[0395] 소정의 양태에서, 본 개시는 대상체에서 IKZF2 단백질을 분해하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0396] 소정의 양태에서, 본 개시는 대상체에서 IKZF2 단백질을 분해하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서 본원에 개시된 화합물의 용도를 제공한다.

[0397] 소정의 양태에서, 본 개시는 대상체에서 IKZF2 단백질을 분해하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물을 제공한다.

[0398] 소정의 양태에서, 본 개시는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물을 (예를 들어 치료적 유효량으로) 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0399] 소정의 양태에서, 본 개시는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물을 (예를 들어 치료적 유효량으로) 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0400] 소정의 양태에서, 본 개시는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서 본원에 개시된 화합물의 용도를 제공한다.

[0401] 소정의 양태에서, 본 개시는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하기 위한

의약을 제조하는 데 있어서 본원에 개시된 화합물의 용도를 제공한다.

- [0402] 소정의 양태에서, 본 개시는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물을 제공한다.
- [0403] 소정의 양태에서, 본 개시는 질환 또는 장애를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물을 제공한다.
- [0404] 소정의 구현예에서, 질환 또는 장애는 IKZF2-매개 질환 또는 장애이다.
- [0405] 소정의 구현예에서, 질환 또는 장애는 T 세포 백혈병, T 세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 골수성 백혈병, 비소세포 폐암(NSCLC), 흑색종, 삼중 음성 유방암(TNBC), 비인두암(NPC), 현미부수체 안정성 대장암(mssCRC), 흉선종, 카르시노이드, 및 위장관 기질 종양(GIST)으로부터 선택된다.
- [0406] 소정의 양태에서, 본 개시는 대상체에서 (a) IL-2 생산을 증가시키는 방법; (b) 조절 T 세포를 억제하는 방법; (c) 효과기 T 세포를 강화시키는 방법; (d) 종양 성장을 억제하는 방법; 및/또는 (e) 종양 퇴행을 향상시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0407] 소정의 양태에서, 본 개시는 대상체에서 (a) IL-2 생산을 증가시키고; (b) 조절 T 세포를 억제하고; (c) 효과기 T 세포를 강화시키고; (d) 종양 성장을 억제하고/하거나; (e) 종양 퇴행을 강화하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서 본원에 개시된 화합물의 용도를 제공한다.
- [0408] 소정의 구현예에서, 대상체는 포유동물이다.
- [0409] 소정의 구현예에서, 대상체는 인간이다.
- [0410] **정의**
- [0411] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 반대로 명시되지 않는 한, 다음의 용어는 아래에 표시된 의미를 갖는다.
- [0412] *화학적 정의*
- [0413] 특정 작용기의 정의 및 화학적 용어는 이하에서 더욱 상세히 설명된다. 화학 원소는 문헌[Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.]의 내부 표지에 따라 식별되고, 특정 작용기는 일반적으로 그 안에 기술된 바와 같이 정의된다. 또한, 유기 화학의 일반적인 원리를 비롯하여 특이적 기능성 모이어티 및 반응성도 Thomas Sorrell의 문헌[Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999]; Smith 및 March의 문헌[March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001]; Larock의 문헌[Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989]; 및 Carruthers의 문헌[Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기술되어 있다.
- [0414] 본원에 기술된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 따라서 거울상이성질체 및/또는 부분 입체 이성질체와 같은 다양한 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분 입체이성질체 또는 기하학적 이성질체의 형태일 수 있거나, 라세미 혼합물 및 하나 이상의 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 포함하는 입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있다. 이성질체는, 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPFC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함하여, 당업자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 분리될 수 있거나; 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, Jacques 등의 문헌[Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)]; Wilen 등의 문헌[Tetrahedron 33:2725 (1977)]; Eliel의 문헌[Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)]; 및 Wilen의 문헌[Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.F. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다.
- [0415] 본 발명은 본원에 기술된 화합물을 다른 이성질체가 실질적으로 없는 개별 이성질체로서, 및 대안적으로는, 다양한 이성질체의 혼합물로서 추가로 포함한다.
- [0416] 값의 범위가 열거될 때, 이는 범위 내의 각 값 및 하위 범위를 포함하도록 의도된다. 예를 들어 "C₁₋₆ 알킬"은

C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, 및 C₅₋₆ 알킬을 포함하도록 의도된다.

[0417]

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

[0418]

본원에서 사용되는 바와 같이, "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소기의 라디칼("C₁₋₂₀ 알킬")을 지칭한다. 소정의 구현예에서, 알킬기는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₁₂ 알킬"). 소정의 구현예에서, 알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₁₀ 알킬"). 소정의 구현예에서, 알킬기는 1 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₉ 알킬"). 소정의 구현예에서, 알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₈ 알킬"). 소정의 구현예에서, 알킬기는 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₇ 알킬"). 소정의 구현예에서, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₆ 알킬", 이는 본원에서 "저급 알킬"로도 지칭됨). 소정의 구현예에서, 알킬기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₅ 알킬"). 소정의 구현예에서, 알킬기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₄ 알킬"). 소정의 구현예에서, 알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₃ 알킬"). 소정의 구현예에서, 알킬기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₂ 알킬"). 소정의 구현예에서, 알킬기는 1개의 탄소 원자를 갖는다("C₁ 알킬"). C₁₋₆ 알킬기의 예는 메틸(C₁), 에틸(C₂), *n*-프로필(C₃), 이소프로필(C₃), *n*-부틸(C₄), *삼차*-부틸(C₄), *이차*-부틸(C₄), 이소부틸(C₄), *n*-펜틸(C₅), 3-펜타닐(C₅), 아밀(C₅), 네오펜틸(C₅), 3-메틸-2-부타닐(C₅), *삼차* 아밀(C₅), 및 *n*-헥실(C₆)을 포함한다. 알킬기의 추가 예는 *n*-헵틸(C₇), *n*-옥틸(C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 알킬기의 각각의 경우는 독립적으로 하나 이상의 치환기(예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기)로 임의로 치환된다(즉, 치환되지 않거나("치환되지 않은 알킬") 치환됨("치환된 알킬")). 소정의 구현예에서, 알킬기는 치환되지 않은 C₁₋₁₀ 알킬(예: -CH₃)이다. 소정의 구현예에서, 알킬기는 치환된 C₁₋₁₀ 알킬이다. 공통의 알킬 약어는 Me (-CH₃), Et (-CH₂CH₃), *i*-Pr (-CH(CH₃)₂), *n*-Pr (-CH₂CH₂CH₃), *n*-Bu (-CH₂CH₂CH₂CH₃), 또는 *i*-Bu (-CH₂CH(CH₃)₂)를 포함한다.

[0419]

본원에서 사용되는 바와 같이, "알킬렌"은 2개의 수소가 제거되어 2가 라디칼을 제공하는 알킬기를 지칭한다. 특정 "알킬렌" 기에 대해 탄소의 범위 또는 수가 제공되는 경우, 범위 또는 수는 선형 탄소 2가 사슬 내의 탄소의 범위 또는 수를 지칭하는 것으로 이해된다. "알킬렌"기는 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 예시적인 치환되지 않은 2가 알킬렌기는 메틸렌(-CH₂-), 에틸렌(-CH₂CH₂-), 프로필렌(-CH₂CH₂CH₂-), 부틸렌(-CH₂CH₂CH₂CH₂-), 펜틸렌(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), 헥실렌(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-) 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 치환된, 예를 들어 하나 이상의 알킬(메틸) 기로 치환된 예시적인 치환된 2가 알킬렌기는 치환된 메틸렌(-CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂-), 치환된 프로필렌(-CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂CH₂C(CH₃)₂-) 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 치환된, 예를 들어 하나 이상의 알킬(메틸) 기로 치환된 예시적인 치환된 2가 알킬렌기는 치환된 메틸렌(-CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂-), 치환된 프로필렌(-CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂CH₂C(CH₃)₂-) 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0420]

본원에서 사용되는 바와 같이, "알케닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의 탄소-탄소 이중 결합), 및 임의로 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합(예를 들어, 1, 2,

3, 또는 4개의 탄소-탄소 삼중 결합)을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다("C₂₋₂₀ 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐은 임의의 삼중 결합을 함유하지 않는다. 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₁₀ 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₉ 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₈ 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₇ 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₆ 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₅ 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₄ 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₃ 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2개의 탄소 원자를 갖는다("C₂ 알케닐"). 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부에 있거나(예: 2-부테닐) 말단에 있을 수 있다(예: 1-부테닐). C₂₋₄ 알케닐기의 예는 에테닐(C₂), 1-프로페닐(C₃), 2-프로페닐(C₃), 1-부테닐(C₄), 2-부테닐(C₄), 부타디에닐(C₄) 등을 포함한다. C₂₋₆ 알케닐기의 예는 전술한 C₂₋₄ 알케닐기뿐만 아니라 펜테닐(C₅), 펜타디에닐(C₅), 헥세닐(C₆) 등을 포함한다. 알케닐의 추가 예는 헵테닐(C₇), 옥테닐(C₈), 옥타트리에닐(C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 알케닐기의 각각의 경우는 독립적으로 하나 이상의 치환기(예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기)로 임의로 치환된다(즉, 치환되지 않거나("치환되지 않은 알케닐") 치환됨("치환된 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 치환되지 않은 C₂₋₁₀ 알케닐이다. 소정의 구현예에서, 알케닐기는 치환된 C₂₋₁₀ 알케닐이다.

[0421]

본원에서 사용되는 바와 같이, "알케닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의 탄소-탄소 이중 결합), 및 임의로 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의 탄소-탄소 삼중 결합)을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다("C₂₋₂₀ 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐은 임의의 삼중 결합을 함유하지 않는다. 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₁₀ 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₉ 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₈ 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₇ 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₆ 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₅ 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₄ 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₃ 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 2개의 탄소 원자를 갖는다("C₂ 알케닐"). 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부에 있거나(예: 2-부테닐) 말단에 있을 수 있다(예: 1-부테닐). C₂₋₄ 알케닐기의 예는 에테닐(C₂), 1-프로페닐(C₃), 2-프로페닐(C₃), 1-부테닐(C₄), 2-부테닐(C₄), 부타디에닐(C₄) 등을 포함한다. C₂₋₆ 알케닐기의 예는 전술한 C₂₋₄ 알케닐기뿐만 아니라 펜테닐(C₅), 펜타디에닐(C₅), 헥세닐(C₆) 등을 포함한다. 알케닐의 추가 예는 헵테닐(C₇), 옥테닐(C₈), 옥타트리에닐(C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 알케닐기의 각각의 경우는 독립적으로 하나 이상의 치환기(예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기)로 임의로 치환된다(즉, 치환되지 않거나("치환되지 않은 알케닐") 치환됨("치환된 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐기는 치환되지 않은 C₂₋₁₀ 알케닐이다. 소정의 구현예에서, 알케닐기는 치환된 C₂₋₁₀ 알케닐이다.

[0422]

본원에서 사용되는 바와 같이, "알케닐렌"은 2개의 수소가 제거되어 2가 라디칼을 제공하는 알케닐기를 지칭한다. 특정 "알케닐렌" 기에 대해 탄소의 범위 또는 수가 제공되는 경우, 범위 또는 수는 선형 탄소 2가 사슬 내의 탄소의 범위 또는 수를 지칭하는 것으로 이해된다. "알케닐렌"기는 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 예시적인 치환되지 않은 2가 알케닐렌기는 에테닐렌(-CH=CH-) 및 프로페닐렌(예를 들어, -CH=CHCH₂-, -CH₂-CH=CH-)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 예를 들어, 하나 이상의 알킬(메틸)기로 치환된 예시적인 치환된 2가 알케닐렌기는 치환된 에틸렌(-C(CH₃)=CH-, -CH=C(CH₃)-), 치환된 프로필렌(예를 들어, -C(CH₃)=CHCH₂-, -CH=C(CH₃)CH₂-, -CH=CHCH(CH₃)-, -CH=CHC(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-CH=CH-, -C(CH₃)₂-CH=CH-, -CH₂-C(CH₃)=CH-, -CH₂-CH=C(CH₃)-) 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0423] 본원에서 사용되는 바와 같이, "알킬닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의 탄소-탄소 삼중 결합), 및 임의로 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의 탄소-탄소 이중 결합)을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다("C₂₋₂₀ 알킬닐"). 소정의 구현예에서, 알킬닐은 임의의 이중 결합을 함유하지 않는다. 소정의 구현예에서, 알킬닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₁₀ 알킬닐"). 소정의 구현예에서, 알킬닐기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₉ 알킬닐"). 소정의 구현예에서, 알킬닐기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₈ 알킬닐"). 소정의 구현예에서, 알킬닐기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₇ 알킬닐"). 소정의 구현예에서, 알킬닐기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₆ 알킬닐"). 소정의 구현예에서, 알킬닐기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₅ 알킬닐"). 소정의 구현예에서, 알킬닐기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₄ 알킬닐"). 소정의 구현예에서, 알킬닐기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₃ 알킬닐"). 소정의 구현예에서, 알킬닐기는 2개의 탄소 원자를 갖는다("C₂ 알킬닐"). 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부에 있거나(예: 2-부티닐) 말단에 있을 수 있다(예: 1-부티닐). C₂₋₄ 알킬닐 기의 예는 에틸닐(C₂), 1-프로피닐(C₃), 2-프로피닐(C₃), 1-부티닐(C₄), 2-부티닐(C₄) 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. C₂₋₆ 알킬닐기의 예는 전술한 C₂₋₄ 알킬닐기뿐만 아니라 펜티닐(C₅), 헥시닐(C₆) 등도 포함한다. 알킬닐의 추가 예는 헵티닐(C₇), 옥티닐(C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 알킬닐기의 각각의 경우는 독립적으로 하나 이상의 치환기(예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기)로 임의로 치환된다(즉, 치환되지 않거나("치환되지 않은 알킬닐") 치환됨("치환된 알킬닐"). 소정의 구현예에서, 알킬닐기는 치환되지 않은 C₂₋₁₀ 알킬닐이다. 소정의 구현예에서, 알킬닐기는 치환된 C₂₋₁₀ 알킬닐이다.

[0424] 본원에서 사용되는 바와 같이, "알킬닐렌"은 2개의 수소가 제거되어 2가 라디칼을 제공하는 선형 알킬닐기를 지칭한다. 특정 "알킬닐렌" 기에 대해 탄소의 범위 또는 수가 제공되는 경우, 범위 또는 수는 선형 탄소 2가 사슬 내의 탄소의 범위 또는 수를 지칭하는 것으로 이해된다. "알킬닐렌"기는 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 예시적인 2가 알킬닐렌기는 치환된 또는 치환되지 않은 에틸닐렌, 치환된 또는 치환되지 않은 프로피닐렌 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0425] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로알킬"은 부모 사슬 내에 1개 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의) 헤테로원자(예를 들어, 산소, 황, 질소, 붕소, 실리콘, 인)를 추가로 포함하는 본원에서 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭하되, 하나 이상의 헤테로원자는 부모 탄소 사슬 내에서 인접한 탄소 원자 사이에 삽입되고/되거나 하나 이상의 헤테로원자는 탄소 원자와 부모 분자 사이에, 즉 부착 지점 사이에 삽입된다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로C₁₋₁₀ 알킬")를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 9개의 탄소 원자 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로C₁₋₉ 알킬")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로C₁₋₈ 알킬")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 7개의 탄소 원자 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로C₁₋₇ 알킬")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 기("헤테로C₁₋₆ 알킬")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 5개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로C₁₋₅ 알킬")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 4개의 탄소 원자 및/또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로C₁₋₄ 알킬")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로C₁₋₃ 알킬")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 2개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로C₁₋₂ 알킬")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로C₁ 알킬")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 2 내지 6개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로C₂₋₆ 알킬")이다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로알킬기의 각각의 경우는 독립적으로 치환되지 않거나("치환되지 않은 헤테로알킬"), 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 헤테로알킬"). 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 치환되지 않은 헤테로C₁₋₁₀ 알킬이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 치환된 헤테로C₁₋₁₀ 알킬이다.

[0426] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로알케닐"은 1개 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의) 헤테로원자(예를 들어, 산소, 황, 질소, 붕소, 실리콘, 인)를 추가로 포함하는 본원에서 정의된 바와 같은 알케닐기를 지칭하되, 하나 이상의 헤테로원자는 부모 탄소 사슬 내에서 인접한 탄소 원자 사이에 삽입되고/되거나 하나 이상의 헤테로원자는 탄소 원자와 부모 분자 사이에, 즉 부착 지점 사이에 삽입된다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합, 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 기("헤테로C₂₋₁₀ 알케닐")를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 9개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합, 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 기("헤테로C₂₋₉ 알케닐")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 8개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합, 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 기("헤테로C₂₋₈ 알케닐")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 7개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합, 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 기("헤테로C₂₋₇ 알케닐")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합, 및 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 기("헤테로C₂₋₆ 알케닐")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 5개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 기("헤테로C₂₋₅ 알케닐")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 4개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합, 및 2개의 헤테로원자를 갖는 기("헤테로C₂₋₄ 알케닐")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 3개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합, 및 1개의 헤테로원자를 갖는 기("헤테로C₂₋₃ 알케닐")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 기("헤테로C₂₋₅ 알케닐")이다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로알케닐기의 각각의 경우는 독립적으로 치환되지 않거나("치환되지 않은 헤테로알케닐"), 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 헤테로알케닐"). 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 치환되지 않은 헤테로C₂₋₁₀ 알케닐이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 치환된 헤테로C₂₋₁₀ 알케닐이다.

[0427] 본원에서 사용되는 바와 같이, "알케닐렌"은 2개의 수소가 제거되어 2가 라디칼을 제공하는 알케닐기를 지칭한다. 특정 "알케닐렌" 기에 대해 탄소의 범위 또는 수가 제공되는 경우, 범위 또는 수는 선형 탄소 2가 사슬 내의 탄소의 범위 또는 수를 지칭하는 것으로 이해된다. "알케닐렌"기는 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 예시적인 치환되지 않은 2가 알케닐렌기는 에틸렌(-CH=CH-) 및 프로페닐렌(예를 들어, -CH=CHCH₂-, -CH₂-CH=CH-)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 예를 들어, 하나 이상의 알킬(메틸)기로 치환된 예시적인 치환된 2가 알케닐렌기는 치환된 에틸렌(-C(CH₃)=CH-, -CH=C(CH₃)-), 치환된 프로필렌(예를 들어, -C(CH₃)=CHCH₂-, -CH=C(CH₃)CH₂-, -CH=CHCH(CH₃)-, -CH=CHC(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-CH=CH-, -C(CH₃)₂-CH=CH-, -CH₂-C(CH₃)=CH-, -CH₂-CH=C(CH₃)-) 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0428] 본원에서 사용되는 바와 같이, "알키닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의 탄소-탄소 삼중 결합), 및 임의로 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의 탄소-탄소 이중 결합)을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다("C₂₋₂₀ 알키닐"). 소정의 구현예에서, 알키닐은 임의의 이중 결합을 함유하지 않는다. 소정의 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₁₀ 알키닐"). 소정의 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₉ 알키닐"). 소정의 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₈ 알키닐"). 소정의 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₇ 알키닐"). 소정의 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₆ 알키닐"). 소정의 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₅ 알키닐"). 소정의 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₄ 알키닐"). 소정의 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₃ 알키닐"). 소정의 구현예에서, 알키닐기는 2개의 탄소 원자를 갖는다("C₂ 알키닐"). 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부에 있거나(예: 2-부티닐) 말단에 있을 수 있다(예: 1-부티닐). C₂₋₄ 알키닐 기의 예는 에티닐(C₂), 1-프로피닐(C₃), 2-프로피닐(C₃), 1-부티닐(C₄), 2-부티닐(C₄) 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. C₂₋₆ 알케닐기의 예는 전술한 C₂₋₄ 알키닐기뿐만 아니라 펜티닐(C₅), 헥시닐(C₆) 등도 포함한다. 알키닐의 추가 예는 헵티닐(C₇), 옥티닐(C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 알키닐기의 각각의 경우는 독립적으로 하나 이상의 치환기(예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개

의 치환기, 또는 1개의 치환기)로 임의로 치환된다(즉, 치환되지 않거나("치환되지 않은 알킬닐") 치환됨("치환된 알킬닐"). 소정의 구현예에서, 알킬닐기는 치환되지 않은 C_{2-10} 알킬닐이다. 소정의 구현예에서, 알킬닐기는 치환된 C_{2-10} 알킬닐이다.

[0429]

본원에서 사용되는 바와 같이, "알킬닐렌"은 2개의 수소가 제거되어 2가 라디칼을 제공하는 선형 알킬닐기를 지칭한다. 특정 "알킬닐렌" 기에 대해 탄소의 범위 또는 수가 제공되는 경우, 범위 또는 수는 선형 탄소 2가 사슬 내의 탄소의 범위 또는 수를 지칭하는 것으로 이해된다. "알킬닐렌"기는 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 예시적인 2가 알킬닐렌기는 치환된 또는 치환되지 않은 에틸닐렌, 치환된 또는 치환되지 않은 프로필닐렌 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0430]

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로알킬"은 부모 사슬 내에 1개 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의) 헤테로원자(예를 들어, 산소, 황, 질소, 붕소, 실리콘, 인)를 추가로 포함하는 본원에서 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭하되, 하나 이상의 헤테로원자는 부모 탄소 사슬 내에서 인접한 탄소 원자 사이에 삽입되고/되거나 하나 이상의 헤테로원자는 탄소 원자와 부모 분자 사이에, 즉 부착 지점 사이에 삽입된다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로 C_{1-10} 알킬")를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 9개의 탄소 원자 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로 C_{1-9} 알킬")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로 C_{1-8} 알킬")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 7개의 탄소 원자 및 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로 C_{1-7} 알킬")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 기("헤테로 C_{1-6} 알킬")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 5개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로 C_{1-5} 알킬")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 4개의 탄소 원자 및/또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로 C_{1-4} 알킬")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로 C_{1-3} 알킬")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1 내지 2개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로 C_{1-2} 알킬")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 1개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로 C_1 알킬")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 2 내지 6개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로 C_{2-6} 알킬")이다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로알킬기의 각각의 경우는 독립적으로 치환되지 않거나("치환되지 않은 헤테로알킬"), 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 헤테로알킬"). 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 치환되지 않은 헤테로 C_{1-10} 알킬이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알킬기는 치환된 헤테로 C_{1-10} 알킬이다.

[0431]

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

갖는 기("헤테로C₂₋₃ 알케닐")이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 기("헤테로C₂₋₅ 알케닐")이다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로알케닐기의 각각의 경우는 독립적으로 치환되지 않거나("치환되지 않은 헤테로알케닐"), 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 헤테로알케닐"). 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 치환되지 않은 헤테로C₂₋₁₀ 알케닐이다. 소정의 구현예에서, 헤테로알케닐기는 치환된 헤테로C₂₋₁₀ 알케닐이다.

[0432] 본원에서 사용되는 바와 같이, "카르보시클릴렌"은 2개의 수소가 제거되어 2가 라디칼을 제공하는 카르보시클릴기를 지칭한다. 2가 라디칼은 카르보시클릴렌기의 상이한 원자 상에 존재하거나 동일한 원자 상에 존재할 수 있다. 특정 "카르보시클릴" 기에 대해 탄소의 범위 또는 수가 제공되는 경우, 범위 또는 수는 카르보시클릴기 내의 탄소의 범위 또는 수를 지칭하는 것으로 이해된다. "카르보시클릴"기는 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0433] "헤테로시클릴"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 3원 내지 12원 비방향족 고리 시스템의 라디칼을 지칭하는데, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 황, 붕소, 인, 및 규소로부터 독립적으로 선택된다("3원 내지 12원 헤테로시클릴"). 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릴기에서, 부작 지점은 허용되는 원자가에 따라 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3원 헤테로시클릴기는 아지르디닐, 옥시라닐, 티오레닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4원 헤테로시클릴기는 아제티디닐, 옥세타닐, 및 티에타닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로시클릴기는 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜, 디하이드로티오펜, 피롤리디닐, 디하이드로피롤릴, 및 피롤릴-2,5-디온을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로시클릴기는 디옥솔라닐, 옥사설파라닐, 디설파라닐, 및 옥사졸리딘-2-온을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로시클릴기는 트리아졸리닐, 옥사디아졸리닐, 및 티아디아졸리닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로시클릴기는 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피리디닐, 및 티아닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로시클릴기는 피페라지닐, 모르폴리닐, 디티아닐, 디옥사닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로시클릴기는 트리아지나닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7원 헤테로시클릴기는 아제파닐, 옥세파닐, 및 티에파닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8원 헤테로시클릴기는 아조카닐, 옥세카닐, 및 티오키아닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. C₆ 아릴 고리(본원에서 5,6-이환 헤테로환형 고리로도 지칭됨)에 융합된 예시적인 5원 헤테로시클릴기는 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디하이드로벤조푸라닐, 디하이드로벤조티에닐, 벤조옥사졸리노닐 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 아릴 고리(본원에서 6,6-이환 헤테로환형 고리로도 지칭됨)에 융합된 예시적인 6원 헤테로시클릴기는 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0434] 소정의 구현예에서, 헤테로시클릴기는 고리 탄소 원자 및 1~4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 12원 비방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 황, 붕소, 인, 및 규소로부터 독립적으로 선택된다("5원 내지 12원 헤테로시클릴"). 소정의 구현예에서, 헤테로시클릴기는 고리 탄소 원자 및 1~4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 10원 비방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 황, 붕소, 인, 및 규소로부터 독립적으로 선택된다("5원 내지 10원 헤테로시클릴"). 소정의 구현예에서, 헤테로시클릴기는 고리 탄소 원자 및 1~4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 8원 비방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5원 내지 8원 헤테로시클릴"). 소정의 구현예에서, 헤테로시클릴기는 고리 탄소 원자 및 1~4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원 비방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5원 내지 6원 헤테로시클릴"). 소정의 구현예에서, 5원 내지 6원 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1~3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 소정의 구현예에서, 5원 내지 6원 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1~2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 소정의 구현예에서, 5원 내지 6원 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0435] 전술한 실시예가 예시하는 바와 같이, 소정의 구현예에서, 헤테로시클릴기는 융합된, 가교된, 또는 스피로 고리 시스템을 함유하는 단환("단환 헤테로시클릴") 또는 다환("다환 헤테로시클릴")일 수 있고, 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 헤테로시클릴 다환 고리 시스템은 하나의 고리 내에 또는 모든 고리 내에 하나 이상의

헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로시클릴"은 전술한 바와 같은 헤테로시클릴기가 하나 이상의 카르보시클릴기와 융합되는 고리 시스템도 포함하는데(부착 지점은 카르보시클릴 고리 상에 있거나 헤테로시클릴 고리 상에 있음), 이러한 경우에, 고리 구성원의 수는 전체 고리 시스템 내에 있는 고리 구성원의 총 수를 나타낸다. 이러한 경우에 있어서, 치환이 표시되는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 치환은 헤테로시클릴 상에서 발생하거나 하나 이상의 카르보시클릴 기 상에서 발생할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로시클릴의 각각의 경우는 독립적으로 임의로 치환된다. 즉, 치환되지 않거나("치환되지 않은 헤테로시클릴") 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 헤테로시클릴"). 소정의 구현예에서, 헤테로시클릴기는 치환되지 않은 3원 내지 12원 헤테로시클릴이다. 소정의 구현예에서, 헤테로시클릴기는 치환된 3원 내지 12원 헤테로시클릴이다.

[0436] "융합된 헤테로시클릴" 또는 "융합된 헤테로환"은, 위에서 정의된 것과 같은 헤테로시클릴기가 위에서 정의된 것과 같은 하나 이상의 헤테로시클릴기 또는 카르보시클릴기와 융합되는, 즉 2개의 공통 원자를 공유하는(보통은 하나의 공통 결합을 공유하는) 고리 시스템을 지칭하는데, 여기서 부착 지점은 융합된 고리 중 어느 하나에 있다. 이러한 경우에, 고리 구성원의 수는 융합된 고리 시스템 내의 고리 구성원의 총 수를 나타낸다. 치환이 표시되는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 치환은 융합된 고리 중 어느 하나에서 발생할 수 있다.

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

[0438] "가교된 헤테로시클릴" 또는 "가교된 헤테로환"은 위에서 정의된 것과 같은 헤테로시클릴기가 위에서 정의된 것과 같은 하나 하나 이상의 헤테로시클릴기 또는 카르보시클릴기와 가교된 구조를 형성하는, 즉 3개 이상의 공통 원자를 공유하는(보통은 2개 이상의 결합을 공유하는) 고리 시스템을 지칭하는데, 여기서 부착 지점은 가교된 구조가 포매되는 헤테로시클릴 고리 또는 카르보시클릴 고리 상에 있다. 이러한 경우에, 고리 구성원의 수는 가교된 구조가 포매되는 헤테로시클릴 고리 또는 카르보시클릴 고리의 고리 구성원의 총 수를 나타낸다. 치환이 표시되는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 치환은 가교된 구조가 포매되는 헤테로시클릴 고리 또는 카르보시클릴 고리 중 어느 하나 상에서 발생할 수 있다.

[0439] 본원에서 사용되는 바와 같이, "헤테로시클릴렌"은 2개의 수소가 제거되어 2가 라디칼을 제공하는 헤테로시클릴기를 지칭한다. 2가 라디칼은 헤테로시클릴렌기의 상이한 원자 상에 존재하거나 동일한 원자 상에 존재할 수 있다. 특정 "헤테로시클릴렌" 기에 대해 고리 구성원의 범위 또는 수가 제공되는 경우, 범위 또는 수는 헤테로시클릴렌기 내의 고리 구성원의 수를 지칭하는 것으로 이해된다. "헤테로시클릴렌"기는 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0440] 본원에서 사용되는 바와 같이, "알콕시"는 -OR 기를 지칭하며, 여기서 R은 본원에서 정의된 바와 같은 알킬이다. C₁₋₆ 알콕시는 -OR 기를 지칭하며, 여기서 각각의 R은 본원에서 정의된 바와 같은 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₄ 카르보시클릴, 또는 3원 내지 4원 헤테로시클릴이다. 예시적인 C₁₋₆ 알킬은 위에 제시되어 있다.

[0441] 본원에서 사용되는 바와 같이, "알킬아미노"는 -NHR 또는 -NR₂ 기를 지칭하며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 본원에서 정의된 바와 같이 알킬이다. C₁₋₆ 알킬아미노는 -NHR 또는 -NR₂ 기를 지칭하며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 본원에서 정의된 바와 같은 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₄ 카르보시클릴, 또는 3원 내지 4원 헤테로시클릴이다. 예시적인 C₁₋₆ 알킬은 위에 제시되어 있다.

[0442] "옥소"는 =O를 지칭한다. 아릴 및 헤테로아릴 이외의 기 또는 원자가 옥소로 치환되는 경우, 이는 해당 기 또는 원자 상의 2개의 같은 자리 라디칼이 산소 라디칼과 이중 결합을 형성하는 것을 의미한다. 헤테로아릴이 옥소로 치환되는 경우, 이는 헤테로원자를 포함하는 공명 구조/호변이성질체가 2개의 같은 자리 라디칼을 형성할 수 있는 탄소 원자를 제공함을 의미하는데, 상기 2개의 같은 자리 라디칼은 산소 라디칼과 이중 결합을 형성한다.

[0443] "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br), 및 요오드(I)를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 할로기는 플루오로 또는 클로로이다.

[0444] 본원에서 사용되는 바와 같이, "보호기"는 당업계에서 인식되는 용어로서, 작용기(예: 하이드록실, 아미노, 티

오, 및 카르복시산)의 화학적 변형에 의해 분자 내로 도입되어 후속 화학 반응에서 화학적 선택도를 제공하는 화학적 모이어티를 지칭하며, 상기 후속 화학 반응 동안에, 변형되지 않은 작용기는 생존하지 않거나 화학 반응을 방해할 수 있다. 보호가 필요한 일반적인 작용기는 하이드록실, 아미노, 티올, 및 카르복시산을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 따라서, 보호기는 하이드록실-보호기, 아미노-보호기, 티올-보호기, 및 카르복시산-보호기로 각각 불린다.

[0445] 하이드록실-보호기의 일반적인 유형은 에테르(예: 메톡시메틸(MOM), β -메톡시에톡시메틸(MEM), 테트라하이드로피라닐(THP), *p*-메톡시페닐(PMP), *t*-부틸, 트리페닐메틸(Trityl), 알릴, 및 벤질 에테르(Bn)), 실릴 에테르(예: *t*-부틸디페닐실릴(TBDPS), 트리메틸실릴(TMS), 트리이소프로필실릴(TIPS), 트리-*o*/소-프로필실릴옥시메틸(TOM), 및 *t*-부틸디메틸실릴(TBDMS)), 및 에스테르(예: 피발산 에스테르(Piv) 및 벤조산 에스테르(벤조에이드; Bz))를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0446] 아미노-보호기의 일반적인 유형은 카르바메이트(예: *t*-부틸옥시카르보닐(Boc), 9-플루오렌메틸옥시카르보닐(Fmoc), *p*-메톡시벤질 카르보닐(Moz 또는 MeOZ), 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐(Troc), 및 벤질 카르바메이트(Cbz)), 에스테르(예: 아세트(Ac); 벤조일(Bz), 트리플루오로아세트, 및 프탈이미드), 아민(예: 벤질(Bn), *p*-메톡시벤질(PMB), *p*-메톡시페닐(PMP), 및 트리페닐메틸(trityl)), 및 설포아미드(예: 토실(Ts), *N*-알킬 니트로벤젠설포아미드(Nosyl), 및 2-니트로페닐설포닐(Nps))를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0447] 티올-보호기의 일반적인 유형은 황화물(예: *p*-메틸벤질(Meb), *t*-부틸, 아세트아미도메틸(Acm), 및 트리페닐메틸(Trityl))을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0448] 카르복시산-보호기의 일반적인 유형은 에스테르(예: 메틸 에스테르, 트리페닐메틸(Trityl), *t*-부틸 에스테르, 벤질 에스테르(Bn), *S*-*t*-부틸 에스테르, 실릴 에스테르, 및 오르토에스테르) 및 옥사졸린을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0449] 이들 및 다른 예시적인 치환기는 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용, 실시예, 및 청구범위에 보다 상세히 기술되어 있다. 본 발명은 어떠한 방식으로든 상기 예시적인 치환기 목록에 의해 제한되도록 의도되지 않는다.

[0450] 기타 정의

[0451] "약학적으로 허용 가능한"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관 또는 미국 이외의 국가의 해당 기관에 의해 승인되거나 승인 가능하고, 동물에서 및 보다 구체적으로는 인간에서 사용하기 위해 미국 약전 또는 기타 일반적으로 인정된 약전에 열거되어 있음을 의미한다.

[0452] "약학적으로 허용 가능한 염"은 약학적으로 허용 가능하고 부모 화합물의 원하는 약리학적 활성을 갖는 본 발명의 화합물의 염을 지칭한다. 특히, 이러한 염은 무기 또는 유기산 부가염 및 염기 부가염일 수 있다. 구체적으로, 이러한 염은 다음을 포함한다: (1) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산으로 형성되거나; 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로헵탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 젖산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 구연산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설포산, 에탄설포산, 1,2-에탄-디설포산, 2-하이드록시에탄설포산, 벤젠설포산, 클로로벤젠설포산, 2-나프탈렌설포산, 4-톨루엔설포산, 캄포설포산, 4-메틸바이시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복시산, 글로코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 삼차 부틸아세트산, 라우릴황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아린산, mycon산 등과 같은 유기산으로 형성된 산 부가염; 또는 (2) 부모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온(예: 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속이온, 또는 알루미늄 이온)으로 치환되거나; 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, *N*-메틸글루카민 등과 같은 유기 염기와 배위될 때 형성되는 염. 염은 단지 예로서, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등을 추가로 포함하고; 화합물이 염기성 작용기를 함유하는 경우, 염산염, 브롬화수소산염, 타르타르산염, 메실산염, 아세트산염, 말레산염, 옥살산염 등과 같은 비독성 유기산 또는 무기산의 염을 추가로 포함한다.

[0453] 용어 "약학적으로 허용 가능한 양이온"은 산성 작용기의 허용 가능한 양이온성 반대이온을 지칭한다. 이러한 양이온은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 양이온 등에 의해 예시된다(예를 들어, Berge 등의 문헌[J. Pharm. Sci. 66 (1):1-79 (January 77)] 참조).

[0454] "약학적으로 허용 가능한 비히클"은 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 담체를 지칭한다.

[0455] "약학적으로 허용 가능한 대사 절단성 기"는 생체 내에서 절단되어 본원에 표시된 구조식의 부모 분자를 생성하

는 기를 지칭한다. 대사 절단성 기의 예는 $-COR$, $-COOR$, $-CONR_2$, 및 $-CH_2OR$ 라디칼을 포함하며, 여기서 R은 각각의 경우에 알킬; 트리알킬실릴; 탄소환 아릴; 또는 알킬, 할로젠, 하이드록시, 또는 알콕시 중 하나 이상으로 치환된 탄소환 아릴로부터 독립적으로 선택된다. 대표적인 대사 절단성 기의 특정 예는 아세틸, 메톡시카르보닐, 벤조일, 메톡시메틸, 및 트리메틸실릴 기를 포함한다.

[0456] "용매화물"은 일반적으로 용매 용해 반응에 의해 용매 또는 물과 결합되는 화합물의 형태("수화물"로도 지칭됨)를 지칭한다. 이러한 물리적 결합은 수소 결합을 포함한다. 통상적인 용매는 물, 에탄올, 아세트산 등을 포함한다. 본 발명의 화합물은, 예를 들어 결정질 형태로 제조될 수 있고, 용매화되거나 수화될 수 있다. 적절한 용매화물은 수화물과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 포함하고, 화학량론적 용매화물 및 비화학량론적 용매화물 둘 다를 추가로 포함한다. 소정의 경우에, 용매화물은, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고형분의 결정 격자에 혼입될 때 단리될 수 있을 것이다. "용해화물"은 용액상 용매화물 및 단리성 용매화물 둘 다를 포함한다. 대표적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 및 메탄올레이트를 포함한다.

[0457] 투여가 고려되는 "대상체"는 인간(즉, 임의의 연령대의 남성 또는 여성, 예를 들어, 소아 대상체(예: 영유아, 아동, 청소년) 또는 성인 대상체(예: 젊은 성인, 중년 성인, 또는 노인) 및/또는 비인간 동물, 예를 들어, 영장류(예: 시노물구스 원숭이, 붉은털 원숭이), 소, 돼지, 말, 양, 염소, 설치류, 고양이, 및/또는 개와 같은 포유동물을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 소정의 구현예에서, 대상체는 인간이다. 소정의 구현예에서, 대상체는 비인간 동물이다.

[0458] "유효량"은 질환을 치료 또는 예방하기 위해 대상체에게 투여될 때, 이러한 치료 또는 예방을 수행하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "유효량"은 화합물, 질환 및 이의 중증도, 및 치료 대상 대상체의 연령, 체중 등에 따라 달라질 수 있다. "치료적 유효량"은 치료적 치료를 위한 유효량을 지칭한다. "예방적 유효량"은 예방적 치료를 위한 유효량을 지칭한다.

[0459] "예방(preventing, prevention)" 또는 "예방적 치료(prophylactic treatment)"는 질환 또는 장애에 걸리거나 발생할 위험을 감소시키는 것(즉, 질환 유발 인자에 아직 노출되지 않은 대상체 또는 질환에 걸리기 쉬운 대상체에서, 질환이 발생하기 전에 질환의 임상 증상 중 적어도 하나가 발생하지 않도록 하는 것)을 지칭한다.

[0460] 용어 "예방(prophylaxis)"은 "예방(prevention)"과 관련되며, 질환을 치료하거나 치유하기보다는 이를 예방하는 것을 목적으로 하는 조치 또는 절차를 지칭한다. 예방적 조치의 비제한적인 예는 백신을 투여하는 것; 예를 들어, 고정화로 인한 혈전증 위험이 있는 입원 환자에게 저 분자량 헤파린을 투여하는 것; 및 말라리아가 창궐하거나 말라리아에 걸릴 위험이 높은 지리적 지역을 방문하기 전에, 클로로퀸과 같은 항말라리아제를 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0461] 임의의 질환 또는 장애의 "치료(treating 또는 treatment)" 또는 "치료적 치료(therapeutic treatment)"는, 일 구현예에서, 질환 또는 장애를 완화시키는 것(즉, 질환을 억제하는 것, 또는 질환의 임상 증상 중 적어도 하나의 징후, 정도, 또는 중증도를 감소시키는 것)을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, "치료(treating 또는 treatment)"는 대상체가 식별할 수 없는 적어도 하나의 물리적 파라미터를 개선하는 것을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, "치료(treating 또는 treatment)"는 질환 또는 장애를 물리적으로 조절하는 것(예를 들어, 식별할 수 있는 증상을 안정화하는 것), 생리학적으로 조절하는 것(예를 들어, 물리적 파라미터를 안정화하는 것), 또는 둘 다를 지칭한다. 추가의 구현예에서, "치료(treating 또는 treatment)"는 질환의 진행을 늦추는 것에 관한 것이다.

[0462] 동일한 분자식을 갖지만 원자의 결합 성질 또는 서열 또는 공간 내 원자 배열이 상이한 화합물도 "이성질체"로 지칭되는 것으로 이해되어야 한다. 공간 내 원자의 배열이 상이한 이성질체를 "입체이성질체"로 지칭된다.

[0463] 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분 입체이성질체"로 지칭되고, 서로 겹쳐지지 않는 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체"로 지칭된다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들어 화합물이 4개의 상이한 기에 결합되는 경우, 한 쌍의 거울상이성질체가 가능하다. 거울상이성질체는 이의 비대칭 중심의 절대 구성을 특징으로 할 수 있으며, Cahn 및 Prelog의 R - 및 S - 시퀀싱 규칙에 의해 기술되거나, 분자가 평평한 광의 평면을 회전하는 우선성 또는 좌선성으로서(즉, 각각 (+)- 또는 (-)- 이성질체로서) 명명되는 방식에 의해 기술된다. 키랄 화합물은 개별 거울상 이성질체로서 존재하거나 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상이성질체를 함유하는 혼합물을 "라세미 혼합물"이라고 한다.

[0464] "호변이성질체"는 특정 화합물 구조가 상호 교환 가능한 형태이고, 수소 원자 및 전자의 변위가 달라지는 화합물을 지칭한다. 따라서, 2개의 구조는 이들의 전자 및 원자(일반적으로 H)의 이동을 통해 평형을 이룰 수 있다.

예를 들어, 에놀 및 케톤은 호변이성질체인데, 이는 이들이 산 또는 염기 중 하나로 처리함으로써 신속하게 상호 변환되기 때문이다. 호변이성질체의 또 다른 예는 페닐니트로메탄의 아시-형태(aciform) 및 니트로-형태(nitroform)이며, 이는 마찬가지로 산 또는 염기로 처리함으로써 형성된다. 호변이성질체 형태는 관심 화합물의 최적의 화학적 반응성 및 생물학적 활성의 달성과 관련이 있을 수 있다.

[0465] 본원에서 사용되는 바와 같이, 순수 거울상이성질체 화합물은 화합물의 다른 거울상이성질체 또는 입체이성질체가 실질적으로 없다(즉, 거울상 이성질체 과량임). 즉, 화합물의 "S" 형태는 화합물의 "R" 형태가 실질적으로 없고, 따라서 "R" 형태의 거울상 이성질체 과량이다. "거울상이성질체적으로 순수한" 또는 "순수 거울상이성질체"란 용어는, 화합물이 95중량% 초과, 96중량% 초과, 97중량% 초과, 98중량% 초과, 98.5중량% 초과, 99중량% 초과, 99.2중량% 초과, 99.5중량% 초과, 99.6중량% 초과, 99.7중량% 초과, 99.8중량% 초과, 또는 99.9중량% 초과,의 거울상이성질체를 포함한다는 것을 나타낸다. 소정의 구현예에서, 중량은 화합물의 모든 거울상이성질체 또는 입체이성질체의 총 중량을 기준으로 한다.

[0466] 본원에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "거울상이성질체적으로 순수한 (R)-화합물"은 적어도 약 95중량% (R)-화합물 및 최대 약 5중량% (S)-화합물, 적어도 약 99중량% (R)-화합물 및 최대 약 1중량% (S)-화합물, 또는 적어도 약 99.9중량% (R)-화합물 및 최대 약 0.1중량% (S)-화합물을 지칭한다. 소정의 구현예에서, 중량은 화합물의 총 중량을 기준으로 한다.

[0467] 본원에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "거울상이성질체적으로 순수한 (S)-화합물"은 적어도 약 95중량% (S)-화합물 및 최대 약 5중량% (R)-화합물, 적어도 약 99중량% (S)-화합물 및 최대 약 1중량% (R)-화합물, 또는 적어도 약 99.9중량% (S)-화합물 및 최대 약 0.1중량% (R)-화합물을 지칭한다. 소정의 구현예에서, 중량은 화합물의 총 중량을 기준으로 한다.

[0468] 본원에 제공된 조성물에서, 거울상이성질체적으로 순수한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 전구약물은 다른 활성 또는 비활성 성분과 함께 존재할 수 있다. 예를 들어, 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-화합물을 포함하는 약학적 조성물은, 예를 들어 약 90% 부형제 및 약 10% 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-화합물을 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, 이러한 조성물 중의 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-화합물은, 예를 들어 화합물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 95 중량% (R)-화합물 및 최대 약 5 중량% (S)-화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-화합물을 포함하는 약학적 조성물은, 예를 들어 약 90% 부형제 및 약 10% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-화합물을 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, 이러한 조성물 중의 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-화합물은, 예를 들어 화합물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 95 중량% (S)-화합물 및 최대 약 5 중량% (R)-화합물을 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, 활성 성분은 부형제 또는 담체가 거의 없거나 전혀 없이 제형화될 수 있다.

[0469] 본원에서 사용되는 바와 같이, 순수 거울상이성질체 화합물은 화합물의 다른 거울상이성질체 또는 입체이성질체가 실질적으로 없다(즉, 거울상 이성질체 과량임). 즉, 화합물의 "S" 형태는 화합물의 "R" 형태가 실질적으로 없고, 따라서 "R" 형태의 거울상 이성질체 과량이다. "거울상이성질체적으로 순수한" 또는 "순수 거울상이성질체"란 용어는, 화합물이 95중량% 초과, 96중량% 초과, 97중량% 초과, 98중량% 초과, 98.5중량% 초과, 99중량% 초과, 99.2중량% 초과, 99.5중량% 초과, 99.6중량% 초과, 99.7중량% 초과, 99.8중량% 초과, 또는 99.9중량% 초과,의 거울상이성질체를 포함한다는 것을 나타낸다. 소정의 구현예에서, 중량은 화합물의 모든 거울상이성질체 또는 입체이성질체의 총 중량을 기준으로 한다.

[0470] 본원에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "거울상이성질체적으로 순수한 (R)-화합물"은 적어도 약 95중량% (R)-화합물 및 최대 약 5중량% (S)-화합물, 적어도 약 99중량% (R)-화합물 및 최대 약 1중량% (S)-화합물, 또는 적어도 약 99.9중량% (R)-화합물 및 최대 약 0.1중량% (S)-화합물을 지칭한다. 소정의 구현예에서, 중량은 화합물의 총 중량을 기준으로 한다.

[0471] 본원에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "거울상이성질체적으로 순수한 (S)-화합물"은 적어도 약 95중량% (S)-화합물 및 최대 약 5중량% (R)-화합물, 적어도 약 99중량% (S)-화합물 및 최대 약 1중량% (R)-화합물, 또는 적어도 약 99.9중량% (S)-화합물 및 최대 약 0.1중량% (R)-화합물을 지칭한다. 소정의 구현예에서, 중량은 화합물의 총 중량을 기준으로 한다.

[0472] 본원에 제공된 조성물에서, 거울상이성질체적으로 순수한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 전구약물은 다른 활성 또는 비활성 성분과 함께 존재할 수 있다. 예를 들어, 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-화합물을 포함하는 약학적 조성물은, 예를 들어 약 90% 부형제 및 약 10% 거울상이성질체적

으로 순수한 (R)-화합물을 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, 이러한 조성물 중의 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-화합물은, 예를 들어 화합물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 95 중량% (R)-화합물 및 최대 약 5 중량% (S)-화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-화합물을 포함하는 약학적 조성물은, 예를 들어 약 90% 부형제 및 약 10% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-화합물을 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, 이러한 조성물 중의 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-화합물은, 예를 들어 화합물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 95 중량% (S)-화합물 및 최대 약 5 중량% (R)-화합물을 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, 활성 성분은 부형제 또는 담체가 거의 없거나 전혀 없이 제형화될 수 있다.

[0473] **실시예**

[0474] 본원에 기술된 발명이 보다 완전하게 이해될 수 있도록, 다음의 실시예가 제시된다. 본 출원에 기술된 실시예는 본원에 제공된 화합물, 약학적 조성물, 및 방법을 예시하기 위해 제공되며, 어떤 방식으로든 이들의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0475] **I. 중간체 및 화합물 1-318의 합성 및 특성 분석**

[0476] 다음의 실시예에서, 화학 시약은 상업적 공급원(예컨대, Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI, 및 Shanghai Chemical Reagent Company)으로부터 구입하였고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[0477] 하기 실시예에 기술된 화합물 및 상응하는 분석 데이터를 수득함에 있어서, 달리 명시되지 않는 한 다음의 실험 및 분석 프로토콜을 따랐다.

[0478] 달리 언급되지 않는 한, 반응 혼합물을 질소 대기 하에 실온(rt)에서 자기적으로 교반하였다. 용액을 "건조한" 경우, 일반적으로 Na_2SO_4 또는 MgSO_4 와 같은 건조제로 건조시켰다. 혼합물, 용액, 및 추출물을 "농축한"된 경우, 일반적으로 감압 하에 회전 증발기를 이용해 농축하였다.

[0479] 화합물 정제는, 산성, 중성, 또는 염기성 조건 하에 정상상 또는 역상 HPLC 또는 플래쉬 컬럼 또는 분취-TLC 플레이트를 사용하는 분취 크로마토그래피를 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 전통적인 방법을 필요에 따라 사용하여 수행하였다.

[0480] 플래쉬 크로마토그래피는 200~300 메쉬의 실리카 겔 입자가 포함된 컬럼을 통해 Biotage Isolera One 상에서 수행하였다. 분석 및 분취 박층 크로마토그래피는 실리카 겔 60 GF254 플레이트를 사용하여 수행하였다. 정상상 실리카 겔 크로마토그래피(FCC)도 미리 충전된 카트리지를 사용하여 실리카 겔(SiO_2)을 이용해 수행하였다.

[0481] 분취 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RP HPLC)는 다음 중 하나를 이용해 수행하였다:

[0482] **방법 A**

[0483] YMC-Actus Triart 18C(5 μm , 20 x 250 mm)를 이용한 분취-HPLC, 및 10분에 걸쳐 물(0.1% HCOOH) 중 5~99% ACN의 이동상에 이어서 2분 동안 100% ACN에서 유지, 25 mL/분의 유속; 또는

[0484] **방법 B**

[0485] 분취 초임계 유체 고성능 액체 크로마토그래피(SFC)를 Thar 80 분취-SFC 시스템, 또는 Waters의 Waters 80Q 분취-SFC 시스템을 이용해 수행하였다. ABPR을 100 bar로 설정하여 CO_2 를 SF 상태로 유지하고, 유속은 화합물 특성에 따라 50 g/분 내지 70 g/분의 범위의 유속으로 검출할 수 있다. 컬럼 온도는 주변 온도였다.

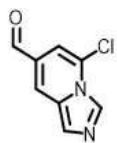
[0486] 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼은, 달리 명시되지 않는 한 약 20~30°C에서 Bruker AVANCE NEO 400 MHz를 사용하여 기록하였다. 다음의 약어가 사용된다: s, 단일항; d, 이중항; t, 삼중항; q, 사중항; m, 다중항; dd, 이중항의 이중항; ddd, 이중항의 이중항의 이중항; dt, 삼중항의 이중항; bs, 광범위 신호. 화학적 이동은 테트라메틸실란으로부터의 다운필드 백만분율(ppm, δ)로 보고하였다. 교환 가능한 양성자를 포함하는 화합물의 경우, 상기 양성자는 NMR 스펙트럼을 실행하는 데 사용되는 용매의 선택 및 용액 중 화합물의 농도에 따라 NMR 스펙트럼 상에서 보일 수도 있고 보이지 않을 수도 있음을 이해할 것이다.

[0487] 질량 스펙트럼(MS)은, 달리 명시되지 않는 한, 양이온화 모드(positive mode)에서 전기분무 이온화(ESI)를 사용하여 SHIMADZU LCMS-2020 MSD 상에서 수득하였다. 계산된 질량은 정확한 질량에 상응한다.

[0488] 화학명은 ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Ultra 14.0(CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA), 또는 GMT/명명 버전 10.01(Advanced Chemistry)을 사용하여 생성하였다.

[0489] R* 또는 S*로서 지정된 화합물은 절대 구성이 결정되지 않은 거울상 순수 화합물이다.

[0490] **중간체 1: 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르보알데히드**



[0491]

[0492] **단계 A: 메틸 2-(브로모메틸)-6-클로로피리딘-4-카르복실레이트**

[0493] CC14(180 mL) 중 메틸 2-클로로-6-메틸피리딘-4-카르복실레이트(9 g, 48.489 mmol, 1.0당량), NBS(11.22 g, 63.036 mmol, 1.3당량), 및 AIBN(0.717 mL, 4.849 mmol, 0.1당량)의 용액을 질소 하에 90°C에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 차가운 물(300 mL)로 희석하고 DCM(300 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물(200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EA, 0 내지 10%)로 정제하여 혼합물(20 g)을 수득하였다. THF(300 mL) 중 혼합물(20 g)의 용액에 DIPEA(25.3 mL, 145.467 mmol, 3.0 당량) 및 디에틸 포스파이트(18.7 mL, 145.467 mmol, 3.0 당량)를 0°C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(300 mL)로 희석하고 EA(300 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 물(300 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EA, 0 내지 4%)로 정제하여 메틸 2-(브로모메틸)-6-클로로이소니코티네이트(10 g, 수율 78%)를 백색 고형분으로서 수득하였다.

[0494] LC-MS (ESI): C₈H₇BrClNO₂에 대해 계산된 질량, 262.93; 확인된 m/z, 264.3 [M+H]⁺.

[0495] **단계 B: 메틸 2-(아지도메틸)-6-클로로피리딘-4-카르복실레이트**

[0496] DMF(80 mL) 중 메틸 2-(브로모메틸)-6-클로로피리딘-4-카르복실레이트(8 g, 30.245 mmol, 1.0당량) 및 아지드화 나트륨(3.93 g, 60.489 mmol, 2.0당량)의 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 차가운 물(200 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(200 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수(150 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 메틸 2-(아지도메틸)-6-클로로피리딘-4-카르복실레이트(6 g, 수율 87%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0497] LC-MS (ESI): C₈H₇ClN₄O₂에 대해 계산된 질량, 226.03; 확인된 m/z, 227.1 [M+H]⁺.

[0498] **단계 C: 메틸 2-(아미노메틸)-6-클로로피리딘-4-카르복실레이트**

[0499] THF(80 mL) 및 H₂O(8 mL) 중 메틸 2-(아지도메틸)-6-클로로피리딘-4-카르복실레이트(6 g, 26.476 mmol, 1.0당량) 및 PPh₃(10.42 g, 39.714 mmol, 1.5당량)의 용액을 50°C에서 1시간 동안 가열하였다. 증발시킨 후, 혼합물을 HCl 수용액(2 N)(50 mL)에 용해시키고 DCM(50 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 버리고, 수성층을 감압 하에 농축시켜 메틸 2-(아미노메틸)-6-클로로피리딘-4-카르복실레이트 염산염(4.4 g, 70% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다.

[0500] LC-MS (ESI): C₈H₉ClN₂O₂에 대해 계산된 질량, 200.04; 확인된 m/z, 201.1 [M+H]⁺.

[0501] **단계 D: 메틸 2-클로로-6-(포름아미도메틸)피리딘-4-카르복실레이트**

[0502] 포름산 에틸(30 mL) 중 메틸 2-(아미노메틸)-6-클로로피리딘-4-카르복실레이트 염산염(1.5 g, 7.476 mmol, 1.0 당량)의 용액에 NaHCO₃(0.31 g, 3.738 mmol, 0.5당량) 및 트리에틸아민(1.6 mL, 11.214 mmol, 1.5당량)을 첨가하고, 혼합물을 10시간 동안 환류시켰다. 여과 후, 여액을 농축시켜 미정제 생성물 메틸 2-클로로-6-(포름아미도메틸)피리딘-4-카르복실레이트(1.20 g, 70% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0503] LC-MS (ESI): C₉H₉ClN₂O₃에 대해 계산된 질량, 228.03; 확인된 m/z, 229.2 [M+H]⁺.

[0504] **단계 E: 메틸 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르복실레이트**

[0505] 디옥산(20 mL) 중 메틸 2-클로로-6-(포름아미도메틸)피리딘-4-카르복실레이트(1.2 g, 5.249 mmol, 1.0당량)의 용액에 POCl_3 (0.978 mL, 10.497 mmol, 2.0당량)을 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 0℃의 포화 수성 NaHCO_3 용액(50 mL)으로 퀀칭시키고, EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 EtOAc, 30%)로 정제하여 메틸 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르복실레이트(340 mg, 수율 28%)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0506] LC-MS (ESI): $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량, 210.02; 확인된 m/z, 211.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.87 (s, 3H).

[0507] 단계 F: {5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-일}메탄올

[0508] 건조 THF(15 mL) 중 메틸 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르복실레이트(340 mg, 1.614 mmol, 1.0당량)의 용액에 DIBAL-H(THF 중 1 N)(2.4 mL, 2.421 mmol, 1.5당량)를 N_2 하에 -78℃에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 THF(30 mL)로 희석하고, $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 로 서서히 퀀칭시키고, 여과하였다. 여액을 농축시키고 실리카 겔을 이용한 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 EtOAc, 50%)로 정제하여 {5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-일}메탄올(250 mg, 수율 76.33%)을 황색 고형분으로서 수득하였다.

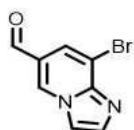
[0509] LC-MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 질량, 182.02; 확인된 m/z, 183.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0510] 단계 G: 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르보알데히드

[0511] DCM(5 mL) 중 {5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-일}메탄올(250 mg, 1.369 mmol, 1.0당량)의 용액에 테스-마틴 페리오디난(1.279 mL, 4.107 mmol, 3.0당량)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 Na_2SO_3 (20 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 EtOAc, 50%)로 정제하여 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르보알데히드(200 mg, 수율 73%)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0512] LC-MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 질량, 180.01; 확인된 m/z, 181.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.82 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H).

[0513] 중간체 2: 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르보알데히드



[0514]

[0515] 단계 A: 메틸 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트

[0516] EtOH(40 mL) 중 메틸 6-아미노-5-브로모피리딘-3-카르복실레이트(2 g, 8.656 mmol, 1.0당량), 2-클로로아세트알데히드(2.062 mL, 12.984 mmol, 1.5당량), 및 NaHCO_3 (1.09 g, 12.984 mmol, 1.5당량)의 용액을 질소 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 혼합물을 차가운 물(100 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(60 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EA/PE = 1/2)로 정제하여 메틸 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트(1.5 g, 수율 61%)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0517] LC-MS (ESI): $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량, 253.97; 확인된 m/z, 254.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H).

[0518] 단계 B: {8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메탄올

[0519] THF(300 mL) 중 메틸 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트(15 g, 58.807 mmol, 1.0당량)의 용액에 DIBAL-H(THF 중 1 M)(88.2 mL, 88.210 mmol, 1.5당량)를 N₂ 하에 -78℃에서 적가하였다. 그런 다음, 혼합물을 0℃로 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 THF(150 mL)로 희석하고, Na₂SO₄·10H₂O로 서서히 킨칭시켰다. 여과 후, 여액을 농축시키고, 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EA/PE = 1/1)로 정제하여 {8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메탄올(10 g, 67.4% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다.

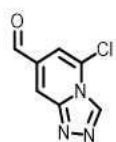
[0520] LC-MS (ESI): C₈H₇BrN₂O에 대해 계산된 질량, 225.97; 확인된 m/z, 227.4 [M+H]⁺.

[0521] 단계 C: 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르보알데히드

[0522] DCM(100 mL) 중 {8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메탄올(10 g, 44.041 mmol, 1.0당량)의 용액에 데스-마틴 페리오디난(41.145 mL, 132.124 mmol, 3.0당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 잔류물을 물(60 mL) 속에 붓고 EtOAc(60 mL x 4)로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EA/PE = 1/1)로 정제하여 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르보알데히드(8 g, 수율 73%)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0523] LC-MS (ESI): C₈H₅BrN₂O에 대해 계산된 질량, 223.96; 확인된 m/z, 225.5 [M+H]⁺.

[0524] 중간체 3: 5-클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-카르보알데히드



[0525]

[0526] 단계 A: 삼차-부틸 2-클로로-6-하이드라지닐피리딘-4-카르복실레이트

[0527] EtOH(20 mL) 중 삼차-부틸 2,6-디클로로피리딘-4-카르복실레이트(3.912 mL, 20.152 mmol, 1.0당량)의 용액에 하이드라진(3.23 g, 100.762 mmol, 5.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 부피의 절반이 되도록 감압 하에 농축시키고, 고형분을 침전시켰다. 고형분을 여과하고, 여액을 농축 건조시켜 미정제 삼차-부틸 2-클로로-6-하이드라지닐피리딘-4-카르복실레이트(4.1 g, 83% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0528] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₀H₁₄ClN₃O₂ 243.08; 확인된 m/z, 244.0 [M+H]⁺.

[0529] 단계 B: 삼차-부틸 7-클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-5-카르복실레이트

[0530] 트리메틸 오르토포르메이트(15 mL) 중 삼차-부틸 2-클로로-6-하이드라지닐피리딘-4-카르복실레이트(4.1 g, 16.825 mmol, 1.0당량)의 혼합물을 85℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0 내지 50%)로 정제하여 삼차-부틸 7-클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-5-카르복실레이트(1.8 g, 수율 42%)를 수득하였다.

[0531] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₁H₁₂ClN₃O₂ 253.06; 확인된 m/z, 254.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.61 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 1.59 (s, 9H).

[0532] 단계 C: 7-클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-5-카르복시산

[0533] DCM(20 mL) 중 삼차-부틸 7-클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-5-카르복실레이트(4.2 g, 16.556 mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(20 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 7-클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-5-카르복시산(1.8 g, 55% 수율)을 미정제 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0534] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₇H₄ClN₃O₂ 197.00; 확인된 m/z, 198.1 [M+H]⁺.

[0535] 단계 D: (5-클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)메탄올

[0536] THF(20 mL) 중 7-클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-5-카르복실산(1.8 g, 9.110 mmol, 1.0당량)의 용액에 0℃의 보란-테트라하이드로푸란 복합체(1 N)(45.5 mL, 45.551 mmol, 5.0당량)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 가온시켰다. 0℃로 냉각시킨 후, 혼합물을 메탄올(50 mL)로 서서히 킨칭시키고 1시간 동안 환류시켰다. 증발시킨 후, 잔류물을 아세트산 에틸(200 mL) 및 수성 NaOH 용액(50 mL)으로 분리하였다. 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(클로로포름 중 메탄올, 0 내지 5%)로 정제하여 {7-클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-5-일}메탄올(760 mg, 수율 45%)을 황색 고형분으로서 수득하였다.

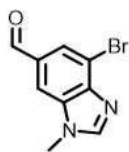
[0537] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₇H₆ClN₃O 183.02; 확인된 m/z, 184.1 [M+H]⁺.

[0538] 단계 E: 7-클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-5-카르보알데히드

[0539] DCM(20 mL) 중 {7-클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-5-일}메탄올(620 mg, 3.377 mmol, 1.0당량)의 용액에 테스-마틴 페리오디난(2.15 g, 5.065 mmol, 1.5당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(60 mL)로 희석하고, 포화 수성 Na₂S₂O₃ 용액(30 mL), 포화 수성 NaHCO₃ 용액(20 mL), 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 50/1)로 정제하여 7-클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-5-카르보알데히드(350 mg, 수율 57%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0540] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₇H₄ClN₃O 181.02; 확인된 m/z, 182.1 [M+H]⁺.

[0541] 중간체 4: 4-브로모-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르보알데히드



[0542]

[0543] 단계 A: 4-브로모-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-6-카르보니트릴

[0544] DMF(20 mL) 중 4-브로모-1H-1,3-벤조디아졸-6-카르보니트릴(1.0 g, 4.504 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaH(오일에 현탁한 60%)(0.27 g, 6.756 mmol, 1.5당량)를 질소 하에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 요오드메탄(0.83 g, 5.855 mmol, 1.3당량)을 상기 혼합물로 적가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 차가운 물(40 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 10%)로 정제하여 4-브로모-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르보니트릴(0.314 g, 수율 29%)을 백색 고형분으로서 수득하였다.

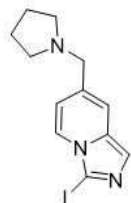
[0545] LC-MS (ESI): C₉H₆BrN₃에 대해 계산된 질량, 234.97; 확인된 m/z, 235.98 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

[0546] 단계 B: 4-브로모-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-6-카르보알데히드

[0547] 톨루엔(10 mL) 중 4-브로모-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-6-카르보니트릴(150 mg, 0.635 mmol, 1.0당량)의 용액에 DIBAL-H(THF 중 1.5 N)(0.63 mL, 0.953 mmol, 1.5당량)를 질소 하에 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 수성 NH₄Cl 용액(20 mL)으로 희석하고, 아세트산 에틸(30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수(30 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 4-브로모-1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-6-카르보알데히드(45 mg, 29% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다.

[0548] LC-MS (ESI): C₉H₇BrN₂O에 대해 계산된 질량, 237.97; 확인된 m/z, 238.98 [M+H]⁺.

[0549] 중간체 5: 3-요오드-7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘



[0550]

[0551] 단계 A: 이미다조[1,5-a]피리딘-7-일(피롤리딘-1-일)메탄온

[0552] DMF(25 mL) 중 이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르복시산(1 g, 6.167 mmol, 1.0당량) 및 피롤리딘(0.608 mL, 7.400 mmol, 1.2당량)의 용액에 HATU(3.52 g, 9.251 mmol, 1.5당량) 및 TEA(2.572 mL, 18.501 mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고 디클로로메탄(50 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 메탄올, 0% 내지 10%)로 정제하여 이미다조[1,5-a]피리딘-7-일(피롤리딘-1-일)메탄온(1.3 g, 수율 98%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0553] LC-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ 에 대해 계산된 질량, 215.11; 확인된 m/z , 216 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.46 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 4H), 1.85 (s, 4H)

[0554] 단계 B: 7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘

[0555] THF(20 mL) 중 이미다조[1,5-a]피리딘-7-일(피롤리딘-1-일)메탄온(1 g, 4.646 mmol, 1.0당량) 및 B_2H_6 용액(THF 중 2 N)(11.614 mL, 23.228 mmol, 5.0당량)의 용액을 N_2 하에 70°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, MeOH(20 mL)로 퀀칭시키고, 용액을 N_2 하에 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 물(10 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(50 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 메탄올, 0% 내지 10%)로 정제하여 7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘(800 mg, 수율 85%)을 황색 오일로서 수득하였다.

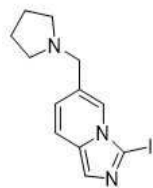
[0556] LC-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3$ 에 대해 계산된 질량, 201.13; 확인된 m/z , 202.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0557] 단계 C: 3-요오드-7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘

[0558] THF(20 mL) 중 7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘(800 mg, 3.97 mmol, 1.0당량)의 용액에 $n\text{BuLi}$ (n -헥산 중 2 N)(2.385 mL, 5.96 mmol, 1.5당량)를 -78°C에서 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 -78°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, THF(5 mL) 중 요오드(1010 mg, 3.97 mmol, 1.0당량)의 용액을 상기 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 -78°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액(20 mL)으로 퀀칭시키고 아세트산 에틸(40 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 3-요오드-7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘(500 mg, 38% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0559] LC-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{IN}_3$ 에 대해 계산된 질량, 327.02; 확인된 m/z , 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.45 (s, 4H), 1.70 (s, 4H).

[0560] 중간체 6: 3-요오드-6-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘



[0561]

[0562] 단계 A: 이미다조[1,5-a]피리딘-6-일(피롤리딘-1-일)메탄은

[0563]

DMF(15 mL) 중 이미다조[1,5-a]피리딘-6-카르복시산(1 g, 6.2 mmol, 1.0당량) 및 HATU(3.5 g, 9.3 mmol, 1.5당량)의 용액에 TEA(2.6 mL, 18.5 mmol, 3.0당량) 및 피롤리딘(0.76 mL, 9.3 mmol, 1.5당량)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(40 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(40 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1)로 정제하여 1-(이미다조[1,5-a]피리딘-6-카르보닐)피롤리딘(900 mg, 수율 68%)을 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0564]

LC-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ 에 대해 계산된 질량, 215.11; 확인된 m/z , 216.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.67 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.90 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 4H), 1.88 - 1.83 (m, 4H).

[0565]

단계 B: 6-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘

[0566]

THF(5 mL) 중 1-(이미다조[1,5-a]피리딘-6-카르보닐)피롤리딘(600 mg, 2.8 mmol, 1.0 당량)의 용액에 $\text{B}_2\text{H}_6\text{-Me}_2\text{S}$ 복합체(THF 중 2 M)(7 mL, 14.0 mmol, 5.0 당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, MeOH(5 mL)로 퀀칭시킨 다음, 70°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 희석된 HCl 수용액(1 M)(10 mL)으로 희석하고, 30분 동안 교반하고, 포화 NaHCO_3 용액을 이용해 pH를 8로 조정하고, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 5/1)로 정제하여 1-({이미다조[1,5-a]피리딘-6-일}메틸)피롤리딘(300 mg, 수율 53%)을 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0567]

LC-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3$ 에 대해 계산된 질량, 201.13; 확인된 m/z , 202.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 2.93 - 2.74 (m, 4H), 1.86 - 1.79 (m, 4H).

[0568]

단계 C: 3-요오드-6-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘

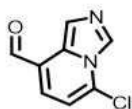
[0569]

무수 THF(5 mL) 중 1-({이미다조[1,5-a]피리딘-6-일}메틸)피롤리딘(300 mg, 1.5 mmol, 1.0당량)의 용액에 $n\text{-BuLi}$ (헥산 중 1.6 M)(0.894 mL, 2.3 mmol, 1.5당량)를 N_2 하에 -78°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. THF(5 mL) 중 I_2 (661.2 mg, 1.5 mmol, 1.0당량)의 용액을 상기 혼합물에 적가하고, 생성된 반응 혼합물을 -78°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(40 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(40 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 5/1)로 정제하여 1-({3-요오드이미다조[1,5-a]피리딘-6-일}메틸)피롤리딘(150 mg, 수율 31%)을 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0570]

LC-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{IN}_3$ 에 대해 계산된 질량, 327.02; 확인된 m/z , 328.03 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.04 - 2.89 (m, 2H), 1.72 (s, 4H).

[0571] 중간체 7: 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-8-카르보알데히드



[0572]

[0573] 단계 A: 3-브로모-2-(브로모메틸)-6-클로로피리딘

[0574] 사염화탄소(130 mL) 중 3-브로모-6-클로로-2-메틸피리딘(8 g, 38.747 mmol, 1.0당량)의 용액에 BPO(0.94 g, 3.875 mmol, 0.1당량) 및 NBS(8.97 g, 50.371 mmol, 1.3당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 95 °C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(200 mL)로 퀀칭시키고 아세트산 에틸(200 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물(200 mL x 3)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 80/1)로 정제하여 3-브로모-2-(브로모메틸)-6-클로로피리딘(7.1 g, 55% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0575] LC-MS (ESI): $C_6H_4Br_2ClN$ 에 대해 계산된 질량, 282.84; 확인된 m/z , 283.85 $[M+H]^+$.

[0576] 단계 B: 2-(아지도메틸)-3-브로모-6-클로로피리딘

[0577] DMF(100 mL) 중 3-브로모-2-(브로모메틸)-6-클로로피리딘(7.1 g, 24.880 mmol, 1.0당량)의 용액에 아지드화 나트륨(3.23 g, 49.760 mmol, 2.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(200 mL)로 퀀칭시키고 아세트산 에틸(150 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수(100 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 2-(아지도메틸)-3-브로모-6-클로로피리딘(6.0 g, 수율 83%)을 황색 오일로서 수득하였다. 오일을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0578] LC-MS (ESI): $C_6H_4BrClN_4$ 에 대해 계산된 질량, 245.93; 확인된 m/z , 246.94 $[M+H]^+$.

[0579] 단계 C: (3-브로모-6-클로로피리딘-2-일)메탄아민

[0580] THF(70 mL) 및 H_2O (8 mL) 중 2-(아지도메틸)-3-브로모-6-클로로피리딘(6.0 g, 24.244 mmol, 1.0당량)의 용액에 PPh_3 (9.54 g, 36.366 mmol, 1.5당량)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 물(30 mL)로 희석하고, 수성 HCl 용액(2 N)으로 pH 2~3까지 산성화시키고, DCM(50 mL x 2)으로 추출하였다. 유기층을 버린 후, 수성상을 감압 하에 농축시켜 (3-브로모-6-클로로피리딘-2-일) 메탄아민 하이드로클로라이드(3.35 g, 56% 수율)를 적색 오일로서 수득하였다.

[0581] LC-MS (ESI): $C_6H_6BrClN_2$ 에 대해 계산된 질량, 219.94; 확인된 m/z , 220.95 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.61 (s, 3H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H).

[0582] 단계 D: N-[(3-브로모-6-클로로피리딘-2-일)메틸]포름아미드

[0583] 포름산 에틸(80 mL) 중 (3-브로모-6-클로로피리딘-2-일) 메탄아민(3.35 g, 15.125 mmol, 1.0당량)의 용액에 $NaHCO_3$ (2.54 g, 30.250 mmol, 2.0당량) 및 트리에틸아민(10.5 mL, 75.624 mmol, 5.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 °C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 N-[(3-브로모-6-클로로피리딘-2-일)메틸]포름아미드(3.0 g, 64% 수율)를 분홍색 고형분으로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0584] LC-MS (ESI): $C_7H_6BrClN_2O$ 에 대해 계산된 질량, 247.94; 확인된 m/z , 248.94 $[M+H]^+$.

[0585] 단계 E: 8-브로모-5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘

[0586] 디옥산(60 mL) 중 N-[(3-브로모-6-클로로피리딘-2-일)메틸]포름아미드(3.0 g, 12.024 mmol, 1.0당량)의 용액에 $POCl_3$ (2.2 mL, 24.048 mmol, 2.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 115 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 서서히 퀀칭시키고, EtOAc(50 mL x 2)로 추

출하였다. 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1)로 정제하여 8-브로모-5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘(1.57 g, 수율 56%)을 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0587] LC-MS (ESI): $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrClN}_2$ 에 대해 계산된 질량, 229.92; 확인된 m/z , 230.93 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0588] 단계 F: 메틸 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-8-카르복실레이트

[0589] DMF(20 mL) 및 MeOH(20 mL) 중 8-브로모-5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘(0.5 g, 2.160 mmol, 1.0당량)의 용액에 트리에틸아민(1.5 mL, 10.800 mmol, 5당량) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.16 g, 0.216 mmol, 0.1당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 CO 하에(1기압) 80°C 에서 6시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물(30 mL x 2)과 염수(30 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 6/1)로 정제하여 메틸 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-8-카르복실레이트(0.21 g, 수율 46%)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0590] LC-MS (ESI): $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량, 210.02; 확인된 m/z , 211.03 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0591] 단계 G: {5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-8-일}메탄올

[0592] THF(8 mL) 중 메틸 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-8-카르복실레이트(210 mg, 0.997 mmol, 1.0당량)의 용액에 DIBAL-H(1 M)(3 mL, 2.991 mmol, 3당량)를 질소 하에 -70°C 에서 적가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 0°C 에서 1시간 동안 교반하고, 포화 수용 NH_4Cl 용액(10 mL)으로 서서히 희석하고, 아세트산 에틸(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물(10 mL)과 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(100% EA)로 정제하여 {5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-8-일}메탄올(100 mg, 55% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다.

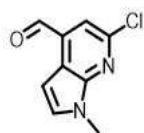
[0593] LC-MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 질량, 182.02; 확인된 m/z , 183.03 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0594] 단계 H: 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-8-카르브알데히드

[0595] DCM(8 mL) 중 {5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-8-일}메탄올(100 mg, 0.548 mmol, 1.0당량)의 용액에 Dess-Martin 페리오디난(302.16 mg, 0.712 mmol, 1.5당량)을 0°C 에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제물을 분취-TLC(100% EA)로 정제하여 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-8-카르브알데히드(90 mg, 수율 87%)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0596] LC-MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 질량, 180.01; 확인된 m/z , 181.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0597] 중간체 8: 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드



[0598]

[0599] 단계 A: 메틸 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[0600] DMF(10 mL) 중 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(800 mg, 3.8 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaH(오일에 현탁된 60%)(341.8 mg, 5.7 mmol, 1.5당량) 및 CH_3I (0.36 mL, 5.7 mmol, 1.5당량)를 0°C 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(40 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(40 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1)로 정제하여 메틸 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(700 mg, 82% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0601] LC-MS (ESI, m/z): $C_{10}H_9ClN_2O_2$ 에 대해 계산된 질량, 224.04; 확인된 값, 224.9 $[M+H]^+$.

[0602] 단계 B: (6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올

[0603] 무수 THF(10 mL) 중 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(700 mg, 3.1 mmol, 1.0당량)의 용액에 $LiAlH_4$ (118.3 mg, 3.1 mmol, 1.0당량)를 0°C에서 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NaOH 용액(1 M)(40 mL)으로 서서히 퀀칭시키고 EtOAc(40 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(40 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1)로 정제하여 {6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일}메탄올(500 mg, 82% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다.

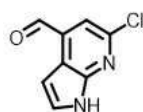
[0604] LC-MS (ESI, m/z): $C_9H_7ClN_2O$ 에 대해 계산된 질량, 196.04; 확인된 값, 196.9 $[M+H]^+$.

[0605] 단계 C: 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드

[0606] DMSO(15 mL) 중 {6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일}메탄올(500 mg, 2.5 mmol, 1.0당량)의 용액에 IBX(2.1 g, 7.5 mmol, 3.0당량)를 실온에서 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(40 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(40 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1)로 정제하여 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(350 mg, 71% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0607] LC-MS (ESI, m/z): $C_9H_7ClN_2O$ 에 대해 계산된 질량, 194.02; 확인된 값, 195.2 $[M+H]^+$.

[0608] 중간체 9: 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드



[0609]

[0610] 단계 A: (6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올

[0611] THF(5.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(120 mg, 570 μ mol, 1.0당량)의 용액에 $LiAlH_4$ (21.6 mg, 570 μ mol, 1.0당량)를 0°C에서 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NaOH 용액(1 M)(5 mL)으로 서서히 퀀칭시키고 EtOAc(5 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(5 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1)로 정제하여 (6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(100 mg, 96% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다.

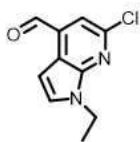
[0612] LC-MS (ESI): $C_8H_7ClN_2O$ 에 대해 계산된 질량, 182.02; 확인된 m/z, 183.02 $[M+H]^+$.

[0613] 단계 B: 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드

[0614] DMSO(5.0 mL) 중 (6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(100 mg, 548 μ mol, 1.0당량)의 용액에 IBX(383 mg, 1.4 mmol, 2.5당량)를 실온에서 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1)로 정제하여 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(80 mg, 81% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0615] LC-MS (ESI): $C_8H_5ClN_2O$ 에 대해 계산된 질량, 180.01; 확인된 m/z, 181.01 $[M+H]^+$.

[0616] **중간체 10: 6-클로로-1-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드**



[0617]

[0618] *단계 A: 메틸 6-클로로-1-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트*

[0619] 0℃의 DMF(6 mL) 중 메틸 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(500 mg, 2.37 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 수소화나트륨(오일에 현탁된 60%)(0.19 g, 4.75 mmol, 2.0당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 요오드메탄(444 mg, 2.85 mmol, 1.2당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 대기 하에 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액(20 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1)로 정제하여 메틸 6-클로로-1-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(215 mg, 38% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다.

[0620] LC-MS (ESI): C₁₁H₁₁ClN₂O₂에 대해 계산된 질량, 238.05; 확인된 m/z, 239.05 [M+H]⁺.

[0621] *단계 B: (6-클로로-1-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올*

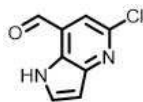
[0622] 0℃의 THF(4.00 mL) 중 메틸 6-클로로-1-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(215 mg, 901 μmol, 1.0당량)의 용액에 수소화 알루미늄 리튬(34.2 mg, 901 μmol, 1.0당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 대기 하에 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaOH 용액(5 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 감압 하에 농축시켜 (6-클로로-1-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(170 mg, 89.6% 수율)을 적색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₀H₁₁ClN₂O에 대해 계산된 질량, 210.06; 확인된 m/z, 211.06 [M+H]⁺.

[0623] *단계 C: 6-클로로-1-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드*

[0624] DMSO(4.00 mL) 중 (6-클로로-1-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(170 mg, 807 μmol, 1.0당량)의 교반 용액에 IBX(678 mg, 2.42 mmol, 3.0당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 대기 하에 30℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(15 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1)로 정제하여 6-클로로-1-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(110 mg, 65% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0625] LC-MS (ESI): C₁₀H₉ClN₂O에 대해 계산된 질량, 208.04; 확인된 m/z, 209.04 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (s, 1H), 7.90 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.00 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0626] **중간체 11: 5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르보알데히드**



[0627]

[0628] *단계 A: (5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)메탄올*

[0629] THF(10.0 mL) 중 5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트(350 mg, 1.66 mmol, 1.0당량)의 용액에 LiAlH₄(94.6 mg, 2.49 mmol, 1.5당량)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 Na₂SO₄·10H₂O로 퀀칭시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 (5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)메탄올(250 mg, 82% 수율)을 연황색 고형분으로서 수득하였다.

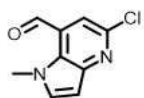
[0630] LC-MS (ESI): $C_8H_7ClN_2O$ 에 대해 계산된 질량, 182.6; 확인된 m/z , 183.2 $[M+H]^+$

[0631] 단계 B: 5-클로로-1H-피롤로 [3,2-b]피리딘-7-카르브알데히드

[0632] DMSO(5.00 mL) 중 (5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)메탄올(250 mg, 1.37 mmol, 1.0당량)의 용액에 IBX(575 mg, 2.05 mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(20 mL)로 쿼칭시키고 EA(15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유에테르 중 아세트산 에틸, 0 내지 30%)로 정제하여 5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르브알데히드(180 mg, 수율 73%)를 연황색 고형분으로서 수득하였다.

[0633] LC-MS (ESI): $C_8H_5ClN_2O$ 에 대해 계산된 질량, 180.01; 확인된 m/z , 181.1 $[M+H]^+$

[0634] 중간체 12: 5-클로로-1-메틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르브알데히드



[0635]

[0636] 단계 A: 메틸 5-클로로-1-메틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트

[0637] DMF(3.00 mL) 중 메틸 5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트(150 mg, 0.71 mmol, 1.0당량)의 혼합물에 NaH(오일에 현탁된 60%)(51 mg, 2.14 mmol, 3.0당량)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 N_2 대기 하에 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, MeI(355 mg, 2.14 mmol, 3.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액(20 mL)으로 쿼칭시키고 EtOAc(15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EtOAc, 0 내지 50%)로 정제하여 메틸 5-클로로-1-메틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트(50.0 mg, 30% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다.

[0638] LC-MS (ESI): $C_{10}H_9ClN_2O_2$ 에 대해 계산된 질량, 223.2; 확인된 m/z , 225.2 $[M+H]^+$

[0639] 단계 B: (5-클로로-1-메틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)메탄올

[0640] THF(10.0 mL) 중 메틸 5-클로로-1-메틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트(370 mg, 1.65 mmol, 1.0당량)의 용액에 $LiAlH_4$ (93.8 mg, 2.47 mmol, 1.5당량)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ 로 쿼칭시키고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 (5-클로로-1-메틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)메탄올(280 mg, 1.42 mmol, 86.5%)을 연황색 고형분으로서 수득하였다.

[0641] LC-MS (ESI): $C_9H_9ClN_2O$ 에 대해 계산된 질량, 196.6; 확인된 m/z , 197 $[M+H]^+$

[0642] 단계 C: 5-클로로-1-메틸-1H-피롤로 [3,2-b]피리딘-7-카르브알데히드

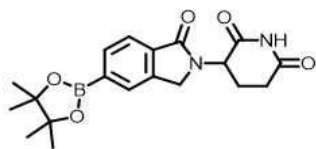
[0643] DMSO(8.00 mL) 중 (5-클로로-1-메틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)메탄올(280 mg, 1.42 mmol, 1.0당량)의 용액에 IBX(598 mg, 2.14 mmol, 1.5당량)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(10 mL)로 쿼칭시키고 EA(15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EA, 0 내지 30%)로 정제하여 5-클로로-1-메틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르브알데히드(160 mg, 58% 수율)를 연황색 고형분으로서 수득하였다.

[0644] LC-MS (ESI): $C_9H_7ClN_2O$ 에 대해 계산된 질량, 194.02; 확인된 m/z , 195.2 $[M+H]^+$

[0645] ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.50 (s, 1H), 7.86 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.70 (d, J = 3.4

Hz, 1H), 4.11 (s, 3H)

[0646] **중간체 13:** 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[0647]

[0648] **단계 A:** 3-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0649] ACN(500 mL) 중 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트(20 g, 65.1 mmol, 1.0당량)의 용액에 3-아미노피페리딘-2,6-디온 염산염(10.7 g, 65.1 mmol, 1.0당량) 및 DIPEA(25.2 g, 195.3 mmol, 3.0당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 12시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 ACN과 H₂O의 혼합물(160 mL, 3/1 v/v)로 희석하고, 여과하여 청색 고형분을 수득하였다. 고형분을 건조시켜 3-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(10.5 g, 50% 수율)을 수득하였다.

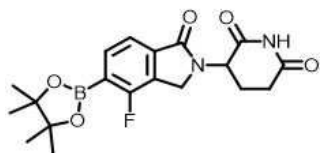
[0650] LC-MS (ESI): C₁₃H₁₁BrN₂O₃에 대해 계산된 질량, 322.00; 확인된 m/z, 323.00 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 5.14 - 5.09 (m, 1H), 4.47 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.02 - 2.77 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.13 - 1.92 (m, 1H).

[0651] **단계 B:** 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0652] 무수 디옥산(150 mL) 중 메틸 3-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(10.5 g, 32.5 mmol, 1.0당량)의 용액에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(9.9 g, 39.0 mmol, 1.2당량), Pd(dppf)Cl₂(1.2 g, 1.62 mmol, 0.05당량), 및 KOAc(9.5 g, 97.5 mmol, 3.0당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 H₂O(150 mL)로 희석하고 여과하여 청색 고형분을 수득하였다. 청색 고형분을 EA(50 mL x 3)로 세척하고 건조시켜 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(9.2 g, 수율 71%)을 청색 고형분으로서 수득하였다.

[0653] LC-MS (ESI): C₁₉H₂₃BN₂O₅에 대해 계산된 질량, 370.17.; 확인된 m/z, 371.21 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.47 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.08 - 2.80 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.18 - 1.94 (m, 1H), 1.24 (s, 12H).

[0654] **중간체 14:** 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

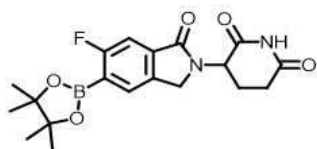


[0655]

[0656] 메틸 4-브로모-3-플루오로-2-메틸벤조에이트를 브롬화하고, 3-아미노피페리딘-2,6-디온과 커플링시키고, 환화한 다음, 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)으로 보론화함으로써, 중간체 13과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다.

[0657] LC-MS (ESI): C₁₉H₂₃BFN₂O₅에 대해 계산된 질량, 388.16; 확인된 m/z, 389.3 [M+H]⁺.

[0658] **중간체 15:** 3-(6-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[0659]

[0660]

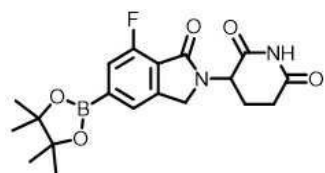
메틸 4-브로모-5-플루오로-2-메틸벤조에이트를 브롬화하고, 3-아미노피페리딘-2,6-디온과 커플링시키고, 환화한 다음, 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)으로 보론화함으로써, 중간체 13과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다.

[0661]

LC-MS (ESI): C₁₉H₂₂BFN₂O₅에 대해 계산된 질량, 388.20; 확인된 m/z, 389.1 [M+H]⁺. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.15 – 5.11 (m, 1H), 4.45 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.93 – 2.91 (m, 1H), 2.62 – 2.58 (m, 1H), 2.41 – 2.36 (m, 1H), 2.03 – 1.99 (m, 1H), 1.32 (s, 12H).

[0662]

중간체 16: 3-(7-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[0663]

[0664]

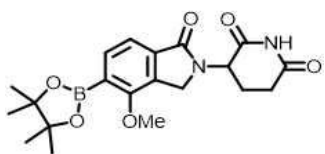
메틸 4-브로모-6-플루오로-2-메틸벤조에이트를 브롬화하고, 3-아미노피페리딘-2,6-디온과 커플링시키고, 환화한 다음, 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)으로 보론화함으로써, 중간체 13과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다.

[0665]

LC-MS (ESI): C₁₉H₂₂BFN₂O₅에 대해 계산된 질량, 388.20; 확인된 m/z, 389.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.12 – 5.07 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.94 – 2.91 (m, 1H), 2.62 – 2.59 (m, 1H), 2.50 – 2.48 (m, 1H), 2.01 – 1.99 (m, 1H), 1.32 (s, 12H).

[0666]

중간체 17: 3-(4-메톡시-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



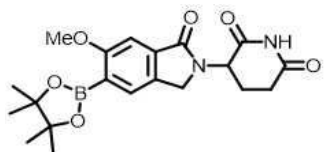
[0667]

[0668]

메틸 4-브로모-3-메톡시-2-메틸벤조에이트를 브롬화하고, 3-아미노피페리딘-2,6-디온과 커플링시키고, 환화한 다음, 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)으로 보론화함으로써, 중간체 13과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다.

[0669]

중간체 18: 3-(6-메톡시-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌란-2-일)피페리딘-2,6-디온



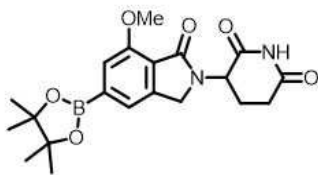
[0670]

[0671]

메틸 4-브로모-5-메톡시-2-메틸벤조에이트를 브롬화하고, 3-아미노피페리딘-2,6-디온과 커플링시키고, 환화한 다음, 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)으로 보론화함으로써, 중간체 13과 유사한

방식으로 표제 화합물을 제조하였다.

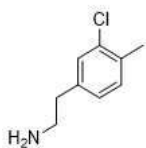
[0672] **중간체 19:** 3-(7-메톡시-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[0673]

[0674] 메틸 4-브로모-6-메톡시-2-메틸벤조에이트를 브롬화하고, 3-아미노피페리딘-2,6-디온과 커플링시키고, 환화한 다음, 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)으로 보론화함으로써, 중간체 13과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다.

[0675] **중간체 20:** 2-(3-클로로-4-메틸페닐)에탄-1-아민



[0676]

[0677] **단계 A:** (3-클로로-4-메틸페닐)메틸 메탄설포네이트

[0678] DCM(15 mL) 중 (3-클로로-4-메틸페닐)메탄올(1 g, 6.385 mmol, 1.0당량) 및 TEA(1.8 mL, 12.77 mmol, 2.0당량)의 용액에 MsCl(0.741 mL, 9.578 mmol, 1.5당량)을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 물(30 mL) 속에 붓고 DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 10%)로 정제하여 (3-클로로-4-메틸페닐)메틸 메탄설포네이트(0.6 g, 36% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0679] **단계 B:** 2-(3-클로로-4-메틸페닐)아세토니트릴

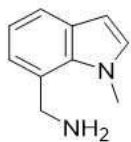
[0680] DMF(1 mL) 중 (3-클로로-4-메틸페닐)메틸 메탄설포네이트(500 mg, 2.130 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaCN(0.131 mL, 4.261 mmol, 2.0당량)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(6 mL) 속에 붓고 DCM(15 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(15 mL x 4)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 10%)로 정제하여 2-(3-클로로-4-메틸페닐)아세토니트릴(300 mg, 수율 76%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0681] **단계 C:** 2-(3-클로로-4-메틸페닐)에탄-1-아민

[0682] THF(5 mL) 중 2-(3-클로로-4-메틸페닐)아세토니트릴(300 mg, 1.811 mmol, 1.0당량)의 용액에 BH₃-THF(THF 중 1 M)(5.4 mL, 5.433 mmol, 3.0당량)를 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 MeOH(6 mL)로 원 침시키고 30분 동안 교반하였다. 그런 다음 농축 HCl(3 mL)을 상기 혼합물에 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 H₂O(10 mL)로 희석하고, pH 9~10으로 조정하고, DCM(15 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 40%)로 정제하여 2-(3-클로로-4-메틸페닐)에탄-1-아민(100 mg, 29.3% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0683] LC-MS (ESI): C₉H₁₂ClN에 대해 계산된 질량, 169.07; 확인된 m/z, 170.3 [M+H]⁺.

[0684] **중간체 21: (1-메틸-1H-인돌-7-일)메탄아민**



[0685]

[0686] **단계 A: 1-메틸-1H-인돌-7-카르브알데히드**

[0687] DMF(10 mL) 중 1H-인돌-7-카르브알데히드(1.4 g, 9.645 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaH(오일에 현탁된 60%)(0.46 g, 11.574 mmol, 1.2당량)를 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 그런 다음, 요오드메탄(1.64 g, 11.574 mmol, 1.2당량)을 상기 혼합물에 적가하고, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액(30 mL)으로 퀀칭시키고 EA(40 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 1/10)로 정제하여 1-메틸-1H-인돌-7-카르브알데히드(700 mg, 수율 46%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0688] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₀H₉NO 159.07; 확인된 m/z, 160.10 [M+H]⁺.

[0689] **단계 B: 2-메틸-N-((1-메틸-1H-인돌-7-일)메틸)프로판-2-설펜아미드**

[0690] THF(20 mL) 중 1-메틸-1H-인돌-7-카르브알데히드(700 mg, 4.397 mmol, 1.0당량) 및 2-메틸프로판-2-설펜아미드(1065.83 mg, 8.794 mmol, 2.0당량)의 용액에 Ti(OEt)₄(0.922 mL, 4.397 mmol, 1.0당량)를 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 30분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, NaBH₄(250 mg, 6.596 mmol, 1.5 당량)를 0℃에서 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 24시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액(50 mL)으로 퀀칭시키고 아세트산 에틸(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 5% 수성 KH₂PO₄ 용액(50 mL, pH 5, 보란-복합체를 파괴하기 위함) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 환류 하에 아세트산 에틸(50 mL)에 용해시키고, 헵탄(50 mL)을 한꺼번에 첨가하면서 22℃로 냉각시켰다. 결정화가 시작되는 동안 용액을 22℃에서 30분 동안 유지시켰다. 그런 다음, 5℃로 냉각시키고, 30분 동안 교반하고, 고형분을 여과하고, EtOAc/Hep(20 mL, 1/1) 및 펜탄(20 mL)으로 세척하고, 건조시켜 2-메틸-N-[(1-메틸-1H-인돌-7-일)메틸]프로판-2-설펜아미드(800 mg, 수율 68.81%)를 백색 고형분으로서 수득하였다.

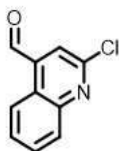
[0691] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₄H₂₀N₂O 264.13; 확인된 m/z, 265.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.64 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 13.8, 4.6 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 13.8, 5.6 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

[0692] **단계 C: (1-메틸-1H-인돌-7-일)메탄아민**

[0693] 디옥산(5 mL) 중 2-메틸-N-[(1-메틸-1H-인돌-7-일)메틸]프로판-2-설펜아미드(800 mg, 3.026 mmol, 1.0당량)의 용액에 염화수소(디옥산 중 4 N)(3.1 mL, 12.500 mmol, 4.0당량)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 (1-메틸-1H-인돌-7-일)메탄아민 염산염(460 mg, 95% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다.

[0694] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: 화학식: C₁₀H₁₂N₂ 160.10; 확인된 m/z, 161.0 [M+H]⁺.

[0695] **중간체 22: 2-클로로퀴놀린-4-카르브알데히드**



[0696]

[0697] 단계 A: (2-클로로퀴놀린-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온

[0698] 건조 DMF(10 mL) 중 2-클로로퀴놀린-4-카르복시산(1.00 g, 1.0당량, 4.82 mmol)의 혼합물에 HATU(2.20 g, 1.2당량, 5.78 mmol), DIEA(2.52 mL, 3.0당량, 14.5 mmol), 및 피롤리딘(603 μ L, 1.5당량, 7.23 mmol)을 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하여 황색 용액을 수득하였다. 반응 용액을 포화 NH_4Cl 속에 붓고 EtOAc로 3회 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(100~200 메시 실리카 겔, PE 중 0~67% EtOAc)로 정제하여 (2-클로로퀴놀린-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온(1.20 g, 95.6%)을 황색 고형분으로서 수득하였다.

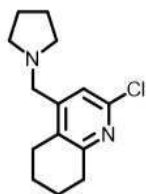
[0699] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: 화학식: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$, 260.7; 확인된 m/z, 261.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 3.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.80 (p, J = 6.7 Hz, 2H).

[0700] 단계 B: 2-클로로퀴놀린-4-카르브알데히드

[0701] 얼음 수조 하에서, THF(6 mL) 중 (2-클로로퀴놀린-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온(400 mg, 1.0당량, 1.53 mmol)의 혼합물에 LAH(116 mg, 2.0당량, 3.07 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 반응 용액을 포화 NH_4Cl 속에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(100~200 메시 실리카 겔, PE 중 0~30% EtOAc)로 정제하여 2-클로로퀴놀린-4-카르브알데히드(150 mg, 51.0%)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0702] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: 화학식: $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClNO}$, 191.0; 확인된 m/z, 192.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.55 (s, 1H), 8.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H).

[0703] 중간체 23: 2-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린



[0704]

[0705] 단계 A: 에틸 3-시아노-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로퀴놀린-4-카르복실레이트

[0706] EtOH(30 mL) 및 옥살산 디에틸(11.9 g, 1.0당량, 81.5 mmol) 중 나트륨 에탄올레이트(26.6 g, 25% wt, 1.2당량, 97.8 mmol)의 혼합물에 시클로헥산(8.0 g, 1.0당량, 81.5 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 2-시아노아세트아미드(6.85 g, 1.0당량, 81.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 150 mL의 끓는 물과 12 mL의 아세트산에 용해시키고 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 침전이 발생하였고, 여과에 의해 고형분을 분리하고, 진공에서 건조시켜 에틸 3-시아노-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로퀴놀린-4-카르복실레이트(12.6 g, 62.8% 수율)를 갈색 고형분으로서 수득하였다.

[0707] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: 화학식: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$, 246.3; 확인된 m/z, 247.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0708] 단계 B: 2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로퀴놀린-4-카르복시산

[0709] 에틸 3-시아노-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로퀴놀린-4-카르복실레이트(12.5 g, 1당량, 50.8 mmol) 및 36% 염산 수용액(34.5 mL, 10당량, 508 mmol)의 혼합물을 115℃에서 밤새 교반하였다. 2 mL의 6 M 염산을 추가로 혼합물에 첨가하고, 반응물을 밤새 115℃로 추가로 가열하였다. 뜨거운 반응 용액을 얼음 위에 부어 침전을 형성하고, 고형분을 여과하였다. 고형분을 진공에서 65℃에서 건조시켜 2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로퀴놀린-4-카르복시산(8.60 g, 44% 수율)을 수득하였다.

[0710] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: 화학식: $C_{10}H_{11}NO_3$, 193.2; 확인된 m/z , 194.1 $[M+H]^+$.

[0711] 단계 C: (2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온

[0712] $POCl_3$ (18.2 mL, 18.9당량, 196 mmol) 중 2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로퀴놀린-4-카르복시산 (4.0 g, 1.0당량, 10.4 mmol)의 용액을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 미정제 생성물을 수득한다. 그런 다음, 이를 DCM (50 mL) 내에 첨가하고, 이어서 0°C의 TEA (2.89 mL, 2.0당량, 20.7 mmol)에 첨가하였다. 그런 다음, 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)로 퀀칭시키고 DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 그런 다음, 미정제 생성물을 플래쉬(EA/PE = 48%)로 정제하여 (2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 (1.00 g, 36.5% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

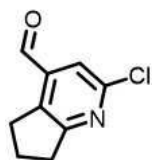
[0713] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: 화학식: $C_{14}H_{17}ClN_2O$, 264.1; 확인된 m/z , 265.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.23 (s, 1H), 3.45 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.91 - 1.68 (m, 9H).

[0714] 단계 D: 2-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린

[0715] THF (10 mL) 중 (2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 (500 mg, 1.0당량, 1.89 mmol)의 용액에 LAH (143 mg, 2.0당량, 3.78 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응 용액을 0°C에서 포화 NH_4Cl 내에 첨가하였다. 혼합된 용액을 여과하고, 여액을 물 (3 mL)과 EA (5 mL x 3)로 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 분취-TLC (PE:EA = 1:1)로 정제하여 2-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린 (40 mg, 8.45% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0716] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: 화학식: $C_{14}H_{19}ClN$, 193.2; 확인된 m/z , 251 $[M+H]^+$.

[0717] 중간체 24: 2-클로로-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-4-카르보알데히드



[0718]

[0719] 단계 A: 3-시아노-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4-카르복실레이트

[0720] 에탄올 및 시클로펜타논의 용액 (5.00 g, 1.0당량, 59.4 mmol) 중 나트륨 에톡사이드 (20%, 27.9 mL, 1.2당량, 71.3 mmol) 용액의 혼합물에 옥살산 디에틸 (8.69 g, 1.0당량, 59.4 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 2-시아노아세트아미드 (5.00 g, 1.0당량, 59.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 250 mL 끓는 물과 0°C의 20 mL 아세트산에 용해시켰다. 고형분을 침전시키고 여과에 의해 분리하고, 수집된 고형분을 진공에서 건조시켜 에틸 3-시아노-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4-카르복실레이트 (4.90 g, 35.5% 수율)를 녹색 고형분으로서 수득하였다.

[0721] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: 화학식: $C_{12}H_{12}N_2O_3$, 232.2; 확인된 m/z , 233.1 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.22 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0722] 단계 B: 2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4-카르복시산

[0723] 물 중 6 N HCl (35.2 mL, 211 mmol) 중 에틸 3-시아노-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4-카르복실레이트 (4.90 g, 1.0당량, 21.1 mmol)의 용액. 혼합물을 115°C에서 16시간 동안 교반하였다. 뜨거운

반응 용액을 얼음 속에 부어 고형분을 침전시켰다. 그런 다음, 고형분을 여과하였다. 필터 케이크를 진공에서 45℃에서 건조시켜 2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4-카르복시산(3.00 g, 79.4%)을 적색 고형분으로서 수득하였다.

[0724] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: 화학식: $C_9H_9NO_3$, 179.2; 확인된 m/z , 180.2 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.64 (s, 1H), 2.89 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 2H).

[0725] 단계 C: 메틸 2-클로로-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-4-카르복실레이트

[0726] POCl₃(6.00 mL, 64.4 mmol) 중 2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-4-카르복시산(600 mg, 1.0당량, 3.35 mmol)의 용액. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 미정제 생성물 2-클로로-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-4-카르보닐 클로라이드(600 mg, 82.9%)를 갈색 오일로서 수득한다.

[0727] DCM(3.0 mL) 중 2-클로로-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-4-카르보닐 클로라이드(600 mg, 1.85 mmol)의 용액에 메탄올(600 mL, 18.5 mmol)을 -40℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(15 mL)로 퀀칭시키고 DCM(15 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수 용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 그런 다음, 미정제 생성물을 플래쉬(EA/PE=20%)로 정제하여 메틸 2-클로로-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-4-카르복실레이트(300 mg, 76.6%)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0728] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: 화학식: $C_{10}H_{10}ClNO_2$, 211.6; 확인된 m/z , 198.4 ($M-19$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.57 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.16 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.09 (p, J = 7.7 Hz, 2H).

[0729] 단계 D: (2-클로로-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-4-일)메탄올

[0730] THF(5.0 mL) 중 메틸 2-클로로-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-4-카르복실레이트(300 mg, 1.0당량, 1.42 mmol)의 용액에 LiAlH₄(53.8 mg, 1.0당량, 1.42 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. Na₂SO₄·10H₂O를 0℃에서 혼합물 내에 첨가하였다. 혼합된 용액을 여과하고, 여액을 물(3 mL)과 EA(5 mL x 3)로 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 진공에서 농축시켜 (2-클로로-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-4-일)메탄올(250 mg, 96.0%)을 황색 고형분으로서 수득하였다.

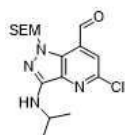
[0731] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: 화학식: $C_9H_{10}ClNO$, 183.6; 확인된 m/z , 184.5 [$M+1$]⁺.

[0732] 단계 E: 2-클로로-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-4-카르브알데히드

[0733] DCM(10 mL) 중 (2-클로로-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-4-일)메탄올(250 mg, 1당량, 1.36 mmol)의 용액에 DMP(866 mg, 1.5당량, 2.04 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 수성 포화 NaHCO₃(20 mL)을 적가하여 반응 혼합물을 퀀칭시켰다. 혼합된 용액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 DCM(15 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 그런 다음, 미정제 생성물을 분취-TLC(PE/EA=2.5:1)로 정제하여 2-클로로-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-4-카르브알데히드(150 mg, 60.7% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0734] LC-MS (ESI): C_9H_8ClNO 에 대해 계산된 질량, 181.0; 확인된 m/z , 182.1 [$M+1$]⁺.

[0735] 중간체 25: 5-클로로-3-(이소프로필아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드



[0736]

[0737] 단계 A: 4-브로모-6-클로로-2-메틸피리딘-3-아민

[0738] MeOH(400 mL) 중 6-클로로-2-메틸피리딘-3-아민(40 g, 0.28 mol, 1.0당량) 및 AcOH(30.4 mL, 0.53 mol, 1.9당량)의 용액에 Br₂(26 mL, 0.504 mol, 1.8당량)를 0℃에서 적가하고, 혼합물을 0℃에서 6시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 반응 혼합물을 EA(1 L)로 희석하고, 포화 수성 티오황산나트륨 용액(500 mL x 2), 포화 수성 NaHCO₃ 용액(500 mL x 2), 및 염수(500 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 v/v)로 정제하여 4-브로모-6-클로로-2-메틸피리딘-3-아민(55 g, 90% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₆H₆BrClN₂에 대해 계산된 질량, 219.94; 확인된 m/z, 221.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.41 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

[0739] 단계 B: 7-브로모-5-클로로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘

[0740] 톨루엔(625 mL) 중 4-브로모-6-클로로-2-메틸피리딘-3-아민(25 g, 113 mmol, 1.0당량)의 용액에 아세트산 칼륨(22.2 g, 226 mmol, 2.0당량) 및 AcOH(210 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 그런 다음, 이소아밀 아질산염(19.8 g, 22.7 mL, 169 mmol, 1.5당량)을 0℃에서 상기 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 6시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 혼합물을 얼음물(300 mL) 속에 붓고, 고형분 NaHCO₃으로 pH 7~8로 조정하고, EA(300 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 물(300 mL)과 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 2% 내지 15% v/v)로 정제하여 7-브로모-5-클로로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(8.4 g, 수율 32%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₆H₃BrClN₃에 대해 계산된 질량, 230.92; 확인된 m/z, 232.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.14 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.87 (s, 1H).

[0741] 단계 C: 7-브로모-5-클로로-3-니트로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘

[0742] 농축 H₂SO₄(48 mL) 중 7-브로모-5-클로로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(15.0 g, 64.5 mmol, 1.0당량)의 용액에 농축 H₂SO₄/농축 HNO₃(96 mL, 1/1 v/v)(농축 HNO₃을 0℃ 농축 H₂SO₄에 첨가하였음)의 용액에 적가하였다. 그런 다음, 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 얼음물(300 mL) 속에 붓고 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EA(200 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 H₂O(300 mL x 4)와 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여과를 감압 하에 농축시켜 7-브로모-5-클로로-3-니트로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(17.9 g, 100% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₆H₂BrClN₄O₂에 대해 계산된 질량, 275.90; 확인된 m/z, 276.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.35 (s, 1H), 8.13 (s, 1H).

[0743] 단계 D: 7-브로모-5-클로로-3-니트로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(4a) 및 7-브로모-5-클로로-3-니트로-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘

[0744] 무수 DMF(500 mL) 중 7-브로모-5-클로로-3-니트로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(35.8 g, 129 mmol, 1.0당량)의 용액에 수소화 나트륨(오일에 현탁된 60%)(9.29 g, 232 mmol, 1.8당량)을 0℃에서 나누어 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드(25.8 g, 27.4 mL, 155 mmol, 1.2당량)를 상기 혼합물에 적가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃의 포화 수성 NH₄Cl 용액(1000 mL)으로 퀀칭시키고 EA(800 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 H₂O(500 mL x 4)와 염수(500 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 10%)로 정제하여 7-브로모-5-클로로-3-니트로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(28.2 g, 수율 54%)을 황색 고형분으로서 수득하고, 7-브로모-5-클로로-3-니트로-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘(14.8 g, 수율 28%)을 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0745] 7-브로모-5-클로로-3-니트로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘: LC-MS (ESI): C₁₂H₁₆BrClN₄O₃Si에 대해 계산된 질량, 405.99; 확인된 m/z, 407.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35

(s, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), -0.00 (s, 9H).

[0746] 7-브로모-5-클로로-3-니트로-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘: LC-MS (ESI): $C_{12}H_{16}BrClN_4O_3Si$ 에 대해 계산된 질량, 405.99; 확인된 m/z , 407.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 6.26 (s, 2H), 3.77 (dd, $J = 16.7, 8.9$ Hz, 2H), 0.94 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), -0.00 (s, 9H).

[0747] 단계 E: 7-브로모-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민

[0748] EtOH(400 mL), THF(400 mL), 및 물(200 mL) 중 7-브로모-5-클로로-3-니트로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(28.0 g, 68.7 mmol, 1.0당량) 및 염화암모늄(18.4 g, 343 mmol, 5.0당량)의 용액에 철 분말(19.2 g, 343 mmol, 5.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 케이크를 EA(200 mL x 3)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EA(1200 mL)로 희석하였다. 유기층을 물(500 mL)과 염수(500 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 7-브로모-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(26.0 g, 100% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $C_{12}H_{18}BrClN_4OSi$ 에 대해 계산된 질량, 376.01; 확인된 m/z , 377.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 3.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

[0749] 단계 F: 7-브로모-5-클로로-N-이소프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민

[0750] 아세톤(150 mL) 중 7-브로모-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(5.00 g, 13.2 mmol, 1.0당량)의 용액에 아세트산(5.23 g, 5.00 mL, 87.0 mmol, 6.57당량)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 나트륨 시아노보로하이드라이드(4.16 g, 66.2 mmol, 5.0당량)을 상기 혼합물에 나누어 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 EA(200 mL)로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(200 mL x 3), 물(200 mL), 및 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 15/1 내지 10/1 v/v)로 정제하여 7-브로모-5-클로로-N-이소프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(3.20 g, 58% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{15}H_{24}BrClN_4OSi$ 에 대해 계산된 질량, 418.06; 확인된 m/z , 419.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (s, 1H), 6.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.02 - 3.98 (m, 1H), 3.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 0.90 (t, $J = 7.64$ Hz, 2H), -0.00 (s, 9H).

[0751] 단계 G: 5-클로로-N-이소프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민

[0752] 1,4-디옥산(50.00 mL) 및 물(5.00 mL) 중 7-브로모-5-클로로-N-이소프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(2.30 g, 5.48 mmol, 1.0당량) 및 칼륨비닐트리플루오로보레이트(1.10 g, 8.22 mmol, 1.5당량), 및 제삼인산칼륨(3.49 g, 16.4 mmol, 3.0당량)의 용액에 Pd(dppf) Cl_2 (401 mg, 548 μ mol, 0.1당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 2.5~3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축시킨다. 잔류물을 EA(100 mL)로 희석하고, 물(100 mL)과 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 6% v/v)로 정제하여 5-클로로-N-이소프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(1.63 g, 81% 수율)을 적색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{17}H_{27}ClN_4OSi$ 에 대해 계산된 질량, 366.16; 확인된 m/z , 367.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 17.4, 11.2$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.96 - 0.84 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[0753] 단계 H: 1-(5-클로로-3-(이소프로필아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)에탄-1,2-디올

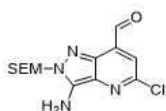
[0754] 아세톤(120.00 mL) 및 물(60.0 mL) 중 5-클로로-N-이소프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피

라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(6.10 g, 16.6 mmol, 1.0당량)의 용액에 NMO(3.89 g, 33.2 mmol, 2.0 당량) 및 오스튬산칼륨(VI) 이수화물(612 mg, 1.66 mmol, 0.1당량)을 첨가하였다. 반응물을 15℃에서 16시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 EA(250 mL)로 희석하고, 물(150 mL)과 염수(150 mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 36% v/v)로 정제하여 1-(5-클로로-3-(이소프로필아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)에탄-1,2-디올(4.78 g, 72% 수율)을 흑색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₇H₂₉ClN₄O₃Si에 대해 계산된 질량, 400.17; 확인된 m/z, 401.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53 (s, 1H), 6.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.23 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.98 (dq, J = 13.0, 6.4 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 - 3.51 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.95 - 0.82 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[0755] 단계 I: 5-클로로-3-(이소프로필아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드

[0756] THF(20 mL) 및 물(10 mL) 중 1-(5-클로로-3-(이소프로필아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)에탄-1,2-디올(2.10 g, 5.24 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaIO₄(2.24 g, 10.5 mmol, 2.0당량)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 티오황산나트륨 용액(30 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭시키고 EA(40 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(50 mL)과 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 15% v/v)로 정제하여 5-클로로-3-(이소프로필아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(1.70 g, 수율 88%)를 적색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₆H₂₅ClN₄O₂Si에 대해 계산된 질량, 368.14; 확인된 m/z, 387.2 [M+18+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.12 - 3.98 (m, 1H), 3.59 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

[0757] 중간체 26: 3-아미노-5-클로로-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드



[0758]

[0759] 단계 A: 7-브로모-5-클로로-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민

[0760] EtOH(200.0 mL), THF(200.0 mL), 및 물(100.0 mL) 중 7-브로모-5-클로로-3-니트로-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘(14.8 g, 36.3 mmol, 1.0당량) 및 염화암모늄(9.71 g, 181 mmol, 5.0당량)의 용액에 철 분말(10.1 g, 181 mmol, 5.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 케이크를 EA(150 mL x 3)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EA(500 mL)로 희석하였다. 유기층을 물(200 mL)과 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 7-브로모-5-클로로-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(13.7 g, 수율 100%)을 황색 고형분으로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): C₁₂H₁₈BrClN₄O₂Si에 대해 계산된 질량, 376.01; 확인된 m/z, 377.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.68 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 0.91 (t, J = 7.8 Hz, 2H), -0.00 (s, 9H).

[0761] 단계 B: 메틸 3-아미노-5-클로로-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르복실레이트

[0762] DMF(60.0 mL) 및 MeOH(60.0 mL) 중 7-브로모-5-클로로-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(5.00 g, 13.2 mmol, 1.0당량) 및 트리에틸아민(4.02 g, 5.52 mL, 39.7 mmol, 3.0당량)의 용액

에 Pd(dppf)Cl₂(969 mg, 1.32 mmol, 0.1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 CO(풍선) 하에 70℃에서 6시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, MeOH를 감압 하에 제거하고, 용액을 EA(100 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(80 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EA/PE = 1/1 v/v)로 정제하여 메틸 3-아미노-5-클로로-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르복실레이트(3.3 g, 수율 72%)를 적색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₄H₂₁ClN₄O₃Si에 대해 계산된 질량, 356.11; 확인된 m/z, 357.1 [M+H]⁺.

[0763] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.61 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.68 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 0.91 (t, J = 7.8 Hz, 2H), -0.00 (s, 9H).

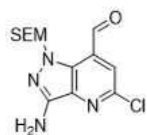
[0764] 단계 C: (3-아미노-5-클로로-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)메탄올

[0765] THF(40.0 mL) 중 메틸 3-아미노-5-클로로-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르복실레이트(1.00 g, 2.80 mmol, 1.0당량)의 용액에 수소화 알루미늄 리튬(213 mg, 5.60 mmol, 2.0당량)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Na₂SO₄·10H₂O로 킁칭시키고 30분 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 물(15 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물(20 mL)과 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 (3-아미노-5-클로로-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)메탄올(600 mg, 수율 65%)을 황색 고형분으로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): C₁₃H₂₁ClN₄O₂Si에 대해 계산된 질량, 328.11; 확인된 m/z, 329.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.88 - 4.76 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 0.95 - 0.87 (m, 2H), -0.01 (s, 9H).

[0766] 단계 D: 3-아미노-5-클로로-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드

[0767] DMSO(20.0 mL) 중 (3-아미노-5-클로로-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)메탄올(315 mg, 958 μmol, 1.0당량)의 용액에 IBX(536 mg, 1.92 mmol, 2.0당량)를 실온(10℃)에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 27℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(40 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 포화 수성 Na₂S₂O₃ 용액(40 mL x 2), 포화 수성 NaHCO₃ 용액(40 mL), 및 염수(40 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(PE/EA = 6/1)로 정제하여 3-아미노-5-클로로-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(50.0 mg, 수율 16%)를 적색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₃H₁₉ClN₄O₂Si에 대해 계산된 질량, 326.10; 확인된 m/z, 327.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 0.94 - 0.85 (m, 2H), -0.00 (s, 9H).

[0768] 중간체 27: 3-아미노-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드



[0769]

[0770] 단계 A: 메틸 3-아미노-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르복실레이트

[0771] DMF(50.0 mL) 및 MeOH(50.0 mL) 중 7-브로모-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(18.0 g, 47.7 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 Pd(dppf)Cl₂(3.49 g, 4.77 mmol, 0.1당량) 및 TEA(14.5 g, 19.9 mL, 143 mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 CO 대기(풍선) 하에 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 EtOAc(600 mL)로 희석하였다. 유기층을 염수(200 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1 v/v)로 정제하여 메틸 3-아미노-5-클로로-1-((2-(트리메틸

실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르복실레이트(14.0 g, 수율 82%, 순도 50%)를 갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{14}H_{21}ClN_4O_3Si$ 에 대해 계산된 질량, 356.11; 확인된 m/z, 357.1 $[M+H]^+$.

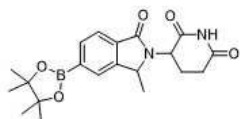
[0772] 단계 B: (3-아미노-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)메탄올

[0773] 0℃의 THF(20.0 mL) 중 메틸 3-아미노-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르복실레이트(4.00 g, 11.2 mmol, 1.0당량)의 용액에 $LiAlH_4$ (638 mg, 16.8 mmol, 1.5당량)를 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 황산나트륨 10수화물로 퀀칭시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1 v/v)로 정제하여 (3-아미노-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)메탄올(1.40 g, 수율 38%)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{13}H_{21}ClN_4O_2Si$ 에 대해 계산된 질량, 328.11; 확인된 m/z, 329.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.63 - 4.44 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 0.94 - 0.84 (m, 2H), -0.00 (s, 9H).

[0774] 단계 C: 3-아미노-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드

[0775] DMSO(20.0 mL) 중 (3-아미노-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)메탄올(1.40 g, 4.26 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 IBX(1.79 g, 6.39 mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 Na_2SO_3 용액(30 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(80 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(100 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 10% v/v)로 정제하여 3-아미노-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(900 mg, 수율 64%)를 적색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{13}H_{19}ClN_4O_2Si$ 에 대해 계산된 질량, 326.10; 확인된 m/z, 327.1 $[M+H]^+$.

[0776] 중간체 28: 3-(3-메틸-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보톨란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[0777]

[0778] 단계 A: 메틸 4-브로모-2-에틸벤조에이트

[0779] DMF(25.0 mL) 중 4-브로모-2-에틸벤조산(5.0 g, 21.8 mmol, 1.0당량)의 용액에 탄산칼륨(6.03 g, 43.7 mmol, 2.0당량) 및 요오드메탄(4.65 g, 2.04 mL, 32.7 mmol, 1.5당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 여과 후, 케이크를 EA(50 mL)로 세척하였다. 여액을 EA(200 mL)로 희석하고, 염수(100 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 메틸 4-브로모-2-에틸벤조에이트(4.4 g, 수율 83%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{10}H_{11}BrO_2$ 에 대해 계산된 질량, 241.99; 확인된 m/z, 질량 없음 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.89 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0780] 단계 B: 메틸 4-브로모-2-(1-브로모에틸)벤조에이트

[0781] CCl_4 (40 mL) 중 메틸 4-브로모-2-에틸벤조에이트(4.3 g, 17.7 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 BPO(857 mg, 3.54 mmol, 0.2당량) 및 NBS(3.46 g, 19.5 mmol, 1.1당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 EA(200 mL)로 희석하고, 포화 수성 Na_2SO_3 용액(100 mL x 2), 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(100 mL x 2), 및 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1 v/v)로 정제하여 메틸 4-브로모-2-(1-브로모에틸)벤조에이트(4.2 g, 수율 74%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI):

C₁₀H₁₀Br₂O₂에 대해 계산된 질량, 319.90; 확인된 m/z, 질량 없음 [M+H]⁺.

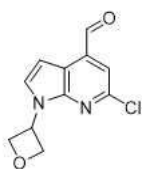
[0782] 단계 C: 3-(5-브로모-3-메틸-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0783] MeCN(20 mL) 중 메틸 4-브로모-2-(1-브로모에틸)벤조에이트(2.0 g, 6.21 mmol, 10당량) 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온 염산염(1.53 g, 9.32 mmol, 1.5당량)의 용액에 DIPEA(2.41 g, 3.3 mL, 18.6 mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 실리카 겔 컬럼을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(100% 아세트산에틸)로 정제하여 3-(5-브로모-3-메틸-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(1.0 g, 수율 48%)을 회색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₄H₁₃BrN₂O₃에 대해 계산된 질량, 336.01; 확인된 m/z, 337.0 [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 - 10.66 (m, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 1H), 7.74 - 7.56 (m, 2H), 4.96 - 4.50 (m, 2H), 2.89 - 2.69 (m, 1H), 2.68 - 2.52 (m, 2H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.58 - 1.39 (m, 3H).

[0784] 단계 D: 3-(3-메틸-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0785] 건조 디옥산(10 mL) 중 3-(5-브로모-3-메틸-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(1.1 g, 3.26 mmol, 1.0 당량), 무수 아세트산칼륨(961 mg, 9.79 mmol, 3.0당량), 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(1.24 g, 4.89 mmol, 1.5당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(239 mg, 326 μmol, 0.1당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 물(50 mL)과 EA(10 mL)로 세척하고, 건조시켜 3-(3-메틸-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(900 mg, 수율 72%)을 회색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₂₀H₂₅BN₂O₅에 대해 계산된 질량, 384.19; 확인된 m/z, 385.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 4.86 - 4.59 (m, 2H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 2.03 - 1.99 (m, 1H), 1.46 - 1.42 (m, 3H), 1.32 (s, 12H).

[0786] 중간체 29: 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드



[0787]

[0788] 단계 A: 메틸 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[0789] DMF(30 mL) 중 메틸 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(1.10 g, 5.22 mmol, 1.0당량)의 용액에 Cs₂CO₃(5.10 g, 15.7 mmol, 3.0당량) 및 3-요오도옥세탄(2.40 g, 13.1 mmol, 2.5당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 N₂ 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 케이크를 EA(100 mL x 2)로 세척하였다. 합쳐진 여액을 염수(100 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 20% v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(650 mg, 수율 47%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₂H₁₁ClN₂O₃에 대해 계산된 질량, 266.05; 확인된 m/z, 267.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.01 - 5.88 (m, 1H), 5.05 - 4.94 (m, 4H), 3.97 (s, 3H).

[0790] 단계 B: (6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올

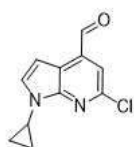
[0791] THF(40.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(2.00 g, 7.50 mmol, 1.0당량)의 용액에 LiAlH₄(427 mg, 11.2 mmol, 1.5당량)를 0℃에서 나누어 첨가하고, 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 THF(50 mL)로 희석하고, 황산나트륨 10수화물로 퀀칭시키고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 (6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-

4-일)메탄올(1.80 g, 98% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{11}H_{11}ClN_2O_2$, 238.05; 확인된 m/z , 239.0 $[M+H]^+$.

[0792] 단계 C: 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드

[0793] DMSO(20.0 mL) 중 (6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(1.80 g, 7.32 mmol, 1.0당량)의 용액에 IBX(8.19 g, 50% wt, 14.6 mmol, 2.0당량)를 나누어 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 아세트산 에틸(150 mL)로 희석하고, 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ 용액(100 mL x 2), 포화 수성 중탄산나트륨 용액(100 mL), 및 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 10% 내지 20%)로 정제하여 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(500 mg, 수율 29%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{11}H_9ClN_2O_2$, 236.04; 확인된 m/z , 237.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.30 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.14 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.00 - 5.93 (m, 1H), 5.04 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.97 (t, J = 7.4 Hz, 2H).

[0794] 중간체 30: 6-클로로-1-시클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드



[0795]

[0796] 단계 A: 메틸 6-클로로-1-시클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[0797] DCM(20.0 mL) 및 DMF(5 mL) 중 메틸 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(1.50 g, 7.12 mmol, 1.0당량)의 용액에 아세트산제이구리 일수화물(2.84 g, 14.2 mmol, 2.0당량), 시클로프로필보론산(3.06 g, 35.6 mmol, 5.0당량), 및 TEA(7.21 g, 9.93 mL, 71.2 mmol, 10.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 $N_2(O_2$ 함유) 하에 40°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 DCM(150 mL)으로 희석하였다. 여액을 염수(100 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 30% v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-1-시클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(700 mg, 수율 39%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{12}H_{11}ClN_2O_2$, 250.05; 확인된 m/z , 251.1 $[M+H]^+$.

[0798] 단계 B: (6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올

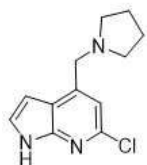
[0799] THF(10.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1-시클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(700 mg, 2.79 mmol, 1.0당량)의 용액에 수소화 알루미늄(III) 리튬(117 mg, 3.07 mmol, 1.1당량)을 0°C에서 나누어 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액(15 mL)으로 0°C에서 퀀칭시키고 EA(15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 H_2O (15 mL x 3)와 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 (6-클로로-1-시클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(600 mg, 96% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{11}H_{11}ClN_2O$, 222.06; 확인된 m/z , 223.0 $[M+H]^+$.

[0800] 단계 C: 6-클로로-1-시클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드

[0801] DMSO(20.0 mL) 중 (6-클로로-1-시클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(700 mg, 3.14 mmol, 1.0당량)의 용액에 IBX(2.64 g, 9.43 mmol, 3.0당량)를 실온에서 나누어 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ 용액(50 mL)으로 퀀칭시키고 EA(35 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(40 mL)과 염수(40 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압

하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/EA = 1/3 v/v)로 정제하여 6-클로로-1-시클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(400 mg, 수율 52%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{11}H_9ClN_2O$ 220.04; 확인된 m/z , 221.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.26 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 1.19 - 1.15 (m, 2H), 1.07 - 1.05 (m, 1H).

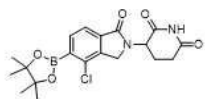
[0802] **중간체 31: 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘**



[0803]

[0804] DCM(30.0 mL) 중 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(1.50 g, 8.31 mmol, 1.0당량)의 용액에 피롤리딘(886 mg, 12.5 mmol, 1.5당량) 및 AcOH(748 mg, 713 μ L, 12.5 mmol, 1.5당량)를 N_2 하에 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(3.52 g, 16.6 mmol, 2.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (20 mL)로 퀀칭시키고 DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(30 mL x 2)과 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 20% v/v)로 정제하여 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(1.64 g, 수율 84%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{12}H_{14}ClN_3$ 에 대해 계산된 질량, 235.09; 확인된 m/z , 236.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.82 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.50 - 2.46 (m, 4H), 1.72 (s, 4H).

[0805] **중간체 32: 3-(4-클로로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**



[0806]

[0807] **단계 A: 메틸 4-브로모-3-클로로-2-메틸벤조에이트**

[0808] DMF(25.0 mL) 중 4-브로모-3-클로로-2-메틸벤조산(5.00 g, 20.0 mmol, 1.0당량)의 용액에 탄산칼륨(5.54 g, 40.1 mmol, 2.0당량) 및 요오드메탄(4.27 g, 1.87 mL, 30.1 mmol, 1.5당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 물(100 mL) 및 EA(100 mL x 4)로 희석하였다. 유기상을 염수(100 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 메틸 4-브로모-3-클로로-2-메틸벤조에이트(5.00 g, 95% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_9H_8BrClO_2$ 에 대해 계산된 질량, 261.94; 확인된 m/z , 질량 없음 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

[0809] **단계 B: 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-3-클로로벤조에이트**

[0810] CCl_4 (50.0 mL) 중 메틸 4-브로모-3-클로로-2-메틸벤조에이트(2.50 g, 9.49 mmol, 1.0당량) 및 NBS(1.69 g, 9.49 mmol, 1.0당량)의 용액에 BPO(460 mg, 1.9 mmol, 0.2당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 5% v/v)로 정제하여 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-3-클로로벤조에이트(3.00 g, 수율 92%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_9H_7Br_2ClO_2$ 에 대해 계산된 질량, 339.85; 확인된 m/z , 질량 없음 $[M+H]^+$.

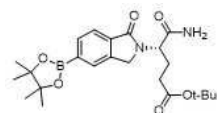
[0811] 단계 C: 3-(5-브로모-4-클로로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0812] MeCN(40.0 mL) 중 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-3-클로로벤조에이트(4.50 g, 13.1 mmol, 1.0당량) 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온 HCl(3.24 g, 19.7 mmol, 1.5당량)의 용액에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(5.10 g, 6.87 mL, 39.4 mmol, 3.0당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 반응 혼합물을 EA(40 mL) 및 물(10 mL)로 슬러리화하였다. 여과 후, 케이크를 삼차-부틸 메틸 에테르로 세척하고 건조시켜 3-(5-브로모-4-클로로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(3.00 g, 64% 수율)을 청색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₃H₁₀BrClN₂O₃에 대해 계산된 질량, 355.96; 확인된 m/z, 357.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 4.54 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.60 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H).

[0813] 단계 D: 3-(4-클로로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0814] 1,4-디옥산(10.0 mL) 중 3-(5-브로모-4-클로로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(500 mg, 1.40 mmol, 1.0당량) 및 아세트산 칼륨(412 mg, 4.19 mmol, 3.0당량)의 용액에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(426 mg, 1.68 mmol, 1.2당량) 및 Pd(dppf)Cl₂(102 mg, 140 μmol, 0.1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(20 mL) 속에 붓고 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 3-(4-클로로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(400 mg, 수율 78%, 80% 순도)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₉H₂₂BClN₂O₅에 대해 계산된 질량, 404.13; 확인된 m/z, 405.1 [M+H]⁺.

[0815] 중간체 33: 삼차-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트



[0816] 단계 A: 4-브로모-2-(하이드록시메틸)벤조산

[0818] MeOH(210 mL), THF(210 mL), 및 물(70.0 mL) 중 5-브로모이소벤조푸란-1(3H)-온(20.0 g, 93.9 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaOH(7.5 g, 188 mmol, 2.0당량)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시켜 THF/MeOH를 제거한 후, 잔류물을 물(50 mL)로 희석하고, 희석된 HCl 수용액(1 N)으로 pH 5~6으로 산성화시키고, DCM(300 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 4-브로모-2-(하이드록시메틸)벤조산(20.0 g, 92% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): C₈H₇BrO₃에 대해 계산된 질량, 229.96; 확인된 m/z, 253.0 [M+Na]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H).

[0819] 단계 B: 5-브로모-3-하이드록시이소벤조푸란-1(3H)-온

[0820] DMF(120 mL) 중 4-브로모-2-(하이드록시메틸)벤조산(6.00 g, 26.0 mmol, 1.0당량)의 용액에 활성 이산화망간(38.4 g, 441 mmol, 27.0당량)을 첨가하고, 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 5-브로모-3-하이드록시이소벤조푸란-1(3H)-온(5.80 g, 수율 97%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₈H₅BrO₃에 대해 계산된 질량, 227.94; 확인된 m/z, 227.0 [M-H]⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ

7.93 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H).

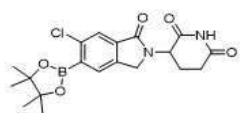
[0821] 단계 C: 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트

[0822] DMF(150 mL) 중 5-브로모-3-하이드록시이소벤조푸란-1(3H)-온(7.60 g, 33.2 mmol, 1.0당량), 삼차-부틸 (S)-4,5-디아미노-5-옥소펜타노에이트 염산염(10.3 g, 43.1 mmol, 1.3당량), 및 아세트산(19.9 g, 19.1 mL, 332 mmol, 10.0당량)의 용액에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(21.1 g, 99.6 mmol, 3.0당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 35°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액(300 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(300 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(300 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1 v/v)로 정제하여 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(7.80 g, 수율 59%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₇H₂₁BrN₂O₄에 대해 계산된 질량, 396.07; 확인된 m/z, 419.1 [M+Na]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.88 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.75 - 4.70 (m, 1H), 4.61 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.33 (s, 9H).

[0823] 단계 D: 삼차-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트

[0824] 1,4-디옥산(50.0 mL) 중 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(2.00 g, 5.03 mmol, 1.0당량), 비스(피나콜라토)디보란(1.53 g, 6.04 mmol, 1.2당량), 및 무수 아세트산칼륨(1.48 g, 15.1 mmol, 3.0당량)의 현탁액에 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드(368 mg, 503 μmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 95°C에서 16시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 미정제 생성물을 물(20 mL), 혼합 용매(40 mL)(PE/EA = 3/1 v/v)로 세척하고, 건조시켜 삼차-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트(1.70 g, 수율 76%)를 회색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₂₃H₃₃BN₂O₆에 대해 계산된 질량, 444.24; 확인된 m/z, 445.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 4.61 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 2.17 - 2.14 (m, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 1H), 1.33 (t, $J = 3.8$ Hz, 21H).

[0825] 중간체 34: 3-(6-클로로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[0826]

[0827] 단계 A: 메틸 4-브로모-5-메톡시-2-메틸벤조에이트

[0828] DMF(20.0 mL) 중 4-브로모-5-플루오로-2-메틸벤조산(1.50 g, 6.0 mmol, 1.0당량)의 용액에 탄산칼륨(1.66 g, 12.0 mmol, 2.0당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 요오드메탄(0.56 mL, 9.0 mmol, 1.5당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA(100 mL)로 희석하고, 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 메틸 4-브로모-5-클로로-2-메틸벤조에이트(1.40 g, 88% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₉H₈BrClO₂에 대해 계산된 질량, 261.94; 확인된 m/z, 신호 없음. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

[0829] 단계 B: 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-5-클로로벤조에이트

[0830] CC14(15.0 mL) 중 메틸 4-브로모-5-클로로-2-메틸벤조에이트(1.4 g, 5.31 mmol, 1.0당량)의 용액에 NBS(1.04 g, 5.84 mmol, 1.1당량) 및 과산화벤조일(257 mg, 1.06 mmol, 0.2당량)을 첨가하였다. 반응물을 N₂ 하에 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 EA(30 mL x 3)로 추

출하였다. 유기상을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류 물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1)로 정제하여 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-5-클로로벤조에이트(1.4 g, 76% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_9\text{H}_7\text{Br}_2\text{ClO}_2$ 에 대해 계산된 질량, 339.85; 확인된 m/z , 신호 없음. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

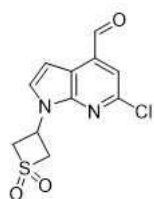
[0831] 단계 C: 3-(5-브로모-6-클로로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0832] MeCN(20.0 mL) 중 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-5-클로로벤조에이트(700 mg, 2.04 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 3-아미노피페리딘-2,6-디온 염산염(505 mg, 3.07 mmol, 1.5당량) 및 DIPEA(0.79 g, 1.07 mL, 6.13 mmol, 3.0당량)를 실온에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물(30 mL)로 퀀칭시키고 EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0 내지 100%)로 정제하여 3-(5-브로모-6-클로로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(370 mg, 50% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrClN}_2\text{O}_3$ 에 대해 계산된 질량, 355.96; 확인된 m/z , 357.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 5.14 - 5.09 (m, 1H), 4.47 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H).

[0833] 단계 D: 3-(6-클로로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0834] 1,4-디옥산(5.00 mL) 중 3-(5-브로모-6-클로로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(100 mg, 0.28 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 아세트산칼륨(345 mg, 3.52 mmol, 3.0당량), 비스(피나콜라토)디보란(447 mg, 1.76 mmol, 1.5당량), 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (85 mg, 117 μmol , 0.1당량)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0 내지 100%)로 정제하여 3-(6-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(150 mg, 33% 수율)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrFN}_2\text{O}_5$ 에 대해 계산된 질량, 404.13; 확인된 m/z , 405.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0835] 중간체 35: 6-클로로-1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드



[0836]

[0837] 단계 A: 메틸 6-클로로-1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[0838] DMF(3.00 mL) 중 메틸 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(100 mg, 1당량, 475 μmol)의 용액에 NaH(14 mg, 570 μmol)를 0°C에서 첨가하였다. 30분 후에, 3-브로모티에탄 1,1-디옥사이드(105 mg, 570 μmol)를 반응 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염화암모늄 용액으로 퀀칭시키고, 여과하고, 필터 케이크를 물, 아세트산 에틸로 세척하고, 건조시켜 메틸 6-클로로-1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(100 mg, 318 μmol , 66.9%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ 에 대해 계산된 질량, 314.0; 확인된 m/z , 315.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.01 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.71 (tt, J = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 4.98 - 4.88 (m, 2H), 4.78 - 4.70 (m, 2H), 3.97 (s, 3H).

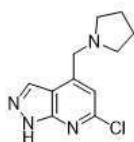
[0839] 단계 B: 3-(6-클로로-4-(하이드록시메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)티에탄 1,1-디옥사이드

[0840] THF(8.00 mL) 및 MeOH(8.00 mL) 중 메틸 6-클로로-1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(100 mg, 318 μ mol)의 용액에 LiBH_4 (635 μ L, THF 중 2.00 N, 1.27 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염화암모늄 용액(20 mL)으로 퀀칭시키고 아세트산 에틸(15 mL x 3)로 추출한다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 3-(6-클로로-4-(하이드록시메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)티에탄 1,1-디옥사이드(100 mg, 100%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 에 대해 계산된 질량, 286.7; 확인된 m/z, 287.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0841] 단계 C: 6-클로로-1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드

[0842] DMSO(3.00 mL) 중 3-(6-클로로-4-(하이드록시메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)티에탄 1,1-디옥사이드(100 mg, 349 μ mol)의 용액에 IBX(244 mg, 872 μ mol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL)으로 퀀칭시키고 아세트산 에틸(5 mL x 3)로 추출한다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 6-클로로-1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(110 mg, 100%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3$ 에 대해 계산된 질량, 284.7; 확인된 m/z, 285.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0843] 중간체 36: 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘



[0844]

[0845] 단계 A: 에틸 6-하이드록시-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트

[0846] H_2O (120 mL) 중 1H-피라졸-3-아민(5.00 g, 60.2 mmol, 1.0당량)의 용액에 나트륨 (Z)-1,4-디에톡시-1,4-디옥소부트-2-엔-2-올레이트(12.6 g, 60.2 mmol, 1.0당량) 및 AcOH(40.0 mL)를 첨가하고, 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 물(60 mL) 속에 붓고 EA(60 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 50% v/v)로 정제하여 에틸 6-하이드록시-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(3.50 g, 수율 25%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대해 계산된 질량, 207.0; 확인된 m/z, 208.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.33 (s, 1H), 12.12 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0847] 단계 B: 에틸 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트

[0848] 톨루엔(50.0 mL) 중 에틸 6-하이드록시-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(2.00 g, 9.65 mmol, 1.0당량)의 용액에 DBU(1.76 g, 11.6 mmol, 1.2당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 삼염화 포스포릴(1.63 g, 10.6 mmol, 1.1당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 110℃에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 잔류물을 포화 수성 NaHCO_3 용액(20 mL)으로 서서히 퀀칭시키고, EtOAc(40 mL x 4)로 추출하였다. 유기층을 염수(40 mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 50% v/v)로 정제하여 에틸 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(1.20 g, 수율 50%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량, 225.0; 확인된 m/z, 226.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0849] 단계 C: (6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)메탄올

[0850] 무수 THF(20.0 mL) 중 에틸 6-클로로-1H-피라졸로 [3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(1.00 g, 4.43 mmol, 1.0당

량)의 용액에 DIBAL-H(THF 중 1 N)(6.65 mL, 6.65 mmol, 1.5당량)를 N₂ 하에 -78℃에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 그런 다음, 혼합물을 0℃로 가온시키고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, H₂O(15 mL)로 서서히 퀀칭시키고, EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 33% v/v)로 정제하여 (6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)메탄올(500 mg, 수율 55%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₇H₆ClN₃O에 대해 계산된 질량, 183.0; 확인된 m/z, 184.2 [M+H]⁺.

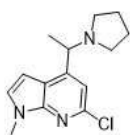
[0851] 단계 D: 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르브알데히드

[0852] DMSO(10.0 mL) 중 (6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)메탄올(300 mg, 1.63 mmol, 1.0당량)의 용액에 IBX(1.14 g, 4.08 mmol, 2.5당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 Na₂CO₃ 용액(5 mL)으로 퀀칭시키고, 물(6 mL)로 희석하고, EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 33%)로 정제하여 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르브알데히드(150 mg, 수율 46%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₇H₄ClN₃O에 대해 계산된 질량, 181.0; 확인된 m/z, 182.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.28 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.90 (s, 1H).

[0853] 단계 E: 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘

[0854] DCM(2.0 mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르브알데히드(230 mg, 1.27 mmol, 1.0당량) 및 피롤리딘(135 mg, 1.90 mmol, 1.5당량)의 용액에 AcOH(0.1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(537 mg, 2.53 mmol, 2.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(6 mL) 속에 붓고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(120 mg, 수율 36%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₁H₁₃ClN₄에 대해 계산된 질량, 236.0; 확인된 m/z, 237.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.78 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.50 (s, 4H), 1.74 (s, 4H).

[0855] 중간체 37: 6-클로로-1-메틸-4-(1-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[0856] 단계 A: 1-(6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)에탄-1-온

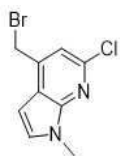
[0858] 1,4-디옥산(10.0 mL) 중 4-브로모-6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(500 mg, 2.04 mmol, 1.0당량)의 용액에 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(143 mg, 204 μmol, 0.1당량), 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난(1.10 g, 3.05 mmol, 1.5당량), 및 제삼인산칼륨(1.30 g, 6.11 mmol, 3.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(20 mL)로 퀀칭시키고, EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 6-클로로-4-(1-에톡시비닐)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(400 mg)을 수득하였다. 미정제 6-클로로-4-(1-에톡시비닐)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(400 mg, 1.69 mmol, 1.0당량)을 희석된 HCl 수용액(2 N)(30 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 염수(50 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 40% v/v)로 정제하여 1-(6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)에탄-1-온(230 mg, 수율 63.5%)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₀H₉ClN₂O에 대해 계산된 질량, 208.04; 확인된 m/z, 209.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

7.94 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

[0859] 단계 B: 6-클로로-1-메틸-4-(1-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0860] DCM(10.0 mL) 중 1-(6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)에탄-1-온(200 mg, 0.96 mmol, 1.0당량)의 용액에 피롤리딘(136 mg, 1.92 mmol, 2.0당량) 및 AcOH(115 mg, 1.92 mmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(406 mg, 1.92 mmol, 2.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액(20 mL)으로 퀀칭시키고 DCM(50 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 MeOH, 0% 내지 10% v/v)로 정제하여 6-클로로-1-메틸-4-(1-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(160 mg, 수율 63%)을 연황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$ 에 대해 계산된 질량, 263.12; 확인된 m/z , 264.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

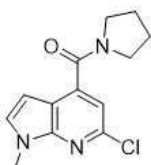
[0861] 중간체 38: 4-(브로모메틸)-6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[0862]

[0863] DCM(10.00 mL) 중 (6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(420.0 mg, 2.14 mmol, 1.0당량)의 용액에 PPh_3 (560 mg, 2.14 mol, 1.0당량), 이미다졸(305 mg, 4.49 mmol, 2.1당량), 및 CBr_4 (779 mg, 2.35 mmol, 1.1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 10°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(20 mL)으로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 용액(20 mL)과 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 여액을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 5% v/v)로 정제하여 4-(브로모메틸)-6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(148 mg, 수율 27%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrClN}_2$ 에 대해 계산된 질량, 257.96; 확인된 m/z , 259.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0864] 중간체 39: (6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온



[0865]

[0866] 단계 A: 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복시산

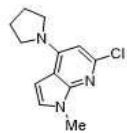
[0867] THF/MeOH/물(2 mL/2 mL/2 mL) 중 메틸 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(260 mg, 1.16 mmol, 1.0당량)의 용액에 LiOH(55.4 mg, 2.31 mmol, 2.0당량)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 물(25 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(25 mL x 2)로 추출하였다. 수성층을 희석된 수성 HCl(1 M)로 pH 2.0으로 산성화시키자 침전된 고형분이 형성되었다. 혼합물을 여과하고, 케이크를 물(5 mL)로 세척하고, 감압 하에 건조시켰다. 고형분을 아세트산 에틸로 슬러리화하고, 여과하고, 건조시켜 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복시산(220 mg, 90% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$, 224.04; 확인된 m/z , 211.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0868] 단계 B: (6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온

[0869] DMF(3.0 mL) 중 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복시산(110 mg, 522 μmol , 1.0당량) 및 피롤리딘(74.3 mg, 1.04 mmol, 2.0당량)의 용액에 HATU(298 mg, 783 μmol , 1.5당량) 및 DIPEA(135 mg, 182 μL , 1.04 mmol, 2.0당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(15 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중

아세트산 에틸, 33% 내지 50% v/v)로 정제하여 (6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄올(65.0 mg, 수율 47%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{13}H_{14}ClN_3O$ 197.00; 확인된 m/z , 264.1 $[M+H]^+$.

[0870] **중간체 40: 6-클로로-1-메틸-4-(피롤리딘-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘**



[0871]

[0872] **단계 A: 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 7-옥사이드**

[0873] 아세트산 에틸(50.0 mL) 중 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(2.0 g, 10.2 mmol, 1.0당량)의 용액에 3-클로로 피옥시벤조산(85%)(3.3 g, 16.2 mmol, 1.6당량)을 0°C에서 나누어 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하고 케이크를 차가운 물(15 mL x 3)로 세척하였다. 케이크를 건조시켜 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 7-옥사이드(1.3 g, 60% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_7H_5BrN_2O$ 에 대해 계산된 질량, 213.03; 확인된 m/z , 213.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.87 (s, 1H), 8.08 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.34 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H).

[0874] **단계 B: 4-브로모-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘**

[0875] DMF(15.0 mL) 중 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 7-옥사이드(1.0 g, 4.69 mmol, 1.0당량)의 용액에 염화 메탄설포닐(1.34 g, 11.7 mmol, 2.5 당량)을 50°C에서 적가하고, 혼합물을 N_2 하에 75°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(25 mL)로 0°C에서 퀀칭시키고, 수산화나트륨 수용액(6 N)으로 중화시키고, 생성된 슬러리를 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 차가운 물로 세척하고, 건조시켜 4-브로모-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.5 g, 수율 46%)을 자주색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_7H_4BrClN_2$ 에 대해 계산된 질량, 231.48; 확인된 m/z 232.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.27 (s, 1H), 7.64 (p, J = 3.2Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 3.5, 1.9Hz, 1H).

[0876] **단계 C: 4-브로모-6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘**

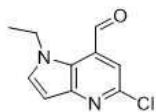
[0877] DMF(15 mL) 중 4-브로모-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.5 g, 2.16 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaH(오일에 현탁된 60%)(0.13 g, 3.24 mmol, 1.5당량)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, CH_3I (0.3 mL, 4.31 mmol, 2.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 0°C의 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 아세트산 에틸(15 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 4-브로모-6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.4 g, 75% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $C_8H_6BrClN_2$ 에 대해 계산된 질량, 245.50; 확인된 m/z , 246.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70-7.65 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H).

[0878] **단계 D: (6-클로로-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)메탄올**

[0879] 디옥산(5 mL) 중 4-브로모-6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(50 mg, 0.204 mmol, 1.0당량), xahtphos(23.6 mg, 0.0407 mmol, 0.2당량), 및 피롤리딘(29.0 mg, 0.407 mmol, 2.0당량)의 용액에 $Pd_2(dba)_3$ (18.7 mg, 0.0204 mmol, 0.1당량) 및 Cs_2CO_3 (133 mg, 0.407 mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 분취-TLC(PE/EA = 5/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-1-메틸-4-(피롤리딘-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(10 mg, 수율 72%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{12}H_{14}ClN_3$ 에 대해 계산된 질량, 235.71; 확인된 m/z , 236.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.11 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.25 (d, J = 3.4

Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.23 (s, 4H), 1.97 - 1.93 (m, 4H).

[0880] **중간체 41: 5-클로로-1-에틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르보알데히드**



[0881]

[0882] **단계 A: 메틸 5-클로로-1-에틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트**

[0883] DMF(10.0 mL) 중 메틸 5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트(500 mg, 2.37 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaH(오일에 현탁된 60%)(85 mg, 3.56 mmol, 1.5당량)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 요오드에탄(555 mg, 3.56 mmol, 1.5당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 N₂ 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(40 mL)로 쿼칭시키고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 30% v/v)로 정제하여 메틸 5-클로로-1-에틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트(375 mg, 수율 66%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₀H₁₁ClN₂O₂에 대해 계산된 질량, 238.05; 확인된 m/z, 239.1 [M+H]⁺.

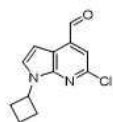
[0884] **단계 B: (5-클로로-1-에틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)메탄올**

[0885] THF(10.0 mL) 중 에틸 5-클로로-1-에틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트(370 mg, 1.46 mmol, 1.0 당량)의 용액에 LiAlH₄(83.3 mg, 2.20 mmol, 1.5 당량)를 0℃에서 나누어 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 (30 mL)로 희석하고, 황산나트륨 10수화물로 서서히 쿼칭시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 (5-클로로-1-에틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)메탄올(260 mg, 84% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): C₁₀H₁₁ClN₂O에 대해 계산된 질량, 210; 확인된 m/z, 211.1 [M+H]⁺.

[0886] **단계 C: 5-클로로-1-에틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르보알데히드**

[0887] DMSO(5.00 mL) 중 (5-클로로-1-에틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)메탄올(260 mg, 1.23 mmol, 1.0당량)의 용액에 IBX(691 mg, 2.47 mmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 3시간 동안 교반하고, 얼음물(15 mL)로 쿼칭시키고, EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 20% 내지 80% v/v)로 정제하여 5-클로로-1-에틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르보알데히드(190 mg, 수율 74%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₀H₉ClN₂O에 대해 계산된 질량, 208.04; 확인된 m/z, 209.1 [M+H]⁺.

[0888] **중간체 42: 6-클로로-1-시클로부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드**



[0889]

[0890] **단계 A: 메틸 6-클로로-1-(시아노메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트**

[0891] DMF(10.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(180 mg, 0.86 mmol, 1.0당량)의 용액에 Cs₂CO₃(557 mg, 1.71 mmol, 2.0당량) 및 브로모시클로부탄(173 mg, 1.29 mmol, 1.5당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O(30 mL)로 희석하고, EA(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 30% v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-1-시클로부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

트(190 mg, 수율 84%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{13}H_{13}ClN_2O_2$ 에 대해 계산된 질량, 264.07; 확인된 m/z , 265.1 $[M+H]^+$.

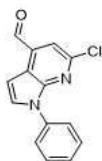
[0892] 단계 B: (6-클로로-1-시클로부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올

[0893] THF(10.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1-시클로부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(190 mg, 0.72 mmol, 1.0당량)의 용액에 $LiAlH_4$ (83.3 mg, 2.20 mmol, 1.5당량)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 THF(20 mL)로 희석하고, 황산나트륨 10수화물로 서서히 퀀칭시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 (6-클로로-1-시클로부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(110 mg, 65% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $C_{12}H_{13}ClN_2O$ 에 대해 계산된 질량, 236.07; 확인된 m/z , 237.2 $[M+H]^+$.

[0894] 단계 C: 6-클로로-1-시클로부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드

[0895] DMSO(10.0 mL) 중 (6-클로로-1-시클로부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(110 mg, 0.47 mmol, 1.0당량)의 용액에 IBX(210 mg, 0.84 mmol, 1.8당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 30℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(40 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 70% v/v)로 정제하여 6-클로로-1-시클로부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(90 mg, 수율 82%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{12}H_{11}ClN_2O$ 에 대해 계산된 질량, 234.06; 확인된 m/z , 235.1 $[M+H]^+$.

[0896] 중간체 43: 6-클로로-1-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드



[0897]

[0898] 단계 A: 메틸 6-클로로-1-페닐-1H-피롤로[2,3-b] 피리딘-4-카르복실레이트

[0899] DCM(3.00 mL) 및 DMF(3.00 mL) 중 메틸 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b] 피리딘-4-카르복실레이트(200 mg, 950 μ mol, 1.0당량), 페닐보론산(347 mg, 2.85 mmol, 3.0당량), 및 트리에틸아민(961 mg, 1.32 mL, 9.50 mmol, 10.0당량)의 현탁액에 이아세트산 구리(345 mg, 1.90 mmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 O_2 (1 atm) 하에 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-1-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(200 mg, 수율 73%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{15}H_{11}ClN_2O_2$ 286.05; 확인된 m/z , 287.0 $[M+H]^+$.

[0900] 단계 B: (6-클로로-1-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올

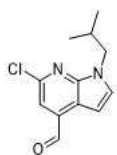
[0901] THF(10.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(408 mg, 1.42 mmol, 1.0당량)의 용액에 수소화 알루미늄 리튬(108 mg, 2.85 mmol, 2.0당량)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ 로 퀀칭시키고 30분 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물(20 mL)과 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 (6-클로로-1-페닐-1H-피롤로[2,3-b] 피리딘-4-일)메탄올(355 mg, 96% 수율)을 갈색 고형분으로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{14}H_{11}ClN_2O$ 258.06; 확인된 m/z , 259.1 $[M+H]^+$.

[0902] 단계 C: 6-클로로-1-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드

[0903] DMSO(10.0 mL) 중 (6-클로로-1-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(355 mg, 1.37 mmol, 1.0당량)의 용액

에 IBX(순도 45% W.t)(1.15 g, 4.12 mmol, 3.0당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액(20 mL x 3), 포화 수성 NaHCO_3 용액(20 mL x 2), 및 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-1-이소부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(112 mg, 32% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$ 256.04; 확인된 m/z, 257.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0904] **중간체 44: 6-클로로-1-이소부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드**



[0905]

[0906] *단계 A: 메틸 6-클로로-1-이소부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트*

[0907] DMF(5.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(300 mg, 1.4 mmol, 1.0당량) 및 Cs_2CO_3 (928 mg, 2.9 mmol, 2.0당량)의 용액에 1-요오드-2-메틸프로판(315 mg, 1.7 mmol, 1.2당량)을 20°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 20/1 v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-1-이소부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(300 mg, 수율 79%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량, 266.1; 확인된 m/z, 267.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

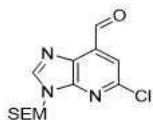
[0908] *단계 B: (6-클로로-1-이소부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올*

[0909] THF(6.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1-이소부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(300 mg, 1.1 mmol, 1.0당량)의 용액에 LAH(85 mg, 2.3 mmol, 2.0당량)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 (6-클로로-1-이소부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(250 mg, 93% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 질량, 238.1; 확인된 m/z, 239.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0910] *단계 C: 6-클로로-1-이소부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드*

[0911] DMSO(5.0 mL) 중 (6-클로로-1-이소부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(200 mg, 838 μmol , 1.0당량)의 용액에 IBX(순도 45%~55%)(704 mg, 2.5 mmol, 3.0당량)를 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 DCM(20 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 20/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-1-이소부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(150 mg, 수율 76%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 질량, 236.1; 확인된 m/z, 237.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0912] **중간체 45: 5-클로로-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-카르브알데히드**



[0913]

[0914] 단계 A: 7-브로모-5-클로로-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

[0915] DMF(15.0 mL) 중 7-브로모-5-클로로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(1.20 g, 5.16 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaH(오일에 현탁된 60%)(0.15 g, 6.19 mmol, 1.2당량)를 0℃에서 첨가하였다. 30분 후, 2-(클로로메톡시에틸)트리메틸실란(947 mg, 1.00 mL, 5.68 mmol, 1.1당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액(50 mL)으로 퀀칭시키고 EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(50 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 12% v/v)로 정제하여 7-브로모-5-클로로-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(990 mg, 52% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₂H₁₇BrClN₃OSi, 361.00; 확인된 m/z, 362.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 1H), 7.82 (d, J = 43.8 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), -0.00 (s, 9H).

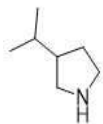
[0916] 단계 B: 5-클로로-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

[0917] 1,4-디옥산(7.00 mL) 및 물(0.50 mL) 중 7-브로모-5-클로로-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(450 mg, 1.24 mmol, 1.0당량)의 용액에 제삼인산칼륨(790 mg, 3.72 mmol, 3.0당량), 트리플루오로칼륨(비닐)보레이트(1-)(332 mg, 2.48 mmol, 2.0당량), 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드(90.8 mg, 124 μmol, 0.1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 13% v/v)로 정제하여 5-클로로-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(390 mg, 수율 99%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₄H₂₀ClN₃OSi, 309.11; 확인된 m/z, 310.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 6.46 - 6.42 (m, 1H), 5.78 - 5.71 (m, 3H), 3.73 - 3.70 (m, 2H), 1.00 - 0.93 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[0918] 단계 C: 5-클로로-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-카르브알데히드

[0919] DCM(20.0 mL) 중 5-클로로-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(210 mg, 678 μmol, 1.0당량)의 용액 내로 오존(O₃)을 -70℃에서 1시간 동안 연속적으로 버블링하였다. N₂로 과량의 O₃을 제거한 후, 디메틸 설파이드(5.0 mL)를 상기 혼합물에 적가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 미정제 생성물을 분취-TLC(PE/EA = 1/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-카르브알데히드(70 mg, 수율 33%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₃H₁₈ClN₃O₂Si, 311.09; 확인된 m/z, 312.1 [M+H]⁺.

[0920] 중간체 46: 3-이소프로필피롤리딘



[0921] 단계 A: 벤질 3-하이드록시-4-이소프로필피롤리딘-1-카르복실레이트

[0923] THF(50.0 mL) 중 벤질 6-옥사-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(2.30 g, 10.5 mmol, 1.0당량) 및 CuBr-Me₂S(431 mg, 2.10 mmol, 0.2당량)의 용액에 이소프로필마그네슘 브로마이드(THF 중 2 M)(23.6 mL, 47.2 mmol, 4.5당량)를 N₂ 하에 -20℃에서 적가하였다. 혼합물 용액을 -20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물 용액을 포화 수성 NH₄Cl 용액(50 mL)으로 퀀칭시키고 EA(100 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 5/1 v/v)로 정제하여 벤질 3-하이드록시-4-이소프로필

피롤리딘-1-카르복실레이트(1.80 g, 65% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{15}H_{21}NO_3$ 에 대해 계산된 질량, 263.1; 확인된 m/z , 264.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.37 - 7.32 (m, 5H), 5.05 - 5.02 (m, 3H), 3.60 - 3.42 (m, 2H), 3.11 - 2.96 (m, 3H), 1.77 - 1.72 (m, 1H), 1.60 - 1.54 (m, 1H), 0.95 - 0.92 (m, 3H), 0.86 - 0.82 (m, 3H).

[0924] 단계 B: 벤질 3-이소프로필-4-(((메틸티오)카르보노티오일)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0925] THF(50.0 mL) 중 벤질 3-하이드록시-4-이소프로필피롤리딘-1-카르복실레이트(1.80 g, 6.84 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaH(오일에 현탁된 60%)(0.60 g, 15.0 mmol, 2.2당량)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, CS_2 (1.67 g, 1.32 mL, 21.9 mmol, 3.2당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. MeI(2.04 g, 898 μ L, 14.4 mmol, 2.1당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(50 mL)으로 퀀칭시키고 EA(100 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 8/1 v/v)로 정제하여 생성물 벤질 3-이소프로필-4-(((메틸티오)카르보노티오일)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트(1.50 g, 수율 62%)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{17}H_{23}NO_3S_2$ 에 대해 계산된 질량, 353.1; 확인된 m/z , 354.3 $[M+H]^+$.

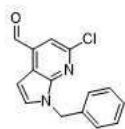
[0926] 단계 C: 벤질 3-이소프로필피롤리딘-1-카르복실레이트

[0927] 톨루엔(35.0 mL) 중 벤질 3-이소프로필-4-(((메틸티오)카르보노티오일)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트(1.50 g, 4.24 mmol, 1.0당량)의 용액에 AIBN(139 mg, 849 μ mol, 0.2당량) 및 트리부틸틴 하이드라이드(2.47 g, 2.30 mL, 8.49 mmol, 2.0당량)을 N_2 하에 실온에서 첨가하였다. 혼합물 용액을 85°C에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물 용액을 포화 수성 KF 용액(100 mL)으로 퀀칭시키고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EA(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 v/v)로 정제하여 생성물 벤질 3-이소프로필피롤리딘-1-카르복실레이트(700 mg, 66% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{15}H_{21}NO_2$ 에 대해 계산된 질량, 247.2; 확인된 m/z , 248.3 $[M+H]^+$.

[0928] 단계 D: 3-이소프로필피롤리딘

[0929] MeOH(10.0 mL) 중 벤질 3-이소프로필피롤리딘-1-카르복실레이트(700 mg, 2.83 mmol, 1.0당량)의 용액에 10% Pd/C(301 mg, 283 μ mol) 및 농축 HCl(1.00 mL)을 첨가하였다. 혼합물 용액을 H_2 (1 atm) 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여과물을 감압 하에 농축시켜 생성물 3-이소프로필피롤리딘 염산염(285 mg, 89% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_7H_{15}N$ 에 대해 계산된 질량, 113.1; 확인된 m/z , 114.2 $[M+H]^+$.

[0930] 중간체 47: 1-벤질-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드



[0931]

[0932] 단계 A: 메틸 1-벤질-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[0933] DMF(5.00 mL) 중 메틸 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(300 mg, 1.42 mmol, 1.0당량) 및 (브로모메틸)벤젠(292 mg, 1.71 mmol, 1.2당량)의 교반 용액에 탄산세슘(928 mg, 2.85 mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 대기 하에 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(15 mL)로 희석하고 EtOAc(15 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(15 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 4/1 v/v)로 정제하여 메틸 1-벤질-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(400 mg, 93% 수율)를 녹색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{16}H_{13}ClN_2O_2$, 300.07;

확인된 m/z , 301.1 $[M+H]^+$.

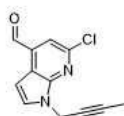
[0934] 단계 B: (1-벤질-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올

[0935] THF(5.00 mL) 중 메틸 1-벤질-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(400 mg, 1.33 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 수소화 알루미늄 리튬(50.5 mg, 1.33 mmol, 1.0당량)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 대기 하에 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 수성 NaOH 용액(1 N, 1 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(15 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 (1-벤질-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(350 mg, 96% 수율)을 적색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{15}H_{13}ClN_2O$, 272.07; 확인된 m/z , 273.1 $[M+H]^+$.

[0936] 단계 C: 1-벤질-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드

[0937] DMSO(5.00 mL) 중 (1-벤질-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(350 mg, 1.28 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 IBX(순도 45~55%)(1.08 g, 3.85 mmol, 3.0당량)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ 용액(30 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 4/1 v/v)로 정제하여 1-벤질-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(200 mg, 57% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{15}H_{11}ClN_2O$, 270.06; 확인된 m/z , 271.0 $[M+H]^+$.

[0938] 중간체 48: 1-(부트-2-인-1-일)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드



[0939]

[0940] 단계 A: 메틸 1-(부트-2-인-1-일)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[0941] 실온의 DMF(5.00 mL) 중 메틸 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(300 mg, 1.42 mmol, 1.0당량) 및 1-브로모부트-2-인(227 mg, 1.71 mmol, 1.2당량)의 교반 용액에 탄산세슘(928 mg, 2.85 mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 대기 하에 75℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(15 mL)로 희석하고 EtOAc(15 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(15 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 4/1 v/v)로 정제하여 메틸 1-(부트-2-인-1-일)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(368 mg, 수율 98%)를 녹색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{13}H_{11}ClN_2O_2$, 262.05; 확인된 m/z , 263.0 $[M+H]^+$.

[0942] 단계 B: (1-(부트-2-인-1-일)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올

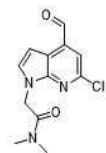
[0943] 건조 THF(5.00 mL) 중 메틸 1-(부트-2-인-1-일)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(370 mg, 1.41 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 수소화 알루미늄 리튬(53.5 mg, 1.41 mmol, 1.0당량)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 대기 하에 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 수성 NaOH 용액(1 N, 1 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(15 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 (1-(부트-2-인-1-일)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(300 mg, 91% 수율)을 회색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{12}H_{11}ClN_2O$, 234.06; 확인된 m/z , 235.1 $[M+H]^+$.

[0944] 단계 C: 1-(부트-2-인-1-일)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드

[0945] DMSO(5.00 mL) 중 (1-(부트-2-인-1-일)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(300 mg, 1.28 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 IBX(순도 45~55%)(1.07 g, 3.84 mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서

30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액(30 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1 v/v)로 정제하여 1-(부트-2-인-1-일)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데하이드(200 mg, 수율 67%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$, 232.04; 확인된 m/z, 233.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0946] **중간체 49: 2-(6-클로로-4-포르밀-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드**



[0947]

[0948] **단계 A: 메틸 6-클로로-1-(2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트**

[0949] DMF(3.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(300 mg, 1.42 mmol, 1.0당량) 및 2-브로모-N,N-디메틸아세트아미드(236 mg, 1.42 mmol, 1.0당량)의 용액에 Cs_2CO_3 (928 mg, 2.9 mmol, 2.0당량)을 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(5 mL)로 희석하고, 포화 수성 NH_4Cl 용액(10 mL x 3)으로 세척하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1 v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-1-(2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(300 mg, 수율 71%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3$ 에 대해 계산된 질량, 295.1; 확인된 m/z, 296.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

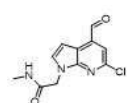
[0950] **단계 B: 2-(6-클로로-4-(하이드록시메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드**

[0951] THF(5.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1-(2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(300 mg, 1.0 mmol, 1.0 당량)의 용액에 LiBH_4 (THF 중 33% W.t.)(7.33 g, 25.8 mmol, 25.0당량)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 2-(6-클로로-4-(하이드록시메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드(100 mg, 37% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량, 267.1; 확인된 m/z, 268.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0952] **단계 C: 2-(6-클로로-4-포르밀-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드**

[0953] DMSO(5.0 mL) 중 2-(6-클로로-4-(하이드록시메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드(100 mg, 374 μmol , 1.0당량)의 용액에 IBX(314 mg, 1.1 mmol, 3.0당량)를 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액(10 mL), 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액(10 mL)으로 퀀칭시키고, DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1 v/v)로 정제하여 2-(6-클로로-4-포르밀-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드(90 mg, 수율 91%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량, 265.1; 확인된 m/z, 266.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0954] **중간체 50: 2-(6-클로로-4-포르밀-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드**



[0955]

[0956] **단계 A: 메틸 6-클로로-1-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트**

[0957] DMF(10 mL) 중 메틸 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(300 mg, 1.4 mmol, 1.0당량) 및 2-브

로모-*N*-메틸아세트아미드(216 mg, 1.4 mmol, 1.0당량)의 용액에 Cs₂CO₃(928 mg, 2.8 mmol, 2.0당량)을 25℃에서 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O(20 mL)로 퀀칭시키고, EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-1-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-카르복실레이트(300 mg, 수율 75%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₂H₁₂ClN₃O₃에 대해 계산된 질량, 281.06; 확인된 m/z, 282.1 [M+H]⁺.

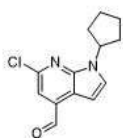
[0958] 단계 B: 2-(6-클로로-4-(하이드록시메틸)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-일)-*N*-메틸아세트아미드

[0959] THF(10.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-카르복실레이트(300 mg, 1.1 mmol, 1.0당량)의 용액에 LiBH₄(THF 중 33% W.t)(4.13 mL, 10.6 mmol, 10.0당량)를 25℃에서 적가하고, 혼합물을 N₂ 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액(30 mL)으로 퀀칭시키고 EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1 v/v)로 정제하여 2-(6-클로로-4-(하이드록시메틸)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-일)-*N*-메틸아세트아미드(200 mg, 수율 74%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₁H₁₂ClN₃O₂에 대해 계산된 질량, 253.1; 확인된 m/z, 254.1 [M+H]⁺.

[0960] 단계 C: 2-(6-클로로-4-포르밀-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-일)-*N*-메틸아세트아미드

[0961] DMSO(2.0 mL) 중 2-(6-클로로-4-(하이드록시메틸)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-일)-*N*-메틸아세트아미드(100 mg, 394 μmol, 1.0당량)의 용액에 IBX(순도 45% W.t)(331 mg, 1.2 mmol, 3.0당량)를 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 Na₂S₂O₃ 용액(20 mL)으로 퀀칭시키고 EA(15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(PE/EA = 1/1 v/v)로 정제하여 2-(6-클로로-4-포르밀-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-일)-*N*-메틸아세트아미드(90.0 mg, 수율 91%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₁H₁₀ClN₃O₂에 대해 계산된 질량, 251.1; 확인된 m/z, 252.1 [M+H]⁺.

[0962] 중간체 51: 6-클로로-1-시클로펜틸-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-카르브알데히드



[0963]

[0964] 단계 A: 메틸 6-클로로-1-시클로펜틸-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-카르복실레이트

[0965] DMF(6.0 mL) 중 6-클로로-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-카르복실레이트(300 mg, 1.4 mmol, 1.0당량) 및 Cs₂CO₃(928 mg, 2.9 mmol, 2.0당량)의 용액에 요오드시클로펜탄(335 mg 1.7 mmol, 1.2당량)을 20℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 20/1 v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-1-시클로펜틸-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-카르복실레이트(310 mg, 수율 78%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₄H₁₅ClN₂O₂에 대해 계산된 질량, 278.1; 확인된 m/z, 279.1 [M+H]⁺.

[0966] 단계 B: (6-클로로-1-시클로펜틸-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)메탄올

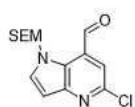
[0967] THF(5.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1-시클로펜틸-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-카르복실레이트(300 mg, 1.1 mmol, 1.0당량)의 용액에 LAH(81.7 mg, 2.2 mmol, 2.0당량)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬

럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 (6-클로로-1-시클로헥틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올 (260 mg, 수율 96%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{13}H_{15}ClN_2O$ 에 대해 계산된 질량, 250.1; 확인된 m/z, 251.1 $[M+H]^+$.

[0968] 단계 C: 6-클로로-1-시클로헥틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드

[0969] DMSO(5.0 mL) 중 (6-클로로-1-시클로헥틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(270 mg, 1.1 mmol, 1.0당량)의 용액에 IBX(순도 45%~55%)(905 mg, 2.2 mmol, 2.0당량)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 20/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-1-시클로헥틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(250 mg, 수율 93%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{13}H_{13}ClN_2O$ 에 대해 계산된 질량, 248.1; 확인된 m/z, 249.1 $[M+H]^+$.

[0970] 중간체 52: 5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르보알데히드



[0971]

[0972] 단계 A: 메틸 5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트

[0973] DMF(5.00 mL) 중 5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트(400 mg, 1.90 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaH(오일에 현탁된 60%)(68 mg, 2.85 mmol, 1.5당량)를 0℃에서 첨가하였다. 30분 후, (2-(클로로메톡시)에틸)트리메틸실란(633 mg, 3.80 mmol, 2.0당량)을 상기 혼합물에 적가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액(50 mL)으로 퀀칭시키고 EA(50 mL x 4)로 추출하였다. 유기층을 염수(50 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 메틸 5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트(220 mg, 34% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{15}H_{21}ClN_2O_3Si$, 340.10; 확인된 m/z, 341.1 $[M+H]^+$.

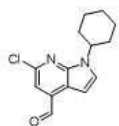
[0974] 단계 B: (5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)메탄올

[0975] 무수 THF(10 mL) 중 메틸 5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트(220 mg, 645 μ mol, 1.0당량)의 용액에 LAH(49.0 mg, 1.29 mmol, 2.0당량)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NaOH 용액(1 M)(40 mL)으로 서서히 퀀칭시키고 EtOAc(40 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(40 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1 v/v)로 정제하여 (5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)메탄올(180 mg, 수율 89%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{14}H_{21}ClN_2O_2Si$, 312.11; 확인된 m/z, 313.1 $[M+H]^+$.

[0976] 단계 C: 5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르보알데히드

[0977] DMSO(5.00 mL) 중 (5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)메탄올(180 mg, 575 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 IBX(순도 45% W.t)(483 mg, 1.73 mmol, 3.0 당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르보알데히드(150 mg, 수율 84%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{14}H_{19}ClN_2O_2Si$, 310.09; 확인된 m/z, 311.1 $[M+H]^+$.

[0978] **중간체 53: 6-클로로-1-시클로헥실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드**



[0979]

[0980] 단계 A: 메틸 6-클로로-1-시클로헥실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[0981] THF(10 mL) 중 메틸 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(300 mg, 1.4 mmol, 1.0당량), 시클로헥산올(214 mg, 2.1 mmol, 1.5당량), 및 PPh_3 (560 mg, 2.1 mmol, 1.5당량)의 용액에 DIAD(432 mg, 2.1 mmol, 1.5당량)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (20 mL)로 퀀칭시키고 EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 20/1 v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-1-시클로헥실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(180 mg, 수율 43%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량, 292.1; 확인된 m/z, 293.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0982] 단계 B: (6-클로로-1-시클로헥실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올

[0983] THF(5.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1-시클로헥실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(180 mg, 615 μmol , 1.0당량)의 용액에 LAH(46.7 mg, 1.2 mmol, 2.0당량)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (20 mL)로 퀀칭시키고 EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. (6-클로로-1-시클로헥실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(150 mg, 수율 92%)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 질량, 264.1; 확인된 m/z, 265.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0984] 단계 C: 6-클로로-1-시클로헥실-1H-피롤로 [2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드

[0985] DMSO(5.0 mL) 중 (6-클로로-1-시클로헥실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(150 mg, 567 μmol , 1.0당량)의 용액에 IBX(순도 45%~55%)(476 mg, 1.7 mmol, 3.0당량)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 20/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-1-시클로헥실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(120 mg, 수율 81%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 질량, 262.1; 확인된 m/z, 263.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0986] **중간체 54: N,N-디메틸-2-(피롤리딘-3-일)아세트아미드**



[0987]

[0988] 단계 A: 삼차-부틸 3-(2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

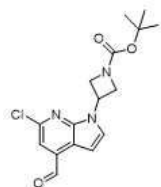
[0989] DMF(6.00 mL) 중 2-(1-(삼차-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일)아세트산(500 mg, 2.18 mmol, 1.0당량)의 용액에 DIPEA(846 mg, 6.54 mmol, 3.0당량) 및 HATU(1.24 g, 3.27 mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 디메틸아민(108 mg, 2.40 mmol, 1.1당량)을 0℃에서 상기에 첨가하고, 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물(20 mL)로 희석하고 EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 삼차-부틸 3-(2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트(380 mg, 68% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, 256.35; 확인된 m/z, 257.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.47 (td, J = 10.0, 6.2 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 8.2, 3.6 Hz, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.82 - 2.76 (m, 4H), 2.47 -

2.34 (m, 3H), 1.95 (s, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

[0990] 단계 B: *N,N*-디메틸-2-(피롤리딘-3-일)아세트아미드

[0991] 1,4-디옥산(3.00 mL) 중 삼차-부틸 3-(2-(디메틸아미노)에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트(380 mg, 1.57 mmol, 1.0당량)의 용액에 HCl(디옥산 중 4 N)(8.00 mL, 32.0 mmol, 20.4당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 *N,N*-디메틸-2-(피롤리딘-3-일)에탄-1-아민 염산염(222 mg, 99% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₈H₁₆N₂O, 156.23; 확인된 m/z, 157.2 [M+H]⁺.

[0992] 중간체 55: 삼차-부틸 3-(6-클로로-4-포르밀-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트



[0993]

[0994] 단계 A: 메틸 1-(1-(삼차-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[0995] DMF(5.00 mL) 중 메틸 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(300 mg, 1.42 mmol, 1.0당량) 및 삼차-부틸 3-브로모아제티딘-1-카르복실레이트(841 mg, 3.56 mmol, 2.5당량)의 용액에 Cs₂CO₃(1.39 g, 4.27 mmol, 3.0당량) 및 KI(47.3 mg, 285 μmol, 0.2당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 미정제 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음물(20 mL) 속에 붓고, 아세트산 에틸(15 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(40 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 15% v/v)로 정제하여 메틸 1-(1-(삼차-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(380 mg, 수율 72%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₇H₂₀C₁N₃O₄ 365.81; 확인된 m/z, 366.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.62 - 5.54 (m, 1H), 4.39 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.27 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

[0996] 단계 B: 삼차-부틸 3-(6-클로로-4-(하이드록시메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트

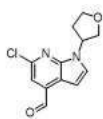
[0997] THF(10.0 mL) 중 메틸 1-(1-(삼차-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(350 mg, 957 μmol, 1.0당량)의 용액에 LiAlH₄(36.3 mg, 957 μmol, 1.0당량)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 대기 하에 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 Na₂SO₄·10H₂O(500 mg)로 퀀칭시키고 10분 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 진공 하에 농축시켜 미정제 생성물 삼차-부틸 3-(6-클로로-4-(하이드록시메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트(380 mg, 수율 118%)를 녹색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₆H₂₀C₁N₃O₃ 337.8; 확인된 m/z, 338.2 [M+H]⁺.

[0998] 단계 C: 삼차-부틸 3-(6-클로로-4-포르밀-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트

[0999] DMSO(5.00 mL) 중 삼차-부틸 3-(6-클로로-4-(하이드록시메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트(390 mg, 1.15 mmol, 1.0당량)의 용액에 IBX(808 mg, 2.89 mmol, 2.5당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액(15 mL)으로 퀀칭시키고 여과하였다. 여액을 물(15 mL)로 희석하고 EA(15 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(30 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 22% v/v)로 정제하여 삼차-부틸 3-(6-클로로-4-포르밀-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트(190 mg, 수율 49%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₆H₁₈C₁N₃O₃ 335.79; 확인된 m/z, 358.2 [M+23]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.10 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.63 - 5.56 (m, 1H), 4.39 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 1.44 (s, 9H).

[1000] **중간체 56: 6-클로로-1-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드**



[1001]

[1002] 단계 A: 메틸 6-클로로-1-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[1003] DMF(6.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(300 mg, 1.4 mmol, 1.0당량) 및 Cs_2CO_3 (928 mg, 2.9 mmol, 2.0당량)의 용액에 3-요오드테트라하이드로푸란(423 mg, 2.1 mmol, 1.5당량)을 20℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-1-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(180 mg, 수율 45%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 에 대해 계산된 질량, 280.1; 확인된 m/z, 281.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

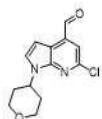
[1004] 단계 B: (6-클로로-1-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올

[1005] THF(5.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(180 mg, 641 μmol , 1.0당량)의 용액에 LiAlH_4 (24.3 mg, 641 μmol , 1.0당량)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 (6-클로로-1-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(160 mg, 수율 99%)을 황색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량, 252.1; 확인된 m/z, 253.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1006] 단계 C: 6-클로로-1-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드

[1007] DMSO(5.0 mL) 중 (6-클로로-1-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(180 mg, 712 μmol , 1.0당량)의 용액에 IBX(순도 45%-55%)(598 mg, 2.1 mmol, 3.0당량)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 5/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-1-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(160 mg, 수율 90%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량, 250.1; 확인된 m/z, 251.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1008] **중간체 57: 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드**



[1009]

[1010] 단계 A: 메틸 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[1011] DMF(10.0 mL) 중 테트라하이드로-2H-피란-4-일 메탄설포네이트(513 mg, 2.8 mmol, 2.0당량) 및 메틸 6-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(300 mg, 1.4 mmol, 1.0당량)의 혼합물에 K_2CO_3 (394 mg, 2.8 mmol, 2.0당량)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무

수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 3/1 v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(150 mg, 수율 36%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 에 대해 계산된 질량, 294.1; 확인된 m/z, 295.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

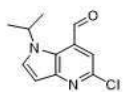
[1012] 단계 B: (6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올

[1013] THF(5.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(150 mg, 509 μmol , 1.0당량)의 용액에 LiAlH_4 (38.6 mg, 1.0 mmol, 2.0당량)를 N_2 하에 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 20/1 v/v)로 정제하여 (6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(120 mg, 수율 88%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량, 266.1; 확인된 m/z, 267.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1014] 단계 C: 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드

[1015] DMSO(5.0 mL) 중 (6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(150 mg, 562 μmol , 1.0당량)의 용액에 IBX(순도 45% W.t)(472 mg, 1.7 mmol, 3.0당량)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(130 mg, 수율 87%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량, 264.1; 확인된 m/z, 265.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1016] 중간체 58: 5-클로로-1-이소프로필-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르브알데히드



[1017]

[1018] 단계 A: 메틸 5-클로로-1-이소프로필-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트

[1019] DMF(5.00 mL) 중 5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트(200 mg 950 μmol , 1.0당량) 및 2-요오드프로판(323 mg, 1.90 mmol, 2.0당량)의 용액에 Cs_2CO_3 (619 mg, 1.90 mmol, 2.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(50 mL)로 퀀칭시키고, EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(50 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 15% v/v)로 정제하여 메틸 5-클로로-1-이소프로필-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트(100 mg, 42% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량, 252.07; 확인된 m/z, 253.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

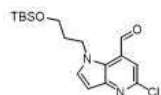
[1020] 단계 B: (5-클로로-1-이소프로필-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)메탄올

[1021] 무수 THF(10 mL) 중 메틸 5-클로로-1-이소프로필-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트(100 mg, 396 μmol , 1.0당량)의 용액에 LiAlH_4 (30.0 mg, 791 μmol , 2.0당량)를 0°C에서 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NaOH 용액(1 N)(40 mL)으로 서서히 퀀칭시키고 EtOAc(40 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(40 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1 v/v)로 정제하여 (5-클로로-1-이소프로필-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)메탄올(80.0 mg, 수율 90%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 질량, 224.07; 확인된 m/z, 225.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1022] 단계 C: 5-클로로-1-이소프로필-1H-피롤로 [3,2-b]피리딘-7-카르브알데히드

[1023] DMSO(3.00 mL) 중 (5-클로로-1-이소프로필-1H-피롤로 [3,2-b]피리딘-7-일)메탄올(80.0 mg, 356 μ mol, 1.0당량)의 용액에 IBX(순도 45% W.t)(299 mg, 1.07 mmol, 3.0당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(15 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(25 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액(30 mL x 2), 포화 수성 NaHCO_3 용액(30 mL x 2), 및 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-1-이소프로필-1H-피롤로 [3,2-b]피리딘-7-카르브알데히드(50.0 mg, 수율 63%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 질량, 222.06; 확인된 m/z, 223.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1024] 중간체 59: 1-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-5-클로로-1H-피롤로 [3,2-b]피리딘-7-카르브알데히드



[1025]

[1026] 단계 A: 메틸 1-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-5-클로로-1H-피롤로 [3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트

[1027] DMF(20.0 mL) 중 메틸 5-클로로-1H-피롤로 [3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트(400 mg, 1.90 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 (3-브로모프로폭시)(삼차-부틸)디메틸실란(962 mg, 3.80 mmol, 2.0당량) 및 Cs_2CO_3 (1.86 g, 5.7 mmol, 3.0당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 H_2O (40 mL)로 희석하고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1 v/v)로 정제하여 메틸 1-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-5-클로로-1H-피롤로 [3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트(400 mg, 55% 수율)를 녹색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{Si}$, 382.15; 확인된 m/z, 383.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1028] 단계 B: (1-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-5-클로로-1H-피롤로 [3,2-b]피리딘-7-일)메탄올

[1029] THF(20.0 mL) 중 메틸 1-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-5-클로로-1H-피롤로 [3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트(400 mg, 1.04 mmol, 1.0당량)의 용액에 LiAlH_4 (59.5 mg, 1.57 mmol, 1.5당량)를 0°C에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 황산나트륨 10수화물로 퀀칭시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 (1-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-5-클로로-1H-피롤로 [3,2-b]피리딘-7-일)메탄올(200 mg, 54% 수율)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{Si}$, 354.154; 확인된 m/z, 355.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.59 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.51 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[1030] 단계 C: 1-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-5-클로로-1H-피롤로 [3,2-b]피리딘-7-카르브알데히드

[1031] DMSO(5.0 mL) 중 (1-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-5-클로로-1H-피롤로 [3,2-b]피리딘-7-일)메탄올(200 mg, 563 μ mol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 IBX(237 mg, 845 μ mol, 1.5당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액(50 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1 v/v)로 정제하여 1-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-5-클로로-1H-피롤로 [3,2-b]피리딘-7-카르브알데히드(100 mg, 50% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{Si}$, 352.14; 확인된 m/z, 353.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b]피리딘-7-카르복실레이트(800 mg, 91% 수율)를 녹색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{17}H_{25}ClN_2O_3Si$, 368.13; 확인된 m/z , 369.1 $[M+H]^+$.

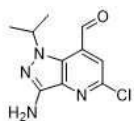
[1044] 단계 B: 1-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)메탄올

[1045] THF(20.0 mL) 중 메틸 1-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르복실레이트(600 mg, 1.63 mmol, 1.0당량)의 용액에 $LiAlH_4$ (92.6 mg, 2.44 mmol, 1.5당량)를 0°C에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 황산나트륨 10수화물로 퀀칭시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 1-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)메탄올(500 mg, 90% 수율)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{16}H_{25}ClN_2O_2Si$, 340.14; 확인된 m/z , 341.1 $[M+H]^+$.

[1046] 단계 C: 1-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르브알데히드

[1047] DMSO(10.0 mL) 중 1-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)메탄올(500 mg, 1.47 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 IBX(616 mg, 2.20 mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ 용액(50 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1 v/v)로 정제하여 1-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르브알데히드(350 mg, 수율 70%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{16}H_{23}ClN_2O_2Si$, 338.12; 확인된 m/z , 339.1 $[M+H]^+$.

[1048] 중간체 62: 3-아미노-5-클로로-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드



[1049]

[1050] 단계 A: 7-브로모-5-클로로-1-이소프로필-3-니트로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘

[1051] DMF(20.0 mL) 중 7-브로모-5-클로로-3-니트로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(2.00 g, 7.21 mmol, 1.0당량)의 용액에 Cs_2CO_3 (4.70 g, 14.4 mmol, 2.0당량)을 0°C에서 첨가하였다. 30분 후, 2-요오드프로판(1.84 g, 1.08 mL, 10.8 mmol, 1.5당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 2.0시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액(50 mL)으로 퀀칭시키고 EA(50 mL x 4)로 추출하였다. 유기층을 염수(50 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 7-브로모-5-클로로-1-이소프로필-3-니트로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(1.00 g, 수율 44%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_9H_8BrClN_4O_2Si$, 317.95; 확인된 m/z , 318.9 $[M+H]^+$.

[1052] 단계 B: 7-브로모-5-클로로-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민

[1053] 물((5 mL), 에탄올(10 mL), 및 THF (10.0 mL) 중 7-브로모-5-클로로-1-이소프로필-3-니트로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(1.00 g, 3.13 mmol, 1.0당량)의 혼합물에 철(874 mg, 15.6 mmol, 5.0당량) 및 염화암모늄(837 mg, 15.6 mmol, 5.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C미만에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EA(100 mL)로 희석하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 9/1 v/v)로 정제하여 7-브로모-5-클로로-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(680 mg, 수율 75%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_9H_{10}BrClN_4Si$, 287.98; 확인된 m/z , 289.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.46 - 5.36 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

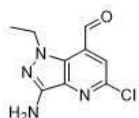
[1054] 단계 C: 5-클로로-1-이소프로필-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민

[1055] 1,4-디옥산(10.0 mL) 및 H₂O (1.50 mL) 중 7-브로모-5-클로로-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민 (650 mg, 2.24 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 제삼인산칼륨(1.43 g, 6.73 mmol, 3.0당량), 칼륨 비닐트리플루오로보레이트(451 mg, 3.37 mmol, 1.5당량), 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드 (329 mg, 449 μmol, 0.2당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-1-이소프로필-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(310 mg, 수율 58%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₁H₁₃ClN₄, 236.08; 확인된 m/z, 273.2 [M+H]⁺.

[1056] 단계 D: 3-아미노-5-클로로-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드

[1057] 아세톤(10 mL) 및 H₂O(10 mL) 중 5-클로로-1-이소프로필-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(110 mg, 465 μmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 오스뮴산칼륨(VI) 이수화물(85.6 mg, 232 μmol, 0.5당량) 및 NMO(136 mg, 1.16 mmol, 2.5당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 메타파요오드산 나트륨(497 mg, 123 μL, 2.32 mmol, 5.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(50 mL)로 희석하고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1 v/v)로 정제하여 3-아미노-5-클로로-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(35.0 mg, 수율 32%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₀H₁₁ClN₄O, 238.06; 확인된 m/z, 271.1 [M+H]⁺.

[1058] 중간체 63: 3-아미노-5-클로로-1-에틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드



[1059]

[1060] 단계 A: 7-브로모-5-클로로-1-에틸-3-니트로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘

[1061] DMF(20 mL) 중 7-브로모-5-클로로-3-니트로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(2.00 g, 7.21 mmol, 1.0당량)의 용액에 Cs₂CO₃(4.70 g, 14.4 mmol, 2.0당량)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 요오드화에틸(1.12 g, 578 μL, 7.21 mmol, 1.0당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EA(60 mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0 내지 30%)로 정제하여 7-브로모-5-클로로-1-에틸-3-니트로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(940 mg, 수율 42%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₈H₆BrClN₄O₂에 대해 계산된 질량, 305.52; 확인된 m/z, 305.2 [M+H+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (s, 1H), 4.87 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.53 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1062] 단계 B: 7-브로모-5-클로로-1-에틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민

[1063] THF(10.0 mL), EtOH(10.0 mL), 및 물(5.00 mL) 중 7-브로모-5-클로로-1-에틸-3-니트로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(940 mg, 3.08 mmol, 1.0당량) 및 염화암모늄(823 mg, 15.4 mmol, 5.0당량)의 용액에 철(859 mg, 15.4 mmol, 5.0당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 케이크를 EA(30 mL x 3)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EA(40 mL)로 희석하였다. 유기층을 물(50 mL)과 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 30%)로

정제하여 7-브로모-5-클로로-1-에틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(720 mg, 수율 84%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_8H_8BrClN_4$ 에 대해 계산된 질량, 275.53; 확인된 m/z , 275.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

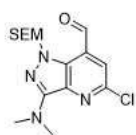
[1064] 단계 C: 5-클로로-1-에틸-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민

[1065] 1,4-디옥산(10.0 mL) 및 물(1.00 mL) 중 7-브로모-5-클로로-1-에틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(720 mg, 2.61 mmol, 1.0당량) 및 K_2CO_3 (722 mg, 5.23 mmol, 2.0당량)의 용액에 나트륨 비닐트리플루오로보레이트(525 mg, 3.92 mmol, 15당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (191 mg, 261 μ mol, 0.1당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 90 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 케이크를 EtOAc(30 mL x 3)로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc(40 mL)로 희석하였다. 유기층을 물(50 mL)과 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 30%)로 정제하여 5-클로로-1-에틸-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(330 mg, 수율 56%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{10}H_{11}ClN_4$ 에 대해 계산된 질량, 222.68; 확인된 m/z , 223.1 $[M+H]^+$.

[1066] 단계 D: 3-아미노-5-클로로-1-에틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드

[1067] 아세톤(10.0 mL) 및 물(5.00 mL) 중 5-클로로-1-에틸-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(300 mg, 1.35 mmol, 1.0 당량) 및 N-메틸모르폴린 N-옥사이드(158 mg, 1.35 mmol, 1.0 당량)의 용액에 오스뮴산칼륨(VI) 이수화물(49.6 mg, 135 μ mol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 메타파요오드산 나트륨(864 mg, 214 μ L, 4.04 mmol, 3.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 케이크를 EtOAc(30 mL x 3)로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc(40 mL)로 희석하였다. 유기층을 물(50 mL)과 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 30%)로 정제하여 3-아미노-5-클로로-1-에틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(260 mg, 수율 85%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_9H_9ClN_4O$ 에 대해 계산된 질량, 224.65; 확인된 m/z , 225.0 $[M+H]^+$.

[1068] 중간체 64: 5-클로로-3-(디메틸아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드



[1069]

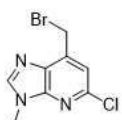
[1070] 단계 A: 5-클로로-N,N-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민

[1071] 디옥산(5 mL) 및 물(0.5 mL) 중 7-브로모-5-클로로-N,N-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(300 mg, 739 μ mol, 1.0당량) 및 칼륨 비닐트리플루오로보레이트(109 mg, 813 μ mol, 1.1당량)의 용액에 인산 칼륨(471 mg, 2.22 mmol, 3.0당량) 및 $PdCl_2(dppf)$ (54.1 mg, 73.9 μ mol, 0.1당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(5 mL) 속에 붓고 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 20/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-N,N-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(200 mg, 수율 69%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{16}H_{25}ClN_4OSi$, 352.1; 확인된 m/z , 353.1 $[M+H]^+$.

[1072] 단계 B: 5-클로로-3-(디메틸아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드

[1073] 아세톤(5.00 mL) 및 H₂O(2.50 mL) 중 5-클로로-N,N-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(170 mg, 482 μ mol, 1.0당량), 4-메틸모르폴린 4-옥사이드(141 mg, 1.20 mmol, 2.5당량), 및 오스몐산 칼륨(VI) 이수화물(32.0 mg, 96.3 μ mol, 0.2당량)의 용액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 과요오드산 나트륨(515 mg, 2.41 mmol, 5.0당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 물(6 mL)로 희석하고 EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(PE/EA = 20/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-3-(디메틸아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(100 mg, 수율 53%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₅H₂₃ClN₄O₂Si 354.1; 확인된 m/z, 355.1 [M+H]⁺.

[1074] **중간체 65: 7-(브로모메틸)-5-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘**



[1075]

[1076] 단계 A: 6-클로로-N4-디메틸-3-니트로피리딘-2-아민

[1077] THF(20.0 mL) 중 2,6-디클로로-4-메틸-3-니트로피리딘(1.00 g, 4.83 mmol, 1.0당량)의 용액에 DIPEA(1.87 g, 14.5 mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 그런 다음, 메틸 아민(THF 중 2.0 M)(165 mg, 2.66 mL, 5.31 mmol, 1.1당량)을 -30℃에서 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 -30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 8% v/v)로 정제하여 6-클로로-N,4-디메틸-3-니트로피리딘-2-아민(950 mg, 97% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₇H₈ClN₃O₂, 201.61; 확인된 m/z, 202.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 2.89 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H).

[1078] 단계 B: 6-클로로-N2,4-디메틸피리딘-2,3-디아민

[1079] EtOH(20.0 mL) 및 AcOH(2.00 mL) 중 6-클로로-N,4-디메틸-3-니트로피리딘-2-아민(950 mg, 4.71 mmol, 1.0당량)의 용액에 철(2.63 g, 47.1 mmol, 10.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EA(50 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액(30 mL)과 염수(30 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시킨다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 30% v/v)로 정제하여 6-클로로-N2,4-디메틸피리딘-2,3-디아민(330 mg, 40% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₇H₁₀ClN₃, 171.63; 확인된 m/z, 172.1 [M+H]⁺.

[1080] 단계 C: 5-클로로-3,7-디메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

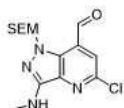
[1081] 트리메톡시메탄(20.0 mL) 중 6-클로로-N2,4-디메틸피리딘-2,3-디아민(330 mg, 1.92 mmol, 1.0당량)의 용액에 FA(0.40 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-3,7-디메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(330 mg, 수율 94%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₈H₈ClN₃, 181.62; 확인된 m/z, 182.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

[1082] 단계 D: 7-(브로모메틸)-5-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

[1083] CCl₄(15.0 mL) 중 5-클로로-3,7-디메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(330 mg, 1.82 mmol, 1.0당량)의 용액에 NBS(356 mg, 2.00 mmol, 1.1당량) 및 과산화벤조일(44.0 mg, 182 μ mol, 0.1당량)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 DCM(20 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-

TLC(PE/EA = 4/1 v/v)로 정제하여 7-(브로모메틸)-5-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(210 mg, 수율 44%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_8H_7BrClN_3$, 260.52; 확인된 m/z , 261.2 $[M+H]^+$.

[1084] **중간체 66: 5-클로로-3-(메틸아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드**



[1085]

[1086] **단계 A: 7-브로모-5-클로로-N-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민**

[1087] DMF(20.0 mL) 중 7-브로모-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(2.00 g, 5.29 mmol, 1.0당량) 및 Cs_2CO_3 (8.63 g, 26.5 mmol, 5.0당량)의 용액에 MeI(7.52 g, 3.31 mL, 52.9 mmol, 10.0당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(50 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(50 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 15% v/v)로 정제하여 7-브로모-5-클로로-N-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(410 mg, 수율 20%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{13}H_{20}BrClN_4OSi$, 390.03; 확인된 m/z , 391.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.97 (s, 1H), 6.57 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.66 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

[1088] **단계 B: 5-클로로-N-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민**

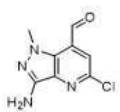
[1089] 1,4-디옥산(10.0 mL) 및 H_2O (1.50 mL) 중 7-브로모-5-클로로-N-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(810 mg, 2.07 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 제삼인산칼륨(658 mg, 3.10 mmol, 1.5당량), 칼륨 비닐트리플루오로보레이트(55.4 mg, 414 μ mol, 0.2당량), 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드(151 mg, 207 μ mol, 0.1당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 하에 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-N-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(340 mg, 수율 48%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{15}H_{23}ClN_4OSi$, 338.13; 확인된 m/z , 339.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.66 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 17.4, 11.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 2.95 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

[1090] **단계 C: 5-클로로-3-(메틸아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드**

[1091] 아세톤(10 mL) 및 H_2O (10 mL) 중 5-클로로-N-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(120 mg, 354 μ mol, 1.0 당량)의 교반 혼합물에 오스뮴산 칼륨(VI) 이수화물(39.1 mg, 106 μ mol, 0.3당량) 및 NMO(83.0 mg, 708 μ mol, 2.0당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 메타카요오드산 나트륨(454 mg, 112 μ L, 2.12 mmol, 6.0당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (50 mL)로 희석하고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-3-(메틸아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(50.0 mg, 수율

41%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{14}H_{21}ClN_4O_2Si$, 340.1; 확인된 m/z , 341.0 $[M+H]^+$.

[1092] **중간체 67: 3-아미노-5-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드**



[1093]

[1094] **단계 A: 7-브로모-5-클로로-1-메틸-3-니트로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘**

[1095] DMF(20 mL) 중 7-브로모-5-클로로-3-니트로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(1.50 g, 5.41 mmol, 1.0당량)의 용액에 Cs_2CO_3 (4.40 g, 13.5 mmol, 2.5당량)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. MeI(1.15 g, 507 μ L, 8.11 mmol, 1.5당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA(150 mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을 염수(60 mL x 5)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EA/PE = 1/5 내지 1/2 v/v)로 정제하여 7-브로모-5-클로로-1-메틸-3-니트로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(1.17 g, 4.01 mmol, 수율 74%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_7H_4BrClN_4O_2$, 289.92; 확인된 m/z , 290.93 $[M+H]^+$.

[1096] **단계 B: 7-브로모-5-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민**

[1097] THF(40 mL), EtOH(40 mL), 및 H_2O (20 mL) 중 7-브로모-5-클로로-1-메틸-3-니트로-1H-피라졸로[4,3-b] 피리딘 (1.17 g, 4.01 mmol, 1.0당량) 및 염화암모늄(1.07 g, 20.1 mmol, 5.0당량)의 용액에 철(1.12 g, 20.1 mmol, 5.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 케이크를 EA(50 mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 농축시키고, 잔류물을 EA(150 mL)로 희석하였다. 유기층을 물(50 mL)과 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 7-브로모-5-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b] 피리딘-3-아민(1.03 g, 수율 98%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_7H_6BrClN_4$, 259.95; 확인된 m/z , 260.95 $[M+H]^+$.

[1098] ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.84 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.13 (s, 3H).

[1099] **단계 C: 5-클로로-1-메틸-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민**

[1100] 1,4-디옥산(25.0 mL) 및 물(6.00 mL) 중 7-브로모-5-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(650 mg, 2.49 mmol, 1.0당량), 칼륨 비닐트리플루오로보레이트(433 mg, 3.23 mmol, 1.3당량), 및 제삼인산칼륨(1.58 g, 7.46 mmol, 3.0당량)의 용액에 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드(182 mg, 249 μ mol, 0.1당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고 여과물을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 3/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-1-메틸-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(348 mg, 수율 67%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_9H_9ClN_4$, 208.05; 확인된 m/z , 209.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.40 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 6.11 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

[1101] **단계 D: 1-(3-아미노-5-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)에탄-1,2-디올**

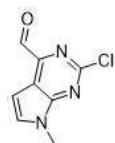
[1102] 아세톤(6.00 mL) 및 물(3.00 mL) 중 5-클로로-1-메틸-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b] 피리딘-3-아민(100 mg, 479 μ mol, 1.0당량) 및 오스뮴산칼륨(VI) 이수화물(17.7 mg, 47.9 μ mol, 0.1당량)의 용액에 오스뮴산칼륨(VI) 이수화물(17.7 mg, 47.9 μ mol, 0.1당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 1-(3-아미노-5-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)에탄-1,2-디올(63.0 mg, 수율 54%)을 황색 고형분

으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_9H_{11}ClN_4O_2$, 242.06; 확인된 m/z , 243.1 $[M+H]^+$.

[1103] 단계 E: 3-아미노-5-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드

[1104] THF(6.00 mL) 및 물(3.00 mL) 중 1-(3-아미노-5-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)에탄-1,2-디올(63.0 mg, 260 μ mol, 1.0당량)의 용액에 메타과요오드산 나트륨(83.3 mg, 389 μ mol, 1.5당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 Na_2SO_3 용액(30 mL)으로 킁칭시키고 EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(EA/PE = 1/5 v/v)로 정제하여 3-아미노-5-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(50.0 mg, 수율 91%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_8H_7ClN_4O$, 210.03; 확인된 m/z , 211.04 $[M+H]^+$.

[1105] 중간체 68: 2-클로로-7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-카르브알데히드



[1106] 단계 A: 2,4-디클로로-7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[1108] DMF(20 mL) 중 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(1.00 g, 5.32 mmol, 1.0당량)의 용액에 수소화 나트륨(오일에 현탁된 60%)(0.26 g, 6.38 mmol, 1.2당량)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하고, MeI(906 mg, 399 μ L, 6.38 mmol, 1.2당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(20 mL)로 희석하고, 아세트산 에틸(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(15 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 10% v/v)로 정제하여 2,4-디클로로-7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(1.00 g, 수율 93%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_7H_5Cl_2N_3$ 에 대해 계산된 질량, 202.04; 확인된 m/z , 202.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

[1109] 단계 B: 2-클로로-7-메틸-4-비닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

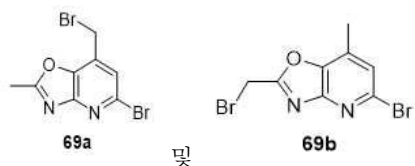
[1110] THF(15.0 mL) 중 2,4-디클로로-7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(600 mg, 2.97 mmol, 1.0당량) 및 트리부틸스 탄닐에틸렌(1.41 g, 1.30 mL, 4.45 mmol, 1.5당량)의 용액에 비스-(트리페닐포스포노)-팔라듐 클로라이드(104 mg, 148 μ mol, 0.05당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 75°C에서 밤새 교반하였다. 증발시킨 후, 반응 혼합물을 H_2O (100 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(40 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(15 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 10% v/v)로 정제하여 2-클로로-7-메틸-4-비닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(400 mg, 수율 79%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_9H_8ClN_3$ 에 대해 계산된 질량, 193.63; 확인된 m/z , 194.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 6.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

[1111] 단계 C: 2-클로로-7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-카르브알데히드

[1112] 아세톤(5.00 mL) 및 H_2O (5.00 mL) 중 2-클로로-7-메틸-4-비닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(300 mg, 1.55 mmol, 1.0당량)의 용액에 오스몐산 칼륨(VI) 이수화물(57.1 mg, 155 μ mol, 0.1당량) 및 NMO(454 mg, 3.87 mmol, 2.5당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물(10 mL)로 희석하고, 아세트산 에틸(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(20 mL)과 염수(10 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 THF(6.00 mL) 및 H_2O (3.00 mL)에 용해시키고, 메타과요

오드산 나트륨(497 mg, 2.32 mmol, 1.5당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 아황산나트륨 용액(2 mL) 및 물(5 mL)로 퀀칭시키고, 아세트산 에틸(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(5 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 50% v/v)로 정제하여 2-클로로-7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-카르보알데히드(100 mg, 수율 33%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₈H₆ClN₃O에 대해 계산된 질량, 195.61; 확인된 m/z, 196.1 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

[1113] **중간체 69: 5-브로모-7-(브로모메틸)-2-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘(69a) 및 5-브로모-2-(브로모메틸)-7-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘(69b)**



[1114] 및

[1115] **단계 A: 4-메틸-2-니트로피리딘-3-올**

[1116] 농축 H₂SO₄(10.0 mL) 중 4-메틸피리딘-3-올(5.0 g, 45.8 mmol, 1.0당량)의 용액에 퍼밍 질산(3.5 mL, 45.8 mmol, 1.5당량)을 0℃에서 적가하고, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(50 mL)로 퀀칭시키고, 수성 NaOH 용액(8 N)으로 pH 6으로 조정하고, EA(40 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 4-메틸-2-니트로피리딘-3-올(6.0 g, 85% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₆H₆N₂O₃에 대해 계산된 질량, 154; 확인된 m/z, 155 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.58 (s, 1H), 7.95 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

[1117] **단계 B: 6-브로모-4-메틸-2-니트로피리딘-3-올**

[1118] MeOH(100 mL) 중 4-메틸-2-니트로피리딘-3-올(4.00 g, 26.0 mmol, 1.0당량)의 용액에 메톡시드 나트륨(2.10 g, 38.9 mmol, 1.5당량)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 0℃로 냉각시켰다. 메탄올(25 mL) 중 Br₂(4.56 g, 1.47 mL, 28.5 mmol, 1.1당량)의 용액을 상기 혼합물에 적가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(100% CH₂Cl₂)로 정제하여 6-브로모-4-메틸-2-니트로피리딘-3-올(4.40 g, 수율 73%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₆H₅BrN₂O₃에 대해 계산된 질량, 233.02; 확인된 m/z, 233.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.52 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 2.42 (s, 3H).

[1119] **단계 C: 2-아미노-6-브로모-4-메틸피리딘-3-올**

[1120] 물(20 mL), 에탄올(40 mL), 및 THF(40.0 mL) 중 6-브로모-4-메틸-2-니트로피리딘-3-올(3.40 g, 14.6 mmol, 1.0당량) 및 염화암모늄(3.90 g, 2.71 mL, 73.0 mmol, 5.0당량)의 용액에 철 분말(4.07 g, 73.0 mmol, 5.0당량)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EA(50 mL)로 희석하고, 염수(30 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 10%)로 정제하여 2-아미노-6-브로모-4-메틸피리딘-3-올(2.40 g, 수율 81%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₆H₅BrN₂O₃에 대해 계산된 질량, 203.04; 확인된 m/z, 202.9 [M+H]⁺.

[1121] **단계 D: 5-브로모-2,7-디메틸벤조[d]옥사졸**

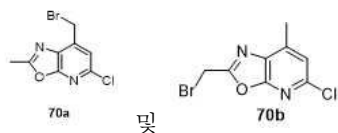
[1122] 2-아미노-4-브로모-6-메틸페놀(2.70 g, 13.4 mmol, 1.0당량) 트리에틸 오르토 아세테이트(50.0 mL)의 용액에 아세트산(1.60 g, 1.54 mL, 26.7 mmol, 2.0당량)을 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지

30%)로 정제하여 5-브로모-2,7-디메틸벤조[d]옥사졸(2.30 g, 수율 76%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C_9H_8BrNO 에 대해 계산된 질량, 226.07; 확인된 m/z , 226.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.52 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

[1123] 단계 E: 5-브로모-7-(브로모메틸)-2-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘(69a) 및 5-브로모-2-(브로모메틸)-7-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘(69b)

[1124] CCl_4 (40 mL) 중 5-브로모-2,7-디메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘(1.00 g, 4.40 mmol, 1.0당량), NBS(1.41 g, 7.93 mmol, 1.8당량), 및 AIBN(145 mg, 881 μ mol, 0.2당량)의 용액을 80°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 10%)로 정제하여 5-브로모-7-(브로모메틸)-2-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘(800 mg, 수율 31%) 및 5-브로모-2-(브로모메틸)-7-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘(180 mg, 수율 12%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_8H_6Br_2N_2O$ 에 대해 계산된 질량, 305.96; 확인된 m/z , 304.8 $[M+H]^+$.

[1125] 중간체 70: 7-(브로모메틸)-5-클로로-2-메틸옥사졸로[5,4-b]피리딘(70a) 및 2-(브로모메틸)-5-클로로-7-메틸옥사졸로[5,4-b]피리딘(70b)



[1126] 단계 A: 6-클로로-4-메틸-3-니트로피리딘-2-올

[1128] H_2O (25.0 mL) 중 2,6-디클로로-4-메틸-3-니트로피리딘(2.0 g, 9.7 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 NaOH(0.77 g, 19.3 mmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 희석된 HCl 수용액(1 M)으로 pH 4~5로 조정하고, EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-4-메틸-3-니트로피리딘-2-올(1.20 g, 수율 66%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_6H_5ClN_2O_3$ 에 대해 계산된 질량, 188.0; 확인된 m/z , 189.0 $[M+H]^+$.

[1129] 단계 B: 3-아미노-6-클로로-4-메틸피리딘-2-올

[1130] EtOH(8.0 mL), THF(8.0 mL), 및 H_2O (4.0 mL) 중 6-클로로-4-메틸-3-니트로피리딘-2-올(1.1 g, 5.8 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 철(1.6 g, 29.2 mmol, 5.0당량) 및 염화암모늄(1.6 g, 29.2 mmol, 5.0당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 케이크를 MeOH(30 mL x 3)로 세척하였다. 합쳐진 여액을 농축시켜 3-아미노-6-클로로-4-메틸피리딘-2-올(600 mg, 65% 수율)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_6H_7ClN_2O$ 에 대해 계산된 질량, 158.0; 확인된 m/z , 159.0 $[M+H]^+$.

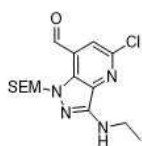
[1131] 단계 C: 5-클로로-2,7-디메틸옥사졸로[5,4-b]피리딘

[1132] AcOH(10.0 mL) 중 3-아미노-6-클로로-4-메틸피리딘-2-올(550 mg, 3.5 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 트리에틸 오르토 아세테이트(563 mg, 635 μ L, 3.47 mmol, 1.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 대기 하에 120°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 희석된 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 pH 7~8로 조정하고, EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-2,7-디메틸옥사졸로[5,4-b]피리딘(430 mg, 수율 68%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_8H_7ClN_2O$ 에 대해 계산된 질량, 182.0; 확인된 m/z , 183.0 $[M+H]^+$.

[1133] 단계 D: 7-(브로모메틸)-5-클로로-2-메틸옥사졸로[5,4-b]피리딘(70a) 및 2-(브로모메틸)-5-클로로-7-메틸옥사졸로[5,4-b]피리딘(70b)

[1134] CCl_4 (10.0 mL) 중 5-클로로-2,7-디메틸옥사졸로[5,4-b]피리딘(330 mg, 1.8 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 AIBN(593 mg, 3.6 mmol, 2.0당량) 및 NBS(482 mg, 2.7 mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액(30 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 H_2O (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피($\text{PE/EtOAc} = 1/1$ v/v)로 정제하여 7-(브로모메틸)-5-클로로-2-메틸옥사졸로[5,4-b]피리딘(5a)(70.0 mg, 수율 15%)을 백색 고형분으로서 수득하고, 2-(브로모메틸)-5-클로로-7-메틸옥사졸로[5,4-b]피리딘(5b)(70.0 mg, 수율 15%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrClN}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 질량, 259.9; 확인된 m/z , 260.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1135] **중간체 71: 5-클로로-3-(에틸아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드**



[1136]

[1137] **단계 A: 7-브로모-5-클로로-N-에틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민**

[1138] DCM (10.0 mL) 중 7-브로모-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(1.00 g, 2.65 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 아세트알데히드(198 mg, 4.50 mmol, 1.7당량) 및 AcOH (0.1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 나트륨 시아노보로하이드라이드(416 mg, 6.62 mmol, 2.5당량)를 상기 혼합물에 나누어 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피($\text{PE/EtOAc} = 10/1$ v/v)로 정제하여 7-브로모-5-클로로-N-에틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(300 mg, 수율 28%)을 녹색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{BrClN}_4\text{OSi}$, 404.04; 확인된 m/z , 405.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1139] **단계 B: 5-클로로-N-에틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민**

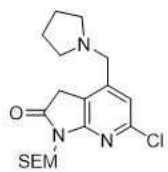
[1140] 1,4-디옥산(12.0 mL) 및 물(1.80 mL) 중 7-브로모-5-클로로-N-에틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(750 mg, 1.85 mmol, 1.0당량) 및 트리플루오로칼륨(비닐)보레이트(322 mg, 2.40 mmol, 1.3당량)의 교반 용액에 제삼인산칼륨(1.18 g, 5.54 mmol, 3.0당량) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드(676 mg, 924 μmol , 0.5당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 대기 하에 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피($\text{PE/EtOAc} = 10/1$ v/v)로 정제하여 5-클로로-N-에틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(200 mg, 수율 30%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{OSi}$, 352.15; 확인된 m/z , 353.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1141] **단계 C: 5-클로로-3-(에틸아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드**

[1142] 아세톤(8.00 mL) 및 물(4.00 mL) 중 5-클로로-N-에틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(330 mg, 935 μmol , 1.0당량)의 교반 용액에 오스뮴산 칼륨(VI) 이수화물(172 mg, 468 μmol , 0.5당량) 및 N-메틸모르폴린 N-옥사이드(274 mg, 2.34 mmol, 2.5당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 대기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 메타파요오드산 나트륨(1.00 g, 4.68 mmol, 5.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc (40 mL x 4)로 추출하였다. 유기층을 염수(50 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피($\text{PE/EtOAc} = 10/1$ v/v)로 정제하여 5-클로로-3-(에틸아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(206 mg, 수율 62%)를 적색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계

산된 질량: $C_{15}H_{23}ClN_4O_2Si$, 354.13; 확인된 m/z , 355.1 $[M+H]^+$.

- [1143] **중간체 72: 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,3-디하이드로-2H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-온**



[1144]

[1145] *단계 A: 메틸 6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트*

[1146] DMF(5.00 mL) 중 메틸 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(500 mg, 2.37 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaH(오일에 현탁된 60%)(68 mg, 2.85 mmol, 1.2당량)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. SEM-Cl(435 mg, 462 μ L, 2.61 mmol, 1.1당량)을 0℃에서 상기 혼합물에 적가하고, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액(30.00 mL)으로 원칭시키고 EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 9% v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(650 mg, 80% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{15}H_{21}ClN_4O_3Si$, 340.88; 확인된 m/z , 341.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.06 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 0.96 - 0.91 (m, 2H), -0.00 (s, 9H).

[1147] *단계 B: 메틸 3,3-디브로모-6-클로로-2-옥소-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트*

[1148] t-BuOH(15.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(650 mg, 1.91 mmol, 1.0당량)의 용액에 NBS(1.70 g, 9.53 mmol, 5.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 미정제 생성물 메틸 3,3-디브로모-6-클로로-2-옥소-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(980 mg, 99% 수율)를 적색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{15}H_{19}Br_2ClN_4O_4Si$, 514.67; 확인된 m/z , 513.1 $[M+H]^+$.

[1149] *단계 C: 메틸 6-클로로-2-옥소-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트*

[1150] THF(10.0 mL) 및 포화 염화암모늄 수용액(10 mL) 중 메틸 3,3-디브로모-6-클로로-2-옥소-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(980 mg, 1.90 mmol, 1.0 당량)의 용액에 아연(2.49 g, 38.1 mmol, 20.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 30분 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 물(10 mL)로 희석하고 EA(15 mL x 3)로 추출한다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 13% v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-2-옥소-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(370 mg, 수율 54%)를 적색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{15}H_{21}ClN_4O_4Si$, 356.88; 확인된 m/z , 357.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.49 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.94 (s, 5H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 0.94 - 0.89 (m, 2H), -0.01 (s, 9H).

[1151] *단계 D: 6-클로로-4-(하이드록시메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,3-디하이드로-2H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-온*

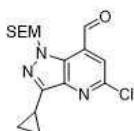
[1152] THF(7.00 mL) 중 메틸 6-클로로-2-옥소-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피

리딘-4-카르복실레이트(370 mg, 1.04 mmol, 1.0당량)의 용액에 LiAlH_4 (78.7 mg, 2.07 mmol, 2.0당량)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃의 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (1 g)로 퀀칭시키고, 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 40% v/v)로 정제하여 6-클로로-4-(하이드록시메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,3-디하이드로-2H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-온(180 mg, 수율 52%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{Si}$, 328.87; 확인된 m/z, 329.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1153] 단계 E: 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,3-디하이드로-2H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-온

[1154] DCM(4.00 mL) 중 6-클로로-4-(하이드록시메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,3-디하이드로-2H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-온(60.0 mg, 182 μmol , 1.0당량)의 용액에 TEA(55.4 mg, 547 μmol , 3.0당량) 및 염화메탄설폰(52.2 mg, 35.3 μL , 456 μmol , 2.5당량)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 피롤리딘(64.9 mg, 912 μmol , 5.0당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 미정제 생성물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 15/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,3-디하이드로-2H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-온(15.0 mg, 수율 21%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{Si}$, 381.98; 확인된 m/z, 382.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1155] 중간체 73: 5-클로로-3-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드



[1156]

[1157] 단계 A: 5-클로로-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘

[1158] 1,4-디옥산(50.0 mL) 및 물(10.0 mL) 중 7-브로모-5-클로로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(5.00 g, 21.5 mmol, 1.0당량), 칼륨 트리플루오로(비닐)보레이트(3.46 g, 25.8 mmol, 1.2당량), 및 탄산나트륨(5.70 g, 53.8 mmol, 2.5당량)의 혼합물에 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1.24 g, 1.08 mmol, 0.05당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물(50 mL)로 퀀칭시키고 아세트산 에틸(100 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 물(50 mL)과 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EA 중 PE, 0% 내지 40% v/v)로 정제하여 5-클로로-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(2.1 g, 54% 수율)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClN}_3$ 에 대해 계산된 질량: 179.03; 확인된 m/z, 180.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1159] 단계 B: 5-클로로-3-요오드-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘

[1160] DMF(20.0 mL) 중 5-클로로-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(2.10 g, 11.7 mmol, 1.0당량)의 용액에 수산화칼륨(1.18 g, 21.0 mmol, 1.8당량) 및 디요오드(4.45 g, 17.5 mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 퀀칭시키고 아세트산 에틸(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 수성 티오황산나트륨(30 mL x 3)과 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EA 중 PE, 20% 내지 40% v/v)로 정제하여 5-클로로-3-요오드-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(2.20 g, 수율 62%)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_5\text{ClIN}_3$ 에 대해 계산된 질량: 304.92; 확인된 m/z, 306.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1161] 단계 C: 5-클로로-3-요오드-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘

[1162] DMF(20.0 mL) 중 5-클로로-3-요오드-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(2.20 g, 7.20 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaH(오일에 현탁된 60%)(0.52 g, 13.0 mmol, 1.8당량)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 0℃에서 20분 동

안 교반하였다. 그런 다음, SEMCl(1.80 g, 10.8 mmol, 1.5당량)을 상기 혼합물에 적가하고, 혼합물을 N₂ 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(50 mL)로 퀀칭시키고 아세트산 에틸(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 염수(40 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EA 중 PE, 0% 내지 20% v/v)로 정제하여 5-클로로-3-요오드-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(1.30 g, 수율 41%)을 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₄H₁₉ClIN₃O₃Si에 대해 계산된 질량: 435.00; 확인된 m/z, 436.2 [M+H]⁺.

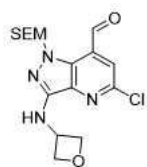
[1163] 단계 D: 5-클로로-3-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘

[1164] 1,4-디옥산(5.0 mL) 및 H₂O(1.0 mL) 중 5-클로로-3-요오드-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(500 mg, 1.15 mmol, 1.0당량) 및 시클로프로필보르산(148 mg, 1.72 mmol, 1.5당량)의 교반 혼합물에 Cs₂CO₃(1.12 g, 3.44 mmol, 3.0당량) 및 PdCl₂(dppf)(84.0 mg, 115 μmol, 0.1당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 하에 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O(50 mL)로 희석하고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EA 중 PE, 0% 내지 30% v/v)로 정제하여 5-클로로-3-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(130 mg, 수율 32%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₇H₂₄ClN₃O₃Si에 대해 계산된 질량: 349.14; 확인된 m/z, 350.0 [M+H]⁺.

[1165] 단계 E: 5-클로로-3-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드

[1166] 아세톤(3.0 mL) 및 H₂O(3.0 mL) 중 5-클로로-3-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(70.0 mg, 200 μmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 NMO(117 mg, 1.00 mmol, 5.0당량) 및 오스뮴산 칼륨(VI) 이수화물(369 mg, 1.00 mmol, 5.0당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 메타카요오드산 나트륨(214 mg, 1.00 mmol, 5.0당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(50 mL)로 희석하고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 Na₂S₂O₃ 용액(50 mL)과 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EA 중 PE, 0% 내지 15% v/v)로 정제하여 5-클로로-3-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(30.0 mg, 수율 42%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₆H₂₂ClN₃O₂Si에 대해 계산된 질량: 351.12; 확인된 m/z, 352.1 [M+H]⁺.

[1167] 중간체 74: 5-클로로-3-(옥세탄-3-일아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드



[1168]

[1169] 단계 A: 7-브로모-5-클로로-N-(옥세탄-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민

[1170] MeOH(20.0 mL) 중 7-브로모-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(1.00 g, 2.65 mmol, 1.0당량)의 용액에 AcOH(1.05 g, 1.00 mL, 17.5 mmol, 6.60당량) 및 MgSO₄(5.00 g, 40.5 mmol, 15.3당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 나트륨 시아노보로하이드라이드(250 mg, 3.97 mmol, 1.5당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 실온에서 18시간 동안 추가로 교반하였다. 용액을 H₂O(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL x 3)

로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산에틸, 0% 내지 35% v/v)로 정제하여 7-브로모-5-클로로-N-(옥세탄-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(1.00 g, 수율 87%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrClN}_4\text{O}_2\text{Si}$, 432.04; 확인된 m/z, 433.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.89 (s, 1H), 7.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.50 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 0.75 (t, J = 7.8 Hz, 2H), -0.13 (s, 9H).

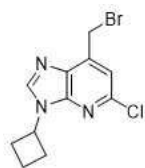
[1171] 단계 B: 5-클로로-N-(옥세탄-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민

[1172] 디옥산(10.0 mL) 및 H_2O (1.00 mL) 중 7-브로모-5-클로로-N-(옥세탄-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(100 mg, 231 μmol , 1.0당량) 및 칼륨 비닐 트리플루오로보레이트(37.1 mg, 277 μmol , 1.2당량)의 혼합물에 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드(84.3 mg, 115 μmol , 0.5당량) 및 제삼인산칼륨(147 mg, 692 μmol , 3.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 40% v/v의 석유 에테르 중 아세트산 에틸)로 정제하여 5-클로로-N-(옥세탄-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(50.0 mg, 수율 57%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{Si}$, 380.14; 확인된 m/z, 381.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1173] 단계 C: 5-클로로-3-(옥세탄-3-일아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드

[1174] 아세톤(10 mL) 및 물(6.00 mL) 중 5-클로로-N-(옥세탄-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(200 mg, 525 μmol , 1.0당량)의 교반 혼합물에 오스뮴산 칼륨(VI) 이수화물(58.0 mg, 158 μmol , 0.3당량) 및 NMO(185 mg, 1.58 mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 메타과요오드산 나트륨(561 mg, 139 μL , 2.63 mmol, 5.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (50 mL)로 희석하고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-3-(옥세탄-3-일아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(80.0 mg, 수율 40%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{Si}$, 382.12; 확인된 m/z, 383.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1175] 중간체 75: 7-(브로모메틸)-5-클로로-3-시클로부틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘



[1176] 단계 A: 6-클로로-N-시클로부틸-4-메틸-3-니트로피리딘-2-아민

[1178] DMF(30.0 mL) 중 2,6-디클로로-4-메틸-3-니트로피리딘(3.00 g, 14.5 mmol, 1.0당량) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(5.62 g, 43.5 mmol, 3.0당량)의 용액에 시클로부타닐-아민(1.03 g, 14.5 mmol, 1.0당량)을 N_2 대기 하에 -40°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 16% v/v)로 정제하여 6-클로로-N-시클로부틸-4-메틸-3-니트로피리딘-2-아민(2.90 g, 수율 82%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$, 241.68; 확인된 m/z, 242.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.52 - 4.36 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 - 2.19 (m, 2H), 2.13 - 1.97 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H).

[1179] 단계 B: 6-클로로-N2-시클로부틸-4-메틸피리딘-2,3-디아민

[1180] THF(12.0 mL), EtOH(12.0 mL), 및 H₂O(6.00 mL) 중 6-클로로-N-시클로부틸-4-메틸-3-니트로피리딘-2-아민(2.90 g, 12.0 mmol, 1.0당량)의 용액에 염화암모늄(3.21 g, 60.0 mmol, 5.0당량) 및 철(3.35 g, 60.0 mmol, 5.0당량)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EA(100 mL)로 희석하고, H₂O(50 mL)와 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 33% v/v)로 정제하여 6-클로로-N2-시클로부틸-4-메틸피리딘-2,3-디아민(2.20 g, 수율 86%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₀H₁₄ClN₃, 211.69; 확인된 m/z, 212.1 [M+H]⁺.

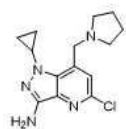
[1181] 단계 C: 5-클로로-3-시클로부틸-7-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

[1182] 트리메톡시메탄(100 mL) 중 6-클로로-N2-시클로부틸-4-메틸피리딘-2,3-디아민(2.20 g, 10.4 mmol, 1.0당량)의 용액에 포름산(5.00 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EA(50 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액(50 mL x 2)과 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 50% v/v)로 정제하여 5-클로로-3-시클로부틸-7-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(2.00 g, 수율 86%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₁H₁₂ClN₃, 221.69; 확인된 m/z, 222.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 2H).

[1183] 단계 D: 7-(브로모메틸)-5-클로로-3-시클로부틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

[1184] CCl₄(2.00 mL) 중 5-클로로-3-시클로부틸-7-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(330 mg, 1.49 mmol, 1.0당량)의 용액에 NBS(291 mg, 1.64 mmol, 1.1당량) 및 BPO(36.1 mg, 149 μmol, 0.1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EA(30 mL)로 희석하고, 포화 수성 Na₂S₂O₃ 용액(20 mL), 물(20 mL), 및 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 7-(브로모메틸)-5-클로로-3-시클로부틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(33.0 mg, 수율 7%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₁H₁₁BrClN₃, 298.98; 확인된 m/z, 300.1 [M+H]⁺.

[1185] 중간체 76: 5-클로로-1-시클로프로필-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민



[1186]

[1187] 단계 A: 7-브로모-5-클로로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민

[1188] EtOH(15.0 mL), THF(15.0 mL), 및 H₂O(7.5 mL) 중 7-브로모-5-클로로-3-니트로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(3.0 g, 10.8 mmol, 1.0당량) 및 NH₄Cl(2.9 g, 54.1 mmol, 5.0당량)의 용액에 Fe 분말(3.0 g, 54.1 mmol, 5.0당량)을 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O(30 mL)로 희석하고 EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 7-브로모-5-클로로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(2.5 g, 93% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): C₆H₄BrClN₄에 대해 계산된 질량, 245.9; 확인된 m/z, 246.9 [M+H]⁺.

- [1189] 단계 B: 2-(7-브로모-5-클로로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온
- [1190] 1,4-디옥산(15.0 mL) 중 7-브로모-5-클로로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(2.5 g, 10.1 mmol, 1.0당량)의 용액에 이소벤조푸란-1,3-디온(1.8 g, 12.1 mmol, 1.2당량)을 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 6 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(50 mL)로 퀀칭시키고 EA(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 2-(7-브로모-5-클로로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(1.6 g, 수율 42%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₄H₆BrClN₄O₂에 대해 계산된 질량, 375.9; 확인된 m/z, 377.1 [M+H]⁺.
- [1191] 단계 C: 2-(7-브로모-5-클로로-1-시클로프로필-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온
- [1192] DCE(15.0 mL) 중 2-(7-브로모-5-클로로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(1.5 g, 4.0 mmol, 1.0당량) 및 시클로프로필보론산(1.0 g, 12.0 mmol, 3.0당량)의 용액에 Na₂CO₃(1.3 g, 12.0 mmol, 3.0당량), 2,2'-바이피리딘(620 mg, 4.0 mmol, 1.0당량), 및 Cu(OAc)₂(722 mg, 4.0 mmol, 1.0당량)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 O₂(1 atm) 하에 75℃에서 6시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 물(20 mL)로 퀀칭시키고, DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 2-(7-브로모-5-클로로-1-시클로프로필-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(800 mg, 수율 48%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₇H₁₀BrClN₄O₂에 대해 계산된 질량, 416.0; 확인된 m/z, 417.0 [M+H]⁺.
- [1193] 단계 D: 2-(5-클로로-1-시클로프로필-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온
- [1194] DMF(5.0 mL) 중 2-(7-브로모-5-클로로-1-시클로프로필-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(800 mg, 1.9 mmol, 1.0당량)의 용액에 트리부틸(비닐)스탄난(729 mg, 2.3 mmol, 1.2당량) 및 Pd(PPh₃)₄(443 mg, 383 μmol, 0.2당량)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 75℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 포화 수성 KF 용액(10 mL)으로 퀀칭시키고, 1시간 동안 교반하고, EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 3/1 v/v)로 정제하여 2-(5-클로로-1-시클로프로필-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(500 mg, 수율 72%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₉H₁₃ClN₄O₂에 대해 계산된 질량, 364.1; 확인된 m/z, 365.1 [M+H]⁺.
- [1195] 단계 E: 2-(5-클로로-1-시클로프로필-7-(1,2-디하이드록시에틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온
- [1196] 아세톤(6.0 mL) 및 H₂O(6.0 mL) 중 2-(5-클로로-1-시클로프로필-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(500 mg, 1.4 mmol, 1.0당량)의 용액에 K₂OsO₄·2H₂O(101 mg, 274 μmol, 0.2당량) 및 NMO(321 mg, 2.74 mmol, 2.0당량)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 2-(5-클로로-1-시클로프로필-7-(1,2-디하이드록시에틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(500 mg, 수율 92%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₉H₁₅ClN₄O₄에 대해 계산된 질량, 398.1; 확인된 m/z, 399.1 [M+H]⁺.
- [1197] 단계 F: 5-클로로-1-시클로프로필-3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드
- [1198] THF(6.0 mL) 및 H₂O(6.0 mL) 중 2-(5-클로로-1-시클로프로필-7-(1,2-디하이드록시에틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(500 mg, 1.3 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaIO₄(536 mg, 2.5 mmol, 2.0당량)를 0℃

에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액(20 mL)으로 퀀칭시키고 EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-1-시클로프로필-3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(400 mg, 수율 87%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 에 대해 계산된 질량, 366.1; 확인된 m/z, 367.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

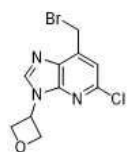
[1199] 단계 G: 2-(5-클로로-1-시클로프로필-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온

[1200] DCM(6.0 mL) 중 5-클로로-1-시클로프로필-3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(200 mg, 545 μmol , 1.0당량) 및 피롤리딘(116 mg, 1.6 mmol, 3.0당량)의 용액에 AcOH(0.1 mL)를 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (116 mg, 545 μmol , 1.0당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 2-(5-클로로-1-시클로프로필-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(117 mg, 수율 51%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량, 421.1; 확인된 m/z, 422.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1201] 단계 H: 5-클로로-1-시클로프로필-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민

[1202] EtOH(5.0 mL) 중 2-(5-클로로-1-시클로프로필-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(117 mg, 277 μmol , 1.0당량)의 용액에 하이드라진 수화물(물 중 80% W.t)(84.4 μL , 1.4 mmol, 5.0당량)을 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-1-시클로프로필-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(50.0 mg, 수율 62%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_5$ 에 대해 계산된 질량, 291.1; 확인된 m/z, 292.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.35 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 4H), 1.82 - 1.73 (m, 4H), 1.22 - 1.17 (m, 2H), 1.08 - 1.02 (m, 2H).

[1203] 중간체 77: 7-(브로모메틸)-5-클로로-3-(옥세탄-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘



[1204] 단계 A: 6-클로로-4-메틸-3-니트로-N-(옥세탄-3-일) 피리딘-2-아민

[1206] THF(8 mL) 중 2,6-디클로로-4-메틸-3-니트로피리딘(500 mg, 2.42 mmol, 1.0당량)의 용액에 디이소프로필에틸아민(1.56 g, 2.09 mL, 12.1 mmol, 5.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 그런 다음, THF(2 mL) 중 옥세탄-3-아민(177 mg, 2.42 mmol, 1.0당량)의 용액을 -40°C에서 상기 혼합물에 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-4-메틸-3-니트로-N-(옥세탄-3-일)피리딘-2-아민(180 mg, 수율 31%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 243.04; 확인된 m/z, 244.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.99 - 4.97 (m, 1H), 4.80 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

[1207] 단계 B: 6-클로로-4-메틸-N2-(옥세탄-3-일) 피리딘-2,3-디아민

[1208] THF(30.0 mL), EtOH(30.0 mL), 및 물(15.0 mL) 중 6-클로로-4-메틸-3-니트로-N-(옥세탄-3-일)피리딘-2-아민(1.56 g, 6.40 mmol, 1.0당량) 및 염화암모늄(1.71 g, 32.0 mmol, 5.0당량)의 용액에 철(1.79 g, 32.0 mmol, 5.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 케이크를 EA(100 mL x 3)로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 EA(60 mL)로 희석하였다. 유기층을 물(100 mL)과 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 6-클로로-4-메틸-N2-(옥세탄-3-일)피리딘-2,3-디아민(1.20 g, 수율 88%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₉H₁₂ClN₃O, 213.07; 확인된 m/z, 214.1 [M+H]⁺.

[1209] 단계 C: 5-클로로-7-메틸-3-(옥세탄-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

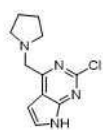
[1210] 트리메틸 오르토포르메이트(TMOF)(8.00 mL) 중 6-클로로-4-메틸-N2-(옥세탄-3-일)피리딘-2,3-디아민(130 mg, 608 μmol, 1.0당량)의 용액에 포름산(0.20 mL)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(100% EA)로 정제하여 5-클로로-7-메틸-3-(옥세탄-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(74.0 mg, 수율 54%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₀H₁₀ClN₃O, 223.05; 확인된 m/z, 224.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.81 - 5.73 (m, 1H), 5.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.99 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H).

[1211] 단계 D: 7-(브로모메틸)-5-클로로-3-(옥세탄-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

[1212] CCl₄(20.0 mL) 중 5-클로로-7-메틸-3-(옥세탄-3-일)-3H-이미다조[4,5-b] 피리딘(350 mg, 1.56 mmol, 1.0당량) 및 N-브로모숙신이미드(306 mg, 1.72 mmol, 1.1당량)의 용액에 과산화벤조일(56.9 mg, 235 μmol, 0.15당량)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액(3 0mL)으로 퀀칭시키고 DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(PE/EA = 1/2 v/v)로 정제하여 7-(브로모메틸)-5-클로로-3-(옥세탄-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(50.0 mg, 수율 11%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₀H₉BrClN₃O, 300.96; 확인된 m/z, 301.97 [M+H]⁺.

[1213] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.85 - 5.75 (m, 1H), 5.11 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.00 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H).

[1214] 중간체 78: 2-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



[1215]

[1216] 단계 A: 2,4-디클로로-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[1217] DMF(50.0 mL) 중 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(5.00 g, 26.6 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaH(오일에 현탁된 60%)(1.60 g, 39.9 mmol, 1.5당량)를 0℃에서 나누어 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, SEM-Cl(6.65 g, 7.06 mL, 9.9 mmol, 1.5당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 아세트산 에틸(50 mL)로 희석하고, 포화 염화암모늄 수용액(30 mL)을 첨가하여 퀀칭시키고, EA(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 염수(50 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 2,4-디클로로-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(8.30 g, 88% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₂H₁₇C₁₂N₃OSi, 317.05; 확인된 m/z, 질량 신호 없음. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 0.87 - 0.81 (m, 2H), -0.09 (s, 9H).

[1218] 단계 B: 2-클로로-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-4-비닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[1219] THF(80.0 mL) 중 2,4-디클로로-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(7.30 g, 20.6 mmol, 1.0당량) 및 비스-(트리페닐포스피노)-팔라듐 클로라이드(1.45 g, 2.06 mmol, 0.1당량)의 용액에 디부틸(헥센)(비닐)스탄난(8.20 g, 7.57 mL, 24.8 mmol, 1.2당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 N₂ 하에 70℃에서 6시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 아세트산 에틸(200 mL) 및 수성 포화 불화칼륨 용액(200 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 여액을 EA(100 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 염수(150 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 10% v/v)로 정제하여 2-클로로-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-4-비닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(3.00 g, 수율 47%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₄H₂₀ClN₃OSi, 309.11; 확인된 m/z, 310.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 17.2, 10.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 17.2, 1.2 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 10.8, 1.2 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 0.98 - 0.89 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[1220] 단계 C: 2-클로로-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-카르보알데히드

[1221] 아세톤(10.0 mL) 및 H₂O(10.0 mL) 중 2-클로로-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-4-비닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(1.00 g, 3.22 mmol, 1.0당량)의 용액에 K₂OsO₄·2H₂O(56.0 mg, 322 μmol, 0.1당량) 및 NMO(753 mg, 6.43 mmol, 2.0당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EA(50 mL)로 희석하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 THF(20 mL) 및 H₂O(10 mL)에 용해시키고, 과요오드산나트륨(3.44 g, 16.1 mmol, 5.0당량)을 상기 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 Na₂S₂O₃ 용액(30 mL)으로 퀀칭시키고 EA(40 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃ 용액(20 mL)과 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 15% v/v)로 정제하여 2-클로로-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-카르보알데히드(310 mg, 31% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₃H₁₈ClN₃O₂Si, 311.09; 확인된 m/z, 312.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1H), 8.17 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 1.01 - 0.88 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[1222] 단계 D: 2-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

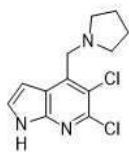
[1223] DMF(15.0 mL) 중 2-클로로-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-카르보알데히드(1.10 g, 3.53 mmol, 1.0당량)의 용액에 피롤리딘(376 mg, 5.29 mmol, 1.5당량) 및 AcOH(21.2 mg, 353 μmol, 0.1당량)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 나트륨 시아노보로하이드라이드(665 mg, 10.6 mmol, 3.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 아세트산 에틸(50 mL)로 희석하고, 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 메탄올, 0% 내지 5% v/v)로 정제하여 2-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(800 mg, 수율 56%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₇H₂₇ClN₄OSi, 366.16; 확인된 m/z, 367.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 2.65 - 2.62 (m, 4H), 1.84 - 1.80 (m, 4H), 0.98 - 0.85 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[1224] 단계 E: 2-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[1225] DCM(6.00 mL) 중 2-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(750 mg, 2.04 mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(2.00 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 MeOH(5.00 mL) 및 NH₄OH(2.00 mL)로 희석하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 2-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피

리미딘(450 mg, 93% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{11}H_{13}ClN_4$, 236.08; 확인된 m/z , 237.3 $[M+H]^+$.

[1226] **중간체 79: 5,6-디클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘**



[1227]

[1228] 단계 A: (5,6-디클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올

[1229] THF(10.00 mL) 중 메틸 5,6-디클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(250 mg, 1.02 mmol, 1.0당량)의 용액에 $LiAlH_4$ (116 mg, 3.06 mmol, 3.0당량)를 0°C에서 나누어 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C의 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ (300 mg)로 퀀칭시키고 10분 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 진공 하에 농축시켜 미정제 생성물 (5,6-디클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(200 mg, 90% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_8H_6Cl_2N_2O$, 217.05; 확인된 m/z , 217.1 $[M+H]^+$.

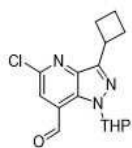
[1230] 단계 B: 5,6-디클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드

[1231] DMSO(8.00 mL) 중 (5,6-디클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(200 mg, 921 μ mol, 1.0당량)의 용액에 IBX(순도 45% W.t)(1.15 g, 1.84 mmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 Na_2SO_3 용액(20 mL)으로 퀀칭시키고 EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 수성 $NaHCO_3$ 용액(20 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(PE/EA = 4/1 v/v)로 정제하여 5,6-디클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(180 mg, 90% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_8H_4Cl_2N_2O$, 215.03; 확인된 m/z , 215.0 $[M+H]^+$.

[1232] 단계 C: 5,6-디클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[1233] DCM(6.00 mL) 중 5,6-디클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(180 mg, 837 μ mol, 1.0당량)의 용액에 AcOH(0.2 mL) 및 피롤리딘(119 mg, 1.67 mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 1시간 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(266 mg, 1.26 mmol, 1.5당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(15 mL)으로 퀀칭시키고 DCM(15 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 5,6-디클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(130 mg, 수율 57%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{12}H_{13}Cl_2N_3$, 270.16; 확인된 m/z , 270.2 $[M+H]^+$.

[1234] **중간체 80: 5-클로로-3-시클로부틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드**



[1235]

[1236] 단계 A: (6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)(시클로부틸)메탄올

[1237] THF(30 mL) 중 6-클로로-3-플루오로피리딘알데히드(3.5 g, 21.9 mmol, 1.0당량)의 용액에 시클로부틸 브롬화마그네슘(THF 중 2 M)(16.5 mL, 32.9 mmol, 1.5당량)을 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안

교반하고, 물(20 mL)로 퀀칭시키고, EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 v/v)로 정제하여 (6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)(시클로부틸)메탄올(1.5 g, 수율 32%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₀H₁₁ClFNO에 대해 계산된 질량, 215.1; 확인된 m/z, 216.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.80 - 1.93 (m, 2H), 1.85 - 1.57 (m, 4H).

[1238] 단계 B: (6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)(시클로부틸)메탄올

[1239] DMSO(8.0 mL) 중 (6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)(시클로부틸)메탄올(390 mg, 1.8 mmol, 1.0당량)의 용액에 IBX(506 mg, 1.8 mmol, 1.0당량)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 퀀칭시키고 DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 (6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)(시클로부틸)메탄올(300 mg, 수율 78%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₀H₉ClFNO에 대해 계산된 질량, 213.0; 확인된 m/z, 214.0 [M+H]⁺.

[1240] 단계 C: 5-클로로-3-시클로부틸-1H-피라졸로 [4,3-*b*]피리딘

[1241] 피리딘(3.0 mL) 중 (6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)(시클로부틸)메탄올(300 mg, 1.4 mmol, 1.0당량)의 용액에 하이드라진 수화물(물 중 80% w.t.)(855 μL, 14.0 mmol, 10.0당량)을 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃의 마이크로웨이브 하에 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 희석된 HCl 수용액(3 M)(50 mL)으로 퀀칭시키고 EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-3-시클로부틸-1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘(250 mg, 수율 86%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₀H₁₀ClN₃에 대해 계산된 질량, 207.1; 확인된 m/z, 208.1 [M+H]⁺.

[1242] 단계 D: 5-클로로-3-시클로부틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘

[1243] DCM(12.0 mL) 중 5-클로로-3-시클로부틸-1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘(1.0 g, 4.8 mmol, 1.0당량)의 용액에 p-톨루엔설폰산(82.9 mg, 482 μmol, 0.1당량) 및 3,4-디하이드로-2H-피란(608 mg, 7.2 mmol, 1.5당량)을 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃ 용액(30 mL x 2)과 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 5/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-3-시클로부틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘(1.2 g, 수율 85%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS: 292 (M+H)⁺. 다음과 같이 수정됨: LC-MS (ESI): C₁₅H₁₈ClN₃O에 대해 계산된 질량, 291.1; 확인된 m/z, 292.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.75 - 3.70 (m, 1H), 2.53 - 2.45 (m, 2H), 2.42 - 2.29 (m, 2H), 2.16 - 1.93 (m, 4H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 1H).

[1244] 단계 E: 5-클로로-3-시클로부틸-7-요오드-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘

[1245] 건조 THF(3 mL) 중 5-클로로-3-시클로부틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘(200 mg, 685 μmol, 1.0당량)의 용액에 n-부틸리튬(n-헥산 중 2.5 M)(411 μL, 1.1 mmol, 1.5 당량)을 N₂ 하에 -78℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. THF(0.5 mL) 중 I₂(261 mg, 1.1 mmol, 1.5당량)의 용액을 상기 혼합물에 적가하고, 생성된 반응 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 Na₂S₂O₃ 용액(10 mL)으로 퀀칭시키고 EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 5/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-3-시클로부틸-7-요오드-1-(테트라하이드로-2H-피란-

2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(138 mg, 수율 48%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{15}H_{17}ClIN_3O$ 에 대해 계산된 질량, 417.0; 확인된 m/z , 418.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (s, 1H), 6.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 2.52 - 2.26 (m, 6H), 2.02 (dd, J = 18.6, 9.6 Hz, 3H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.56 - 1.48 (m, 1H).

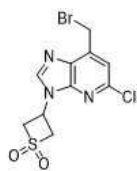
[1246] 단계 F: 5-클로로-3-시클로부틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘

[1247] 아세톤(10.0 mL) 및 H_2O (5.0 mL) 중 5-클로로-3-시클로부틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(600 mg, 1.9 mmol, 1.0당량)의 용액에 오스뮴산 칼륨(VI) 이수화물(139 mg, 378 μ mol, 0.2당량) 및 NMO(442 mg, 3.8 mmol, 2.0당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 퀀칭시키고 EA(5 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 1-(5-클로로-3-시클로부틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)에탄-1,2-디올(500 mg, 수율 75%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{17}H_{22}ClN_3O_3$ 에 대해 계산된 질량, 351.1; 확인된 m/z , 352.1 $[M+H]^+$.

[1248] 단계 G: 5-클로로-3-시클로부틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드

[1249] 아세톤(5.0 mL) 및 H_2O (2.5 mL) 중 1-(5-클로로-3-시클로부틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)에탄-1,2-디올(500 mg, 1.4 mmol, 1.0당량)의 용액에 $NaIO_4$ (608 mg, 2.8 mmol, 2.0당량)를 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 퀀칭시키고 EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 5/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-3-시클로부틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(400 mg, 수율 88%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{16}H_{18}ClN_3O_2$ 에 대해 계산된 질량, 319.1; 확인된 m/z , 320.1 $[M+H]^+$.

[1250] 중간체 81: 3-(7-(브로모메틸)-5-클로로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)티에탄 1,1-디옥사이드



[1251]

[1252] 단계 A: 6-클로로-4-메틸-3-니트로피리딘-2-아민

[1253] 2,6-디클로로-4-메틸-3-니트로피리딘(3.00 g, 14.5 mmol, 1.0당량)을 NH_3 -MeOH(7 M)(100 mL)에 현탁시켰다. 반응물을 실온에서 40시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 미정제물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 20/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-4-메틸-3-니트로피리딘-2-아민(1.54 g, 56% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_6H_6ClN_3O_2$, 187.01; 확인된 m/z , 188.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.58 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 2.37 (s, 3H).

[1254] 단계 B: 6-클로로-4-메틸피리딘-2,3-디아민

[1255] EtOH(20.0 mL), THF(20.0 mL), 및 물(10.0 mL) 중 6-클로로-4-메틸-3-니트로피리딘-2-아민(1.00 g, 5.33 mmol, 1.0당량) 및 염화암모늄(1.43 g, 26.7 mmol, 5.0당량)의 용액에 철(1.49 g, 26.7 mmol, 5.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 케이크를 EA(60 mL x 3)로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 EA(60 mL)로 희석하였다. 유기층을 물(100 mL)과 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 6-클로로-4-메틸피리딘-2,3-디아민(800 mg, 95% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_6H_8ClN_3$,

157.04; 확인된 m/z , 158.2 $[M+H]^+$.

[1256] 단계 C: 5-클로로-7-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

[1257] 트리메틸 오르토포스페이트(TMOF)(30.0 mL) 중 6-클로로-4-메틸피리딘-2,3-디아민(1.22 g, 7.74 mmol, 1.0당량)의 용액에 포름산(0.75 mL)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 미정제물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EA, 100% v/v)로 정제하여 5-클로로-7-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(0.60 g, 수율 46%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_7H_6ClN_3$, 167.03; 확인된 m/z , 168.1 $[M+H]^+$.

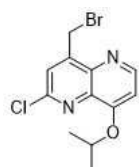
[1258] 단계 D: 3-(5-클로로-7-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)티에탄 1,1-디옥사이드

[1259] DMF(6 mL) 중 5-클로로-7-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(100 mg, 597 μ mol, 1.0당량)의 용액에 수소화나트륨(오일에 현탁된 60%)(35.8 mg, 895 μ mol, 15당량)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, DMF(2 mL) 중 3-브로모티에탄 1,1-디옥사이드(132 mg, 716 μ mol, 1.2당량)의 용액을 0℃에서 상기 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 얼음물(15 mL)로 쿼칭시키고, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(EA, 100% v/v)로 정제하여 3-(5-클로로-7-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)티에탄 1,1-디옥사이드(20.0 mg, 수율 12%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{10}H_{10}ClN_3O_2S$, 271.02; 확인된 m/z , 272.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.53 - 5.46 (m, 1H), 4.89 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 2.58 (s, 3H).

[1260] 단계 E: 3-(7-(브로모메틸)-5-클로로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)티에탄 1,1-디옥사이드

[1261] CCl_4 (8.00 mL) 중 3-(5-클로로-7-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)티에탄 1,1-디옥사이드(52.0 mg, 191 μ mol, 1.0당량) 및 N-브로모숙신이미드(37.5 mg, 211 μ mol, 1.1당량)의 현탁액에 과산화 벤조일(6.95 mg, 28.7 μ mol, 0.15당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(50 mL x 2)과 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 15/1 v/v)로 정제하여 3-(7-(브로모메틸)-5-클로로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)티에탄 1,1-디옥사이드(5.00 mg, 수율 7%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{10}H_9BrClN_3O_2S$, 348.93; 확인된 m/z , 349.94 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.56 - 5.48 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.92 (d, J = 6.8 Hz, 4H).

[1262] 중간체 82: 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-이소프로폭시-1,5-나프티리딘



[1263]

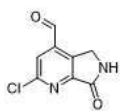
[1264] 단계 A: 2-클로로-8-이소프로폭시-4-메틸-1,5-나프티리딘

[1265] DMF(2.00 mL) 중 6-클로로-8-메틸-1,5-나프티리딘-4-올(50.0 mg, 257 μ mol, 1.0당량)의 용액에 Cs_2CO_3 (251 mg, 771 μ mol, 3.0당량) 및 요오드화 이소프로필(131 mg, 77.0 μ L, 771 μ mol, 3.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액(5 mL)으로 쿼칭시키고 EA(5 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(5 mL x 4)로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(PE/EA = 1/1 v/v)로 정제하여 2-클로로-8-이소프로폭시-4-메틸-1,5-나프티리딘(60.0 mg, 수율 98%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{12}H_{13}ClN_2O$, 236.07; 확인된 m/z , 237.1 $[M+H]^+$.

[1266] 단계 B: 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-이소프로폭시-1,5-나프티리딘

[1267] CCl_4 (4.00 mL) 중 2-클로로-8-이소프로폭시-4-메틸-1,5-나프티리딘 (60.0 mg, 253 μmol , 1.0당량)의 용액에 NBS (49.6 mg, 279 μmol , 1.1당량) 및 과산화벤조일 (6.14 mg, 25.3 μmol , 0.1당량)을 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC (PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-이소프로폭시-1,5-나프티리딘 (35.0 mg, 수율 43%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrClN}_2\text{O}$, 315.60; 확인된 m/z, 316.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1268] 중간체 83: 2-클로로-7-옥소-6,7-디하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-4-카르브알데히드



[1269]

[1270] 단계 A: 2-(메톡시카르보닐)-3-메틸피리딘 1-옥사이드

[1271] DCM (150 mL) 중 메틸 3-메틸피콜리네이트 (10.0 g, 66.2 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 m-CPBA (17.1 g, 99.2 mmol, 1.5당량)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NaHCO_3 용액 (200 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc (200 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10/1 v/v)로 정제하여 2-(메톡시카르보닐)-3-메틸피리딘 1-옥사이드 (7.0 g, 수율 63%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3$, 167.06; 확인된 m/z, 168.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1272] 단계 B: 2-(메톡시카르보닐)-3-메틸-4-니트로피리딘 1-옥사이드

[1273] 농축 H_2SO_4 (15.0 mL) 중 2-(메톡시카르보닐)-3-메틸피리딘 1-옥사이드 (1.0 g, 5.98 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 발연 질산 (1.88 g, 1.53 mL, 29.9 mmol, 5.0당량)을 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 희석된 수성 K_2CO_3 용액 (1 M)으로 pH 7~8로 조정하고, EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/1 v/v)로 정제하여 2-(메톡시카르보닐)-3-메틸-4-니트로피리딘 1-옥사이드 (220 mg, 수율 17%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5$, 212.04; 확인된 m/z, 213.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1274] 단계 C: 4-브로모-2-(메톡시카르보닐)-3-메틸피리딘 1-옥사이드

[1275] AcOH (25.0 mL) 중 2-(메톡시카르보닐)-3-메틸-4-니트로피리딘 1-옥사이드 (2.30 g, 10.8 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 브롬화 아세트 (6.66 g, 4.01 mL, 54.2 mmol, 5.0당량)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 희석된 수성 NaHCO_3 용액 (1 M)으로 pH 7~8로 조정하고, EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/1 v/v)로 정제하여 4-브로모-2-(메톡시카르보닐)-3-메틸피리딘 1-옥사이드 (1.20 g, 수율 45%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrNO}_3$, 244.97; 확인된 m/z, 245.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

[1276] 단계 D: 메틸 4-브로모-6-클로로-3-메틸피콜리네이트

[1277] 톨루엔 (30.0 mL) 중 4-브로모-2-(메톡시카르보닐)-3-메틸피리딘 1-옥사이드 (2.50 g, 10.2 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 POCl_3 (3.12 g, 1.89 mL, 20.3 mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액 (50 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc (80

mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(80 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1 v/v)로 정제하여 메틸 4-브로모-6-클로로-3-메틸피콜리네이트(600 mg, 수율 22%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₈H₇BrClNO₂, 262.93; 확인된 m/z, 263.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

[1278] 단계 E: 메틸 4-브로모-3-(브로모메틸)-6-클로로피콜리네이트

[1279] CCl₄(15.0 mL) 중 메틸 4-브로모-6-클로로-3-메틸피콜리네이트(1.20 g, 4.54 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 NBS(969 mg, 5.44 mmol, 1.2당량) 및 과산화 벤조일(549 mg, 2.27 mmol, 0.5당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 포화 수성 Na₂S₂O₃ 용액(80 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(80 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(80 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1 v/v)로 정제하여 메틸 4-브로모-3-(브로모메틸)-6-클로로피콜리네이트(1.10 g, 수율 70%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₈H₆Br₂ClNO₂, 340.85; 확인된 m/z, 341.8 [M+H]⁺.

[1280] 단계 F: 4-브로모-2-클로로-5,6-디하이드로-7H-피롤로[3,4-b]피리딘-7-온

[1281] MeOH(9.0 mL) 중 메틸 4-브로모-3-(브로모메틸)-6-클로로피콜리네이트(1.0 g, 2.91 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 암모니아(3.0 mL, 77.5 mmol, 27당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(50 mL)로 희석하고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1 v/v)로 정제하여 4-브로모-2-클로로-5,6-디하이드로-7H-피롤로[3,4-b]피리딘-7-온(250 mg, 35% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₇H₄BrClN₂O, 245.92; 확인된 m/z, 246.9 [M+H]⁺.

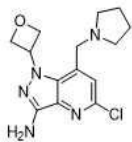
[1282] 단계 G: 2-클로로-4-비닐-5,6-디하이드로-7H-피롤로[3,4-b]피리딘-7-온

[1283] 1,4-디옥산(10.0 mL) 및 H₂O(1.0 mL) 중 칼륨 비닐트리플루오로보레이트(130 mg, 970 μmol, 1.2당량) 및 4-브로모-2-클로로-5,6-디하이드로-7H-피롤로[3,4-b]피리딘-7-온(200 mg, 808 μmol, 1.0당량)의 교반 용액에 Pd(Ph₃P)₄(93.4 mg, 80.8 μmol, 0.1당량) 및 Na₂CO₃(257 mg, 2.42 mmol, 3.0당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 95℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 H₂O(20 mL)로 희석하고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1 v/v)로 정제하여 2-클로로-4-비닐-5,6-디하이드로-7H-피롤로[3,4-b]피리딘-7-온(120 mg, 수율 76%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₈H₇ClN₂O, 194.02; 확인된 m/z, 195.0 [M+H]⁺.

[1284] 단계 H: 2-클로로-7-옥소-6,7-디하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-4-카르브알데히드

[1285] DCM(10.0 mL) 중 2-클로로-4-비닐-5,6-디하이드로-7H-피롤로[3,4-b]피리딘-7-온(110 mg, 565 μmol, 1.0당량)의 용액 내로 -78℃에서 오존을 1시간 동안 버블링하였다. 완료 후, 질소로 과량의 오존을 반응물로부터 퍼징하고 디메틸설파이드(1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 1/1 v/v)로 정제하여 2-클로로-7-옥소-6,7-디하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-4-카르브알데히드(60.0 mg, 수율 54%)를 연황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₈H₅ClN₂O₂, 196.00; 확인된 m/z, 197.0 [M+H]⁺.

[1286] **중간체 84: 5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민**



[1287]

[1288] 단계 A: 2-(7-브로모-5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온

[1289]

THF(35.0 mL) 중 2-(7-브로모-5-클로로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(2.4 g, 6.4 mmol, 1.0당량), PPh_3 (3.3 g, 12.7 mmol, 2.0당량), 및 옥세탄-3-올(94.0 mg, 12.7 mmol, 2.0당량)의 용액에 DIAD(2.5 mL, 12.7 mmol, 2.0당량)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H_2O (20 mL)로 퀀칭시키고, EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 5/1 v/v)로 정제하여 2-(7-브로모-5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(1.5 g, 수율 54%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{BrClN}_4\text{O}_3$ 에 대해 계산된 질량, 432.0; 확인된 m/z, 433.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1290]

단계 B: 2-(5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온

[1291]

DMF(25.0 mL) 중 2-(7-브로모-5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(600 mg, 1.4 mmol, 1.0당량)의 용액에 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (160 mg, 138 μmol , 0.1당량) 및 트리부틸(비닐)스탄난(658 mg, 2.1 mmol, 1.5당량)을 25℃에서 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H_2O (20 mL)로 퀀칭시키고, EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 5/1 v/v)로 정제하여 2-(5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(100 mg, 수율 19%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 에 대해 계산된 질량, 380.1; 확인된 m/z, 381.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.09 - 8.07 (m, 2H), 8.04 - 8.01 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 17.2, 11.2$ Hz, 1H), 6.21 - 6.12 (m, 2H), 5.84 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H).

[1292]

단계 C: 2-(5-클로로-7-(1,2-디하이드록시에틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온

[1293]

아세톤(10.0 mL) 및 H_2O (5.0 mL) 중 2-(5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(332 mg, 872 μmol , 1.0당량)의 용액에 NMO(204 mg, 1.7 mmol, 2당량) 및 $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (64.2 mg, 174 μmol , 0.2당량)를 25℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (20 mL)로 퀀칭시키고 EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 2-(5-클로로-7-(1,2-디하이드록시에틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(270 mg, 수율 75%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_5$ 에 대해 계산된 질량, 414.1; 확인된 m/z, 415.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1294]

단계 D: 5-클로로-3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드

[1295]

THF(10.0 mL) 및 H_2O (5.0 mL) 중 2-(5-클로로-7-(1,2-디하이드록시에틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(270 mg, 651 μmol , 1.0당량)의 용액에 NaIO_4 (278 mg, 1.3 mmol, 2.0당량)를 25℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 퀀칭시키고, EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(PE/EA = 1/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-3-(1,3-디옥소이소인돌린-

2-일)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(37.0 mg, 수율 15%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{18}H_{11}ClN_4O_4$ 에 대해 계산된 질량, 382.1; 확인된 m/z , 383.0 $[M+H]^+$.

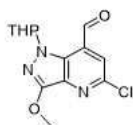
[1296] 단계 E: 2-(5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온

[1297] DCM(10.0 mL) 중 5-클로로-3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(100 mg, 261 μmol , 1.0당량) 및 피롤리딘(55.7 mg, 784 μmol , 3.0당량)의 용액에 AcOH(15.7 mg, 261 μmol , 1.0당량)를 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. $NaBH(OAc)_3$ (166 mg, 784 μmol , 3.0당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 퀀칭시키고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(EA/PE = 1/3 v/v)로 정제하여 2-(5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(50.0 mg, 44% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{22}H_{20}ClN_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 437.1; 확인된 m/z , 438.1 $[M+H]^+$.

[1298] 단계 F: 5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민

[1299] EtOH(3.0 mL) 중 2-(5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(50.0 mg, 114 μmol , 1.0당량)의 용액에 하이드라진 수화물(물 중 80% W.t)(10.3 mg, 343 μmol , 3.0당량)을 25°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 퀀칭시키고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(22.0 mg, 수율 63%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{14}H_{18}ClN_5O$ 에 대해 계산된 질량, 307.1; 확인된 m/z , 308.1 $[M+H]^+$.

[1300] 중간체 85: 5-클로로-3-메톡시-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드



[1301]

[1302] 단계 A: 메틸 6-클로로-3-플루오로피콜리네이트

[1303] MeOH(50.0 mL) 중 6-클로로-3-플루오로피콜린산(5.00 g, 28.5 mmol, 1.0당량)의 용액에 농축 H_2SO_4 (5.00 mL)를 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 퀀칭시키고, 물(200 mL)로 희석하고, EA(200 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 20% v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-3-플루오로피콜리네이트(4.50 g, 75% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_7H_5ClFNO_2$, 189.1; 확인된 m/z , 190.1 $[M+H]^+$.

[1304] 단계 B: 5-클로로-1,2-디하이드로-3H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-온

[1305] EtOH(10.0 mL) 중 메틸 6-클로로-3-플루오로피콜리네이트(1.50 g, 7.91 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (317 mg, 6.33 mmol, 0.8당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110°C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고 케이크를 건조시켜 미정제 생성물 5-클로로-1,2-디하이드로-3H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-온(1.00 g, 67% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_6H_4ClN_3O$, 169.1; 확인된 m/z , 170.1 $[M+H]^+$.

[1306] 단계 C: 5-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1,2-디하이드로-3H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-온

[1307] DCM(30.0 mL) 중 5-클로로-1,2-디하이드로-3H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-온(1.50 g, 8.85 mmol, 1.0당량) 및 3,4-디하이드로-2H-피란(1.49 g, 17.7 mmol, 2.0당량)의 용액에 4-메틸벤젠설폰산 수화물(168 mg, 885 μ mol, 0.1당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL) 속에 붓고 DCM(15 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃ 용액(30 mL x 2)과 염수(30 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 50% v/v)로 정제하여 5-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1,2-디하이드로-3H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-온(350 mg, 수율 14%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₁H₁₂ClN₃O₂, 253.1; 확인된 m/z, 254.1 [M+H]⁺.

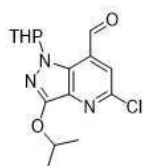
[1308] 단계 D: 5-클로로-3-메톡시-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘

[1309] DMF(3.00 mL) 중 5-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1,2-디하이드로-3H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-온(140 mg, 552 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 수소화나트륨(오일에 현탁된 60%)(15.9 mg, 662 μ mol, 1.2 당량)을 N₂ 하에 0°C 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 요오드메탄(117 mg, 828 μ mol, 1.5당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액(2 mL)으로 퀀칭시키고, 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(PE/EA = 3/2 v/v)로 정제하여 5-클로로-3-메톡시-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(70.0 mg, 43% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₂H₁₄ClN₃O₂, 267.1; 확인된 m/z, 268.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.74 - 5.71 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 1.96 - 1.92 (m, 1H), 1.85 - 1.63 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 2H).

[1310] 단계 E: 5-클로로-3-메톡시-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드

[1311] THF(3.00 mL) 중 5-클로로-3-메톡시-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(70.0 mg, 261 μ mol, 1.0당량)의 용액에 n-부틸리튬(헥산 중 1.6 M)(245 μ L, 392 μ mol, 1.5당량)을 N₂ 하에 -78°C 하에 적가하고, 혼합물을 -78°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, DMF(28.7 mg, 30.4 μ L, 392 μ mol, 1.5당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 포화 수성 NH₄Cl 용액(0.5 mL)으로 퀀칭시키고, 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(PE/EA = 3/2 v/v)로 정제하여 5-클로로-3-메톡시-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(60.0 mg, 수율 70%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₃H₁₃ClN₃O₃, 295.1; 확인된 m/z, 296.1 [M+H]⁺.

[1312] 중간체 86: 5-클로로-3-이소프로폭시-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드



[1313]

[1314] 단계 A: 5-클로로-3-이소프로폭시-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘

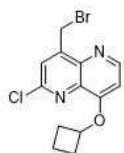
[1315] DMF(3.00 mL) 중 5-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-올(150 mg, 591 μ mol, 1.0당량)의 용액에 NaH(오일에 현탁된 60%)(17.0 mg, 710 μ mol, 1.2당량)를 N₂ 하에 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 요오드화 이소프로필(151 mg, 88.6 μ L, 887 μ mol, 1.5당량)을

상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액(2 mL)으로 퀀칭시키고, 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(PE/EA = 3/2 v/v)로 정제하여 5-클로로-3-이소프로폭시-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(60.0 mg, 31% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₄H₁₈ClN₃O₂, 295.1; 확인된 m/z, 296.2 [M+H]⁺.

[1316] 단계 B: 5-클로로-3-이소프로폭시-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드

[1317] THF(3.00 mL) 중 5-클로로-3-이소프로폭시-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(60.0 mg, 203 μmol, 1.0 당량)의 용액에 부틸리튬(n-헥산 중 1.6 M)(0.19 mL, 304 μmol, 1.5 당량)을 N₂ 하에 -78℃에서 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 무수 N,N-디메틸포름아미드(22.2 mg, 304 μmol, 1.5당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 포화 수성 NH₄Cl 용액(0.5 mL)으로 퀀칭시키고, 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(PE/EA = 3/2 v/v)로 정제하여 5-클로로-3-이소프로폭시-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(50.0 mg, 수율 69%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₅H₁₈ClN₃O₃, 323.1; 확인된 m/z, 324.2 [M+H]⁺.

[1318] 중간체 87: 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-시클로부톡시-1,5-나프티리딘



[1319]

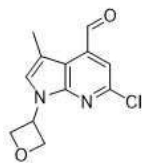
[1320] 단계 A: 2-클로로-8-시클로부톡시-4-메틸-1,5-나프티리딘

[1321] DMF(3.00 mL) 중 6-클로로-8-메틸-1,5-나프티리딘-4-올(100 mg, 514 μmol, 1.0당량)의 용액에 Cs₂CO₃(502 mg, 1.54 mmol, 3.0당량) 및 브로모시클로부탄(208 mg, 1.54 mmol, 3.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액(10 mL)으로 퀀칭시키고 EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL x 4)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(PE/EA = 1/1 v/v)로 정제하여 2-클로로-8-시클로부톡시-4-메틸-1,5-나프티리딘(120 mg, 94% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₃H₁₃ClN₂O, 248.71; 확인된 m/z, 249.2 [M+H]⁺.

[1322] 단계 B: 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-시클로부톡시-1,5-나프티리딘

[1323] CC14(7.00 mL) 중 2-클로로-8-시클로부톡시-4-메틸-1,5-나프티리딘(120 mg, 483 μmol, 1.0당량)의 용액에 NBS(95 mg, 532 μmol, 1.1당량) 및 과산화 벤조일(11.7 mg, 48.3 μmol, 0.1당량)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-시클로부톡시-1,5-나프티리딘(80.0 mg, 50% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₃H₁₂BrClN₂O, 327.61; 확인된 m/z, 328.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.76 - 1.69 (m, 1H).

[1324] 중간체 88: 6-클로로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드



[1325]

[1326] 단계 A: 메틸 6-클로로-3-요오드-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[1327] DMF(66.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(5.0 g, 23.7 mmol, 1.0당량)의 용액에 NIS(16.0 g, 71.2 mmol, 3.0당량)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 N₂ 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(200 mL)로 퀀칭시키고 EA(200 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 Na₂S₂O₃ 용액(200 mL x 2)과 염수(200 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-3-요오드-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(5.5 g, 수율 69%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₉H₆ClIN₂O₂, 335.9; 확인된 m/z, 336.9 [M+H]⁺.

[1328] 단계 B: 메틸 6-클로로-3-요오드-1-(옥세탄-3-일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[1329] DMF(15.0 mL) 중 메틸 6-클로로-3-요오드-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(1.4 g, 4.2 mmol, 1.0당량)의 용액에 Cs₂CO₃(2.7 g, 8.3 mmol, 2.0당량) 및 3-요오드옥세탄(1.2 g, 6.2 mmol, 1.5당량)을 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 유기층을 H₂O(40 mL)로 퀀칭시키고, EA(40 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL x 4)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-3-요오드-1-(옥세탄-3-일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(815 mg, 50% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₂H₁₀ClIN₂O₃, 391.9; 확인된 m/z, 393.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.95 - 5.88 (m, 1H), 4.99 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.97 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H).

[1330] 단계 C: 메틸 6-클로로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[1331] 1,4-디옥산(5.0 mL) 및 H₂O(0.5 mL) 중 메틸 6-클로로-3-요오드-1-(옥세탄-3-일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(900 mg, 2.0 mmol, 1.0당량) 및 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난(THF 중 50% W.t)(644 μL, 2.0 mmol, 1.0당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(373 mg, 0.5 mmol, 0.3당량) 및 K₂CO₃(938 mg, 6.8 mmol, 3.0당량)을 25℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 N₂ 하에 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 H₂O(20 mL)로 퀀칭시키고 EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(100 mg, 수율 14%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₃H₁₃ClIN₂O₃, 280.1; 확인된 m/z, 281.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.95 - 5.86 (m, 1H), 5.01 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

[1332] 단계 D: (6-클로로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올

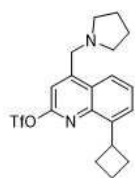
[1333] THF(5.0 mL) 중 메틸 6-클로로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(175 mg, 623 μmol, 1.0당량)의 용액에 LiAlH₄(47.3 mg, 1.3 mmol, 2.0당량)를 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬

컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 (6-클로로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(138 mg, 수율 88%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{12}H_{13}ClN_2O_2$, 252.1; 확인된 m/z, 253.1 $[M+H]^+$.

[1334] 단계 E: 6-클로로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드

[1335] DMSO(5.0 mL) 중 (6-클로로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(138 mg, 546 μ mol, 1.0당량)의 용액에 IBX(순도 45% W.t)(459 mg, 1.6 mmol, 3.0당량)를 25℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ 용액(10 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(10 mL)으로 퀀칭시키고, EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(PE/EA = 5/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(75.0 mg, 수율 55%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{12}H_{11}ClN_2O_2$, 250.1; 확인된 m/z, 251.1 $[M+H]^+$.

[1336] 중간체 89: 8-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)퀴놀린-2-일 트리플루오로 메탄설포네이트



[1337]

[1338] 단계 A: N-(2-브로모페닐)-3-옥소부탄아미드

[1339] 에틸 3-옥소부탄노에이트(14.72 mL, 116.3 mmol, 2.0당량) 중 2-브로모벤젠아민(10.00 g, 58.13 mmol, 1.0당량)의 혼합물을 180℃에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 미정제 물질을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 메탄올, 0% 내지 5% v/v)로 정제하여 N-(2-브로모페닐)-3-옥소부탄아미드(6.50 g, 수율 44%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{10}H_{10}BrNO_2$, 254.99; 확인된 m/z, 256.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.73 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

[1340] 단계 B: 8-브로모-4-메틸퀴놀린-2-올

[1341] N-(2-브로모페닐)-3-옥소부탄아미드(6.50 g, 25.4 mmol, 1.0당량)를 황산(10 mL)에 용해시키고, 혼합물을 1시간 동안 95℃로 가열하였다. 미정제 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음물(30 mL) 속에 붓고, 아세트산 에틸(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 8-브로모-4-메틸퀴놀린-2-올(850 mg, 수율 14%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{10}H_8BrNO$, 236.98; 확인된 m/z, 238.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.23 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.45 (s, 3H).

[1342] 단계 C: 8-브로모-4-(브로모메틸)퀴놀린-2-올

[1343] CCl_4 (20.0 mL) 중 8-브로모-4-메틸퀴놀린-2-올(1.00 g, 4.20 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 AIBN(138 mg, 840 μ mol, 0.2당량) 및 NBS(897 mg, 5.04 mmol, 1.2당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ (80 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(80 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(100 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1 v/v)로 정제하여 8-브로모-4-(브로모메틸)퀴놀린-2-올(610 mg, 수율 46%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{10}H_7Br_2NO$, 314.89; 확인된 m/z, 316.3 $[M+H]^+$.

[1344] 단계 D: 8-브로모-4-(피롤리딘-1-일메틸)퀴놀린-2-올

[1345] DCM(5.00 mL) 중 8-브로모-5-(브로모메틸)퀴놀린-2-올(430 mg, 1.36 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 DIPEA(263 mg, 354 μ L, 2.03 mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 피롤리딘(116 mg, 134 μ L, 1.63 mmol, 1.2당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액(40 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(40 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(40 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 8-브로모-5-(피롤리딘-1-일메틸)퀴놀린-2-올(623 mg, 수율 100%, 70% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₄H₁₅BrN₂O, 306.04; 확인된 m/z, 307.1 [M+H]⁺.

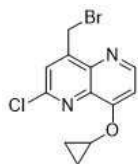
[1346] 단계 E: 8-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)퀴놀린-2-올

[1347] THF(10.0 mL) 및 NMP(2.00 mL) 중 8-브로모-4-(피롤리딘-1-일메틸)퀴놀린-2-올(1.10 g, 3.58 mmol, 1.0당량)의 용액에 Fe(acac)₃(632 mg, 1.79 mmol, 0.5당량) 및 시클로부틸마그네슘 브로마이드(THF 중 0.5 M)(35.8 mL, 17.9 mmol, 5.0당량)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 25℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액(50 mL)으로 퀀칭시키고 EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 MeOH, 4% v/v)로 정제하여 8-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)퀴놀린-2-올(690 mg, 수율 68%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₈H₂₂N₂O, 282.39; 확인된 m/z, 283.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.35 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.52 (s, 4H), 2.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.07 - 2.00 (m, 4H), 1.71 (s, 4H).

[1348] 단계 F: 8-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)퀴놀린-2-일 트리플루오로메탄설포네이트

[1349] DCM(5.00 mL) 중 8-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)퀴놀린-2-올(100 mg, 354 μ mol, 1.0당량)의 용액에 피리딘(140 mg, 1.77 mmol, 5.0당량) 및 Tf₂O(200 mg, 708 μ mol, 2.0당량)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 20/1 v/v)로 정제하여 8-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)퀴놀린-2-일 트리플루오로메탄설포네이트(140 mg, 수율 95%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₉H₂₁F₃N₂O₃S, 414.44; 확인된 m/z, 415.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.57 (s, 4H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.74 (s, 4H).

[1350] 중간체 90: 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-시클로프로폭시-1,5-나프티리딘



[1351] 단계 A: 2-클로로-8-시클로프로폭시-4-메틸-1,5-나프티리딘

[1352]

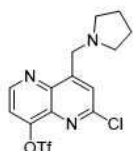
[1353] DMF(6.00 mL) 중 6-클로로-8-메틸-1,5-나프티리딘-4-올(300 mg, 1.54 mmol, 1.0당량)의 용액에 Cs₂CO₃(1.51 g, 4.62 mmol, 3.0당량) 및 브로모시클로프로판(1.68 g, 13.9 mmol, 9.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 140℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액(15 mL)으로 퀀칭시키고 EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL x 4)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 30% v/v)을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마

토그래피로 정제하여 2-클로로-8-시클로프로폭시-4-메틸-1,5-나프티리딘(60.0 mg, 수율 16%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{12}H_{11}ClN_2O$, 234.68; 확인된 m/z , 235.1 $[M+H]^+$.

[1354] 단계 B: 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-시클로프로폭시-1,5-나프티리딘

[1355] CCl₄(7.00 mL) 중 2-클로로-8-시클로프로폭시-4-메틸-1,5-나프티리딘(60.0 mg, 256 μ mol, 1.0당량)의 용액에 NBS(50.1 mg, 281 μ mol, 1.1당량) 및 과산화 벤조일(6.19 mg, 25.6 μ mol, 0.1당량)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 8시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-시클로프로폭시-1,5-나프티리딘(20.0 mg, 수율 24%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{12}H_{10}BrClN_2O$, 313.58; 확인된 m/z , 314.2 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 1.04 - 0.99 (m, 2H), 0.96 - 0.91 (m, 2H).

[1356] 중간체 91: 6-클로로-8-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄 설포네이트



[1357]

[1358] 단계 A: 5-(((6-클로로-4-메틸피리딘-3-일)아미노)메틸렌)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온

[1359] 6-클로로-4-메틸피리딘-3-아민(12.5 g, 87.7 mmol, 1.0당량) 및 2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(12.6 g, 87.7 mmol, 1.0당량)의 혼합물을 100℃로 가열하고, 물질들이 용융될 때까지 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, CH(OMe)₃(125 mL)을 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고 고형분을 침전시켰다. 여과 후, 케이크를 MTBE(100 mL)로 세척하고 건조시켜 5-(((6-클로로-4-메틸피리딘-3-일)아미노)메틸렌)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(20.0 g, 수율 77%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{13}H_{13}ClN_2O_4$, 296.06; 확인된 m/z , 297.1 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.69 (s, 6H).

[1360] 단계 B: 6-클로로-8-메틸-1,5-나프티리딘-4-올

[1361] 용매 디페닐에테르(230 mL)를 220℃로 가열하고, 5-(((6-클로로-4-메틸피리딘-3-일)아미노)메틸렌)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(5.00 g, 16.9 mmol, 1.0당량)을 디페닐에테르에 첨가하였다. 혼합물을 220℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 고형분을 침전시켰다. 여과 후, 필터 케이크를 MTBE(100 mL)로 세척하고 건조시켜 생성물 6-클로로-8-메틸-1,5-나프티리딘-4-올(1.50 g, 수율 46%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_9H_7ClN_2O$, 194.02; 확인된 m/z , 195.1 $[M+H]^+$.

[1362] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.46 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 2.55 (s, 3H).

[1363] 단계 C: 6-클로로-8-메틸-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트

[1364] DCM(10.0 mL) 중 6-클로로-8-메틸-1,5-나프티리딘-4-올(1.00 g, 5.14 mmol, 1.0당량) 및 TEA(1.04 g, 1.43 mL, 10.3 mmol, 2.0당량)의 용액에 Tf₂O(2.17 g, 1.29 mL, 7.71 mmol, 1.5당량)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석하고, 염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 5/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-8-메틸-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(1.30 g, 수율 78%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{10}H_6ClF_3N_2O_3S$, 325.97; 확인된 m/z , 327.2 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 5.0 Hz,

1H), 7.98 (s, 1H), 2.80 (s, 3H).

[1365] 단계 D: (브로모메틸)-6-클로로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트

[1366] CCl₄(20.0 mL) 중 6-클로로-8-메틸-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(870 mg, 2.66 mmol, 1.0당량) 및 NBS(521 mg, 2.93 mmol, 1.1당량)의 용액에 과산화 벤조일(96.8 mg, 399 μmol, 0.15당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 대기 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 EA(50 mL)로 희석하고, 포화 수성 Na₂SO₃ 용액(50 mL x 2)과 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 8-(브로모메틸)-6-클로로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(400 mg, 수율 37%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₀H₅BrClF₃N₂O₃S, 403.88; 확인된 m/z, 405.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H).

[1367] 단계 E: 6-클로로-8-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트

[1368] DCM(10.0 mL) 중 8-(브로모메틸)-6-클로로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(1.10 g, 2.71 mmol, 1.0당량) 및 DIPEA(1.05 g, 8.14 mmol, 3.0당량)의 용액에 피롤리딘(174 mg, 2.44 mmol, 0.9당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-8-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(800 mg, 수율 75%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₄H₁₃ClF₃N₃O₃S, 395.03; 확인된 m/z, 396.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.67 (s, 4H), 1.80 (s, 4H).

[1369] 중간체 92: 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르보알데히드



[1370]

[1371] 단계 A: 에틸 6-클로로-3-요오드-1H-피라졸로 [3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트

[1372] DMF(80.0 mL) 중 에틸 6-클로로-1H-피라졸로 [3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(5.00 g, 22.6 mmol, 1.0당량)의 용액에 K₂CO₃(3.12 g, 22.6 mmol, 1.0당량)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 디요오드(14.3 g, 56.5 mmol, 2.5당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액(60 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(150 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 Na₂S₂O₃ 용액(100 mL x 3)과 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1 v/v)로 정제하여 에틸 6-클로로-3-요오드-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(4.40 g, 수율 55%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₉H₇ClIN₃O₂, 350.93; 확인된 m/z, 352.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1373] 단계 B: 에틸 6-클로로-3-요오드-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트

[1374] DMA(15.0 mL) 중 에틸 6-클로로-3-요오드-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(1.00 g, 2.84 mmol, 1.0당량)의 용액에 K₂CO₃(1.18 g, 8.53 mmol, 3.0당량) 및 3-요오드옥세탄(785 mg, 4.27 mmol, 1.5당량)을 25℃에서 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고,

여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EA, 0% 내지 20% v/v)로 정제하여 에틸 6-클로로-3-요오드-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(540 mg, 47% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{12}H_{11}ClIN_3O_3$, 406.95; 확인된 m/z , 408.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 (s, 1H), 6.12 - 6.05 (m, 1H), 5.03 - 4.99 (m, 4H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1375] 단계 C: 에틸 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트

[1376] DMF(30.0 mL) 중 에틸 6-클로로-3-요오드-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(1.25 g, 3.07 mmol, 1.0당량)의 용액에 에틸 메틸 디플루오로(플루오로-설포닐)아세테이트(1.77 g, 9.20 mmol, 3.0당량) 및 CuI(1.75 g, 9.20 mmol, 3.0당량)를 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 EA(100 mL)로 희석하였다. 유기층을 염수(50 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EA, 0% 내지 20% v/v)로 정제하여 에틸 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(900 mg, 수율 84%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{13}H_{11}ClF_3N_3O_3$, 349.04; 확인된 m/z , 350.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (s, 1H), 6.25 - 6.17 (m, 1H), 5.06 - 5.02 (m, 4H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

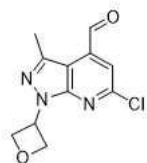
[1377] 단계 D: (6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)메탄올

[1378] THF(10.0 mL) 중 에틸 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(400 mg, 1.14 mmol, 1.0당량)의 용액에 $LiAlH_4$ (52.1 mg, 1.37 mmol, 1.2당량)를 N_2 하에 0°C에서 10분 동안 첨가하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액(5 mL)으로 쿼칭시키고, 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 (6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)메탄올(200 mg, 57% 수율)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{11}H_9ClF_3N_3O_2$, 307.1; 확인된 m/z , 308.1 $[M+H]^+$.

[1379] 단계 E: 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르브알데히드

[1380] DMSO(10.0 mL) 중 (6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)메탄올(300 mg, 975 μ mol, 1.0당량)의 용액에 IBX(546 mg, 1.95 mmol, 2.0당량)를 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ 용액(5 mL)으로 쿼칭시키고, 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 100% v/v)로 정제하여 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르브알데히드(40.0 mg, 수율 12%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{11}H_7ClF_3N_3O_2$, 305.1; 확인된 m/z , 306.1 $[M+H]^+$.

[1381] 중간체 93: 6-클로로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르브알데히드



[1382]

[1383] 단계 A: 에틸 6-하이드록시-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트

[1384] H_2O (6.0 mL) 중 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(4.0 g, 41.2 mmol, 1.0당량)의 용액에 나트륨 (Z)-1,4-디에톡시-1,4-디옥소부트-2-엔-2-올레이트(8.66 g, 41.2 mmol, 1.0당량) 및 AcOH(2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 85°C에서

16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 건조시켜 에틸 6-하이드록시-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(2.30 g, 25% 수율)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{10}H_{11}N_3O_3$, 221.08; 확인된 m/z , 222.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.06 (s, 1H), 11.95 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1385] 단계 B: 에틸 6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트

[1386] 톨루엔(120 mL) 중 에틸 6-하이드록시-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(11.5 g, 52.0 mmol, 1.0당량)의 용액에 DBU(15.8 g, 104 mmol, 2.0당량)를 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 삼염화 포스포릴(12.0 g, 78.0 mmol, 1.5당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(150 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(300 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE:아세트산 에틸 = 1:1)로 정제하여 에틸 6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(3.0 g, 수율 24%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{10}H_{10}ClN_3O_2$, 239.05; 확인된 m/z , 240.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.46 (s, 1H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1387] 단계 C: 메틸 6-클로로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트

[1388] DMF(15.0 mL) 중 에틸 6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(500 mg, 2.09 mmol, 1.0당량)의 용액에 Cs_2CO_3 (1.36 g, 4.18 mmol, 2.0당량)을 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 3-요오드옥세탄(576 mg, 3.13 mmol, 1.5당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 10시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, MeI(318 mg, 140 μ L, 2.24 mmol, 2.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL) 속에 붓고 EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(PE/EA = 5/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복시산(200.0 mg, 수율 40%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{12}H_{12}ClN_3O_3$, 281.06; 확인된 m/z , 282.06 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 (s, 1H), 6.06 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 5.08 - 4.92 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

[1389] 단계 D: (6-클로로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)메탄올

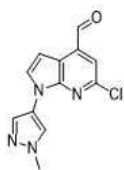
[1390] THF(30.0 mL) 중 메틸 6-클로로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(580 mg, 2.06 mmol, 1.0당량)의 용액에 $LiAlH_4$ (156 mg, 4.12 mmol, 2.0당량)를 0°C에서 나누어 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ 로 퀀칭시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 (6-클로로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)메탄올(520.2 mg, 수율 100%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{11}H_{12}ClN_3O_2$, 253.06; 확인된 m/z , 254.06 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22 (s, 1H), 5.98 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 5.71 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.06 - 4.93 (m, 6H), 2.63 (s, 3H).

[1391] 단계 E: 6-클로로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르브알데히드

[1392] DMSO(10.0 mL) 중 (6-클로로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)메탄올(150 mg, 591 μ mol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 IBX(248 mg, 887 μ mol, 1.5당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 Na_2SO_3 용액(30 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르브알데히드(110 mg, 수율 74%)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{11}H_{10}ClN_3O_2$, 251.05; 확인된 m/z , 252.0 $[M+H]^+$.

[1393] 중간체 94: 6-클로로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드



[1394]

[1395] 단계 A: 메틸 6-클로로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[1396] 1,2-디클로로에탄(50.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b] 피리딘-4-카르복실레이트(500 mg, 2.37 mmol, 1.0당량), (1-메틸-1H-피라졸-4-일) 보론산(897 mg, 7.12 mmol, 3.0당량), 탄산나트륨(1.26 g, 11.9 mmol, 5.0 당량)의 현탁액에 $Cu(OAc)_2$ (862 mg, 4.75 mmol, 2.0당량) 및 2,2'-바이피리딘(742 mg, 4.75 mmol, 2.0당량)을 첨가하고, 혼합물을 O_2 (1 atm) 하에 90°C에서 24시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 아세트산에틸(100 mL)로 희석하였다. 유기층을 포화 염화암모늄 수용액(50 mL), 물(50 mL), 및 포화 염수(50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 3/1 v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(40.0 mg, 수율 6%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{13}H_{11}ClN_4O_2$, 290.06; 확인된 m/z , 291.1 $[M+H]^+$.

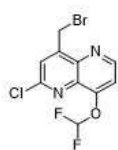
[1397] 단계 B: (6-클로로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b] 피리딘-4-일) 메탄올

[1398] THF(10.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b] 피리딘-4-카르복실레이트(124 mg, 427 μ mol, 1.0당량)의 용액에 수소화 알루미늄 리튬(32.4 mg, 853 μ mol, 2.0 당량)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ 로 퀀칭시키고 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 물(10 mL)로 희석하고, 아세트산 에틸(10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (6-클로로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(85.0 mg, 수율 76%)을 황색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{12}H_{11}ClN_4O$, 262.06; 확인된 m/z , 263.2 $[M+H]^+$.

[1399] 단계 C: 6-클로로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b] 피리딘-4-카르브알데히드

[1400] DMSO(8.00 mL) 중 (6-클로로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(85.0 mg, 324 μ mol, 1.0당량)의 용액에 IBX(순도 45% W.t)(227 mg, 809 μ mol, 2.5당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ 용액(30 mL x 2), 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(30 mL x 2), 및 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(PE/EA = 1/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(58.0 mg, 수율 69%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{12}H_9ClN_4O$, 260.05; 확인된 m/z , 261.1 $[M+H]^+$.

[1401] 중간체 95: 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-(디플루오로메톡시)-1,5-나프티리딘



[1402]

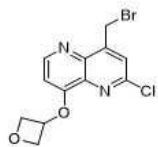
[1403] 단계 A: 2-클로로-8-(디플루오로메톡시)-4-메틸-1,5-나프티리딘

[1404] DMF(3.00 mL) 중 6-클로로-8-메틸-1,5-나프티리딘-4-올(100 mg, 514 μmol , 1.0당량)의 용액에 K_2CO_3 (178 mg, 1.28 mmol, 2.5당량) 및 나트륨 2-클로로-2,2-디플루오로아세테이트(118 mg, 771 μmol , 1.5당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액(8 mL)으로 퀀칭시키고 EA(5 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(5 mL x 4)로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(PE/EA = 1/1 v/v)로 정제하여 2-클로로-8-(디플루오로메톡시)-4-메틸-1,5-나프티리딘(84.0 mg, 수율 66%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}$, 244.63; 확인된 m/z , 245.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.50 (dd, J = 72.6, 1H), 7.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 0.8 Hz, 3H).

[1405] 단계 B: 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-(디플루오로메톡시)-1,5-나프티리딘

[1406] CCl_4 (7.00 mL) 중 2-클로로-8-(디플루오로메톡시)-4-메틸-1,5-나프티리딘(68.0 mg, 278 μmol , 1.0당량)의 용액에 NBS(54.4 mg, 306 μmol , 1.1당량) 및 과산화 벤조일(6.73 mg, 27.8 μmol , 0.1당량)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 8시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(PE/EA = 4/1 v/v)로 정제하여 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-(디플루오로메톡시)-1,5-나프티리딘(66.0 mg, 수율 73%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrClF}_2\text{N}_2\text{O}$, 323.52; 확인된 m/z , 324.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1407] 중간체 96: 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-(옥세탄-3-일옥시)-1,5-나프티리딘



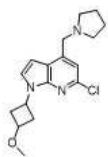
[1408] 단계 A: 2-클로로-4-메틸-8-(옥세탄-3-일옥시)-1,5-나프티리딘

[1410] DMF(10.0 mL) 중 6-클로로-8-메틸-1,5-나프티리딘-4-올(500 mg, 2.57 mmol, 1.0당량)의 용액에 3-요오도옥세탄(1.42 g, 7.71 mmol, 3.0당량) 및 Cs_2CO_3 (2.51 g, 7.71 mmol, 3.0당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EA(100 mL)로 희석하고, 물(30 mL x 4)과 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 2-클로로-4-메틸-8-(옥세탄-3-일옥시)-1,5-나프티리딘(330 mg, 수율 51%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClIN}_2\text{O}_2$, 250.05; 확인된 m/z , 251.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.65 - 5.47 (m, 1H), 5.05 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.72 - 4.69 (m, 2H), 2.72 (s, 3H).

[1411] 단계 B: 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-(옥세탄-3-일옥시)-1,5-나프티리딘

[1412] CCl_4 (20.00 mL) 중 2-클로로-4-메틸-8-(옥세탄-3-일옥시)-1,5-나프티리딘(300 mg, 1.20 mmol, 1.0당량) 및 NBS(234 mg, 1.32 mmol, 1.1당량)의 용액에 AIBN(19.7 mg, 120 μmol , 0.1당량)을 N_2 대기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 대기 하에 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 분취-TLC(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-(옥세탄-3-일옥시)-1,5-나프티리딘(40.0 mg, 수율 10%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrClIN}_2\text{O}_2$, 327.96; 확인된 m/z , 329.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

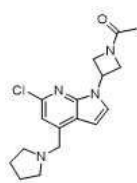
[1413] 중간체 97: 6-클로로-1-(3-메톡시시클로부틸)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[1414]

[1415] DMF(3.00 mL) 중 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(50.0 mg, 212 μmol , 1.0당량)의 용액에 Cs_2CO_3 (207 mg, 636 μmol , 3.0당량) 및 3-메톡시시클로부틸 메탄설포네이트(115 mg, 636 μmol , 3.0당량)를 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(15 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-1-(3-메톡시시클로부틸)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(30.0 mg, 44% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$, 319.15; 확인된 m/z, 320.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1416] 중간체 98: 1-(3-(6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-일)에탄-1-온



[1417]

[1418] 단계 A: 삼차-부틸 3-(6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트

[1419] DMF(10 mL) 중 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(400 mg, 1.7 mmol, 1.0당량)의 용액에 Cs_2CO_3 (1.7 g, 5.1 mmol, 3.0당량) 및 삼차-부틸 3-브로모아제티딘-1-카르복실레이트(481 mg, 2.0 mmol, 1.2당량)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 H_2O (20 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 삼차-부틸 3-(6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트(500 mg, 수율 75%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량, 390.2; 확인된 m/z, 391.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1420] 단계 B: 1-(아제티딘-3-일)-6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

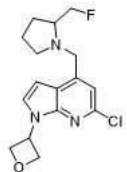
[1421] DCM(6.0 mL) 중 삼차-부틸 3-(6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트(200 mg, 512 μmol , 1.0당량)의 용액에 TFA(2.0 mL)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 1-(아제티딘-3-일)-6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(130 mg, 87% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_4$ 에 대해 계산된 질량, 290.1; 확인된 m/z, 291.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1422] 단계 C: 1-(3-(6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-일)에탄-1-온

[1423] DCM(5.0 mL) 중 1-(아제티딘-3-일)-6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(100 mg, 344 μmol , 1.0당량)의 용액에 TEA(52 mg, 516 μmol , 1.5당량) 및 AcOH(53 mg, 516 μmol , 1.0당량)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 퀀칭시키고 DCM(5 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 1-(3-(6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-일)에탄-1-온(20 mg, 수율 18%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS

(ESI): $C_{17}H_{21}ClN_4O$ 에 대해 계산된 질량, 332.1; 확인된 m/z , 333.1 $[M+H]^+$.

[1424] **중간체 99: 6-클로로-4-((2-(플루오로메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘**



[1425]

[1426] **단계 A: (1-((6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메틸)피롤리딘-2-일)메탄올**

[1427]

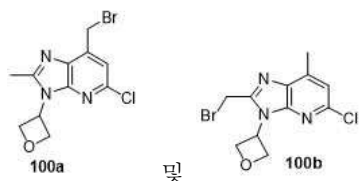
DCM(4.00 mL) 중 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(200 mg, 845 μ mol, 1.0 당량) 및 피롤리딘-2-일메탄올(103 mg, 1.01 mmol, 1.2당량)의 용액에 AcOH(0.1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(448 mg, 2.11 mmol, 2.5당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(6 mL) 속에 붓고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 (1-((6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메틸)피롤리딘-2-일)메탄올(130 mg, 수율 43%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{16}H_{20}ClN_3O_2$, 321.1; 확인된 m/z , 322.2 $[M+H]^+$.

[1428] **단계 B: 6-클로로-4-((2-(플루오로메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘**

[1429]

DCM(3.00 mL) 중 (1-((6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메틸)피롤리딘-2-일)메탄올(50.0 mg, 155 μ mol, 1.0당량)의 용액에 DAST(50.1 mg, 41.1 μ L, 311 μ mol, 2.0당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL) 속에 붓고 DCM(15 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(EA/PE= 2/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-4-((2-(플루오로메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(10.0 mg, 수율 18%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{16}H_{19}ClFN_3O$, 323.1; 확인된 m/z , 324.1 $[M+H]^+$.

[1430] **중간체 100: 7-(브로모메틸)-5-클로로-2-메틸-3-(옥세탄-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(100a) 및 2-(브로모메틸)-5-클로로-7-메틸-3-(옥세탄-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(100b)**



[1431]

[1432] **단계 A: 6-클로로-4-메틸-3-니트로-N-(옥세탄-3-일)피리딘-2-아민**

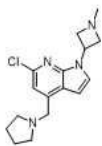
[1433]

THF(8 mL) 중 2,6-디클로로-4-메틸-3-니트로피리딘(500 mg, 2.42 mmol, 1.0당량)의 용액에 디이소프로필에틸아민(1.56 g, 2.09 mL, 12.1 mmol, 5.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 그런 다음, THF(2 mL) 중 옥세탄-3-아민(177 mg, 2.42 mmol, 1.0당량)의 용액을 $-40^{\circ}C$ 에서 상기 혼합물에 적가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(40 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(40 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-4-메틸-3-니트로-N-(옥세탄-3-일)피리딘-2-아민(180 mg, 수율 31%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_9H_{10}ClN_3O_3$, 243.04; 확인된 m/z , 244.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.99 - 4.95 (m, 1H), 4.80 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

- [1434] 단계 B: 6-클로로-4-메틸-N2-(옥세탄-3-일) 피리딘-2,3-디아민
- [1435] THF(30.0 mL), EtOH(30.0 mL), 및 물(15.0 mL) 중 6-클로로-4-메틸-3-니트로-N-(옥세탄-3-일)피리딘-2-아민 (1.56 g, 6.40 mmol, 1.0당량) 및 염화암모늄(1.71 g, 32.0 mmol, 5.0당량)의 용액에 철(1.79 g, 32.0 mmol, 5.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 케이크를 EA(100 mL x 3)로 세척하였다. 합쳐진 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EA(60 mL)로 희석하였다. 유기층을 물(100 mL)과 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 6-클로로-4-메틸-N2-(옥세탄-3-일)피리딘-2,3-디아민(1.20 g, 수율 88%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₉H₁₂ClN₃O, 213.07; 확인된 m/z, 214.1 [M+H]⁺.
- [1436] 단계 C: N-(6-클로로-4-메틸-2-(옥세탄-3-일아미노)피리딘-3-일)아세트아미드
- [1437] DMF(20.0 mL) 중 6-클로로-4-메틸-N2-(옥세탄-3-일)피리딘-2,3-디아민(1.10 g, 5.15 mmol, 1.0당량)의 용액에 트리에틸아민(1.56 g, 2.15 mL, 15.4 mmol, 3.0당량) 및 Ac₂O(1.58 g, 1.46 mL, 15.4 mmol, 3.0당량)를 N₂ 하에 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 H₂O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EA, 0% 내지 20% v/v)로 정제하여 N-(6-클로로-4-메틸-2-(옥세탄-3-일아미노)피리딘-3-일) 아세트아미드(0.77 g, 수율 58%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₁H₁₄ClN₃O₂, 255.08; 확인된 m/z, 256.3 [M+H]⁺.
- [1438] 단계 D: 5-클로로-2,7-디메틸-3-(옥세탄-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
- [1439] EtOH(50.0 mL) 중 N-(6-클로로-4-메틸-2-(옥세탄-3-일아미노) 피리딘-3-일) 아세트아미드(1.45 g, 5.67 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaOH(2.27 g, 56.7 mmol, 10.0당량)를 N₂ 하에 25℃에서 첨가하고, 혼합물을 75℃에서 5시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 H₂O(40 mL)로 희석하고 EA(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(40 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 MeOH, 0% 내지 5% v/v)로 정제하여 5-클로로-2,7-디메틸-3-(옥세탄-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(1.20 g, 수율 89%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₁H₁₂ClN₃O, 237.07; 확인된 m/z, 238.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.18 (s, 1H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 5.34 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.93 - 4.87 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).
- [1440] 단계 E: 7-(브로모메틸)-5-클로로-2-메틸-3-(옥세탄-3-일)-3H-이미다조[4,5-b] 피리딘 (100a) 및 2-(브로모메틸)-5-클로로-7-메틸-3-(옥세탄-3-일)-3H-이미다조[4,5-b] 피리딘 (100b)
- [1441] CCl₄(10.0 mL) 중 5-클로로-2,7-디메틸-3-(옥세탄-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(100 mg, 421 μmol, 1.0 당량) 및 N-브로모숙신이미드(112 mg, 631 μmol, 1.5 당량)의 현탁액에 과산화 벤조일(15.3 mg, 63.1 μmol, 0.15 당량)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액(30 mL x 2)과 염수(30 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 20/1 v/v)로 정제하여 7-(브로모메틸)-5-클로로-2-메틸-3-(옥세탄-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(100a)(4.00 mg, 수율 3%)을 황색 고형분으로서 수득하고, 2-(브로모메틸)-5-클로로-7-메틸-3-(옥세탄-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (100b)(30.0 mg, 수율 22%)을 황색 고형분으로서 수득하였다.
- [1442] 7-(브로모메틸)-5-클로로-2-메틸-3-(옥세탄-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (100a): LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₁H₁₁BrClN₃O, 314.98; 확인된 m/z, 315.99 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (s, 1H), 5.81 - 5.73 (m, 1H), 5.35 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.92 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).
- [1443] 2-(브로모메틸)-5-클로로-7-메틸-3-(옥세탄-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (100b): LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₁H₁₁BrClN₃O, 314.98; 확인된 m/z, 315.99 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.32 (s,

1H), 5.95 - 5.87 (m, 1H), 5.50 - 5.43 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.92 - 4.88 (m, 2H), 2.56 (s, 3H).

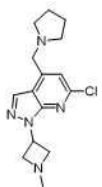
[1444] **중간체 101: 6-클로로-1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘**



[1445]

[1446] DCM(5.0 mL) 중 1-(아제티딘-3-일)-6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(100 mg, 344 μ mol, 1.0당량)의 용액에 포름알데히드(물 중 33% wt)(271 μ L, 3.4 mmol, 10.0당량)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. NaBH(OAc)₃(109 mg, 516 μ mol, 1.5당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 5/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(80 mg, 수율 76%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₆H₂₁ClN₄에 대해 계산된 질량, 304.2; 확인된 m/z, 305.2 [M+H]⁺.

[1447] **중간체 102: 6-클로로-1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘**



[1448]

[1449] *단계 A: 삼차-부틸 3-(6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-2-일)아제티딘-1-카르복실레이트*

[1450] DMF(3.00 mL) 중 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(120 mg, 507 μ mol, 1.0당량) 및 삼차-부틸 3-브로모아제티딘-1-카르복실레이트(180 mg, 760 μ mol, 1.5당량)의 용액에 탄산칼륨(210 mg, 1.52 mmol, 3.0당량)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 잔류물을 물(10 mL) 속에 붓고 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL x 4)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(PE/EA = 1/1 v/v)로 정제하여 삼차-부틸 3-(6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트(70.0 mg, 수율 32%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₉H₂₆ClN₅O₂, 391.90; 확인된 m/z, 392.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.72 - 5.68 (m, 1H), 4.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.51 (s, 4H), 1.74 (s, 4H), 1.42 (s, 9H).

[1451] *단계 B: 1-(아제티딘-3-일)-6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘*

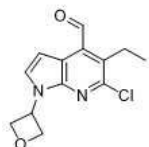
[1452] 1,4-디옥산(2.00 mL) 중 삼차-부틸 3-(6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트(70.0 mg, 179 μ mol, 1.0당량)의 용액에 염화수소(디옥산 중 4 M)(0.4 mL, 1.6 mmol, 9.0 당량)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(30 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액(30 mL x 3)과 염수(30 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 1-(아제티딘-3-일)-6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(40.0 mg, 수율 69%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₄H₁₈ClN₅, 291.13; 확인된 m/z, 292.2 [M+H]⁺.

[1453] *단계 C: 6-클로로-1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘*

[1454] MeOH (2.00 mL) 중 1-(아제티딘-3-일)-6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(40.0 mg, 137 μ mol, 1.0당량) 및 포름알데히드(H₂O 중 30% W.t)(6.18 mg, 5.67 μ L, 206 μ mol, 1.5당량)의 용액에 AcOH(0.1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드

드라이드(72.6 mg, 50.8 μ L, 343 μ mol, 2.5당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(6 mL) 속에 붓고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 8/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(30.0 mg, 수율 64%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{15}H_{20}ClN_5$, 305.14; 확인된 m/z, 306.1 $[M+H]^+$.

[1455] **중간체 103: 6-클로로-5-에틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드**



[1456]

[1457] **단계 A: 메틸 2-아미노-5-브로모-3-요오드이소니코티네이트**

[1458] ACN(100.0 mL) 및 TFA(10.0 mL) 중 메틸 2-아미노-5-브로모이소니코티네이트(5.0 g, 21.6 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 NIS(7.30 g, 32.5 mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 대기 하에 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 H_2O (100 mL)로 희석하고 EtOAc(100 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ 용액(100 mL x 3)과 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1 v/v)로 정제하여 메틸 2-아미노-5-브로모-3-요오드이소니코티네이트(7.0 g, 90% 수율)를 연황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_7H_6BrIN_2O_2$, 355.87; 확인된 m/z, 356.9 $[M+H]^+$.

[1459] **단계 B: 메틸 5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트**

[1460] ACN(100 mL) 및 H_2O (10.0 mL) 중 메틸 2-아미노-5-브로모-3-요오드이소니코티네이트(7.0 g, 19.6 mmol, 1.0당량) 및 (E)-2-(2-에톡시비닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(7.77 g, 39.2 mmol, 2.0당량)의 교반 용액에 2-디시클로헥실포스포노-2,6-디메톡시-1,1-바이페닐(805 mg, 1.96 mmol, 0.1당량), $Pd(OAc)_2$ (220 mg, 981 μ mol, 0.05당량), 및 제삼인산칼륨(8.33 g, 39.2 mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 대기 하에 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 H_2O (150 mL)로 희석하고 EtOAc(200 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1 v/v)로 정제하여 메틸 (E)-2-아미노-5-브로모-3-(2-에톡시비닐)이소니코티네이트(5.00 g, 16.6 mmol, 84.7%)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[1461] AcOH(60.0 mL) 중 메틸 (E)-2-아미노-5-브로모-3-(2-에톡시비닐)이소니코티네이트(5.0 g, 16.6 mmol, 1.0당량)의 용액을 N_2 하에 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 얼음물(30 mL)로 쿨링시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 pH 7~8로 조정하고, EtOAc(150 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1 v/v)로 정제하여 메틸 5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(2.60 g, 수율 61%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_9H_7BrN_2O_2$, 253.97; 확인된 m/z, 255.0 $[M+H]^+$.

[1462] **단계 C: 메틸 5-비닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트**

[1463] 1,4-디옥산(30.0 mL) 및 H_2O (3.0 mL) 중 5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(2.50 g, 9.80 mmol, 1.0당량) 및 칼륨 비닐트리플루오로보레이트(1.97 g, 14.7 mmol, 1.5당량)의 교반 용액에 Na_2CO_3 (3.12 g, 29.4 mmol, 3.0당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (1.13 g, 980 μ mol, 0.1당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 95°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하

였다. 합쳐진 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1 v/v)로 정제하여 메틸 5-비닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(950 mg, 48% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$, 202.07; 확인된 m/z, 203.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1464] 단계 D: 메틸 5-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[1465] MeOH(20.0 mL) 중 메틸 5-비닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(900 mg, 4.45 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 10% Pd/C(900 mg, 8.46 mmol, 1.9당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2 (1 atm) 하에 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 농축시켜 메틸 5-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(850 mg, 94% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$, 204.09; 확인된 m/z, 205.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.85 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.90 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1466] 단계 E: 메틸 6-클로로-5-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[1467] EA(25.0 mL) 중 메틸 5-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(850 mg, 4.16 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 m-CPBA(1.08 g, 6.24 mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 여과 후, 필터 케이크를 EA로 세척하고 건조시켜 5-에틸-4-(메톡시카르보닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 7-옥사이드(350 mg, 1.59 mmol, 38% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다.

[1468] DMF(10.0 mL) 중 5-에틸-4-(메톡시카르보닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 7-옥사이드(350 mg, 1.59 mmol, 1.0당량)의 용액을 질소 대기 하에 50°C에서 10분 동안 교반하였다. MsCl (455 mg, 310 μL , 3.97 mmol, 2.5당량)을 상기 혼합물에 적가하고, 생성된 반응 혼합물을 질소 대기 하에 80°C에서 30분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EA(40 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 용액(30 mL)으로 pH 7~8로 조정하고, EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1 v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-5-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(250 mg, 66% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 238.05; 확인된 m/z, 239.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1469] 단계 F: 메틸 6-클로로-5-에틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[1470] DMF(8.0 mL) 중 메틸 6-클로로-5-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(220 mg, 922 μmol , 1.0당량) 및 3-요오드옥세탄(254 mg, 1.38 mmol, 1.5당량)의 교반 혼합물에 Cs_2CO_3 (901 mg, 2.77 mmol, 3.0당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 H_2O (50 mL)로 희석하고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 메틸 6-클로로-5-에틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(250 mg, 92% 수율)를 연황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$, 294.08; 확인된 m/z, 295.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1471] 단계 G: (6-클로로-5-에틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올

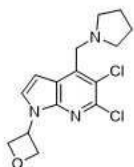
[1472] THF(10.0 mL) 중 메틸 6-클로로-5-에틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(250 mg, 848 μmol , 1.0당량)의 교반 혼합물에 LiAlH_4 (48.3 mg, 1.27 mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 황산나트륨 10수화물로 킨칭시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 (6-클로로-5-에틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(200 mg, 88% 수율)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 266.08; 확인된 m/z, 267.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1473] 단계 H: 6-클로로-5-에틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드

[1474] DMSO(8.0 mL) 중 (6-클로로-5-에틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(200 mg, 750 μmol ,

1.0당량)의 교반 혼합물에 IBX(315 mg, 1.12 mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 Na_2SO_3 용액(40 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-5-에틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(110 mg, 수율 55%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 264.07; 확인된 m/z, 265.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

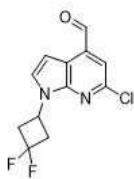
[1475] **중간체 104: 5,6-디클로로-1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘**



[1476]

[1477] DMF(2.00 mL) 중 5,6-디클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(70.0 mg, 259 μmol , 1.0당량)의 용액에 Cs_2CO_3 (253 mg, 777 μmol , 3.0당량) 및 3-요오도옥세탄(119 mg, 648 μmol , 2.5당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물(10.0 mL)로 퀀칭시키고 DCM(6.0 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(15 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 5,6-디클로로-1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(45.0 mg, 수율 53%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$, 326.22; 확인된 m/z, 326.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1478] **중간체 105: 6-클로로-1-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드**



[1479]

[1480] **단계 A: 메틸 6-클로로-1-(5,8-디옥사스피로[3.4]옥탄-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트**

[1481] DMF(25.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(2.0 g, 9.5 mmol, 1.0당량)의 용액에 Cs_2CO_3 (9.3 g, 28.5 mmol, 3.0당량) 및 2-브로모-5,8-디옥사스피로[3.4]옥탄(1.8 g, 9.5 mmol, 1.0당량)을 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 H_2O (100 mL)로 퀀칭시키고 EA(100 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(100 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-1-(5,8-디옥사스피로[3.4]옥탄-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(1.0 g, 33% 수율)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$, 322.1; 확인된 m/z, 323.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1482] **단계 B: 메틸 6-클로로-1-(3-옥소시클로부틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트**

[1483] THF(5 mL) 중 메틸 6-클로로-1-(5,8-디옥사스피로[3.4]옥탄-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(1.0 g, 3.1 mmol, 1.0당량)의 용액에 HCl 수용액(2 M)(10 mL)을 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 메틸 6-클로로-1-(3-옥소시클로부틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(640 mg, 74% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$, 278.1; 확인된 m/z, 279.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.19 (s,

1H), 7.62 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.60 - 5.52 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.76 - 3.60 (m, 4H).

[1484] 단계 C: 메틸 6-클로로-1-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[1485] DCM(20.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1-(3-옥소시클로부틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(235 mg, 843 μ mol, 1.0당량)의 용액에 DAST(816 mg, 653 μ L, 5.06 mmol, 6.0당량)를 질소 하에 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액(10 mL)으로 퀀칭시키고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-1-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(65.0 mg, 수율 25%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$, 300.05; 확인된 m/z, 301.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

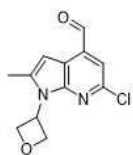
[1486] 단계 D: (6-클로로-1-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올

[1487] THF(10.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1H-피롤로[2,3-b] 피리딘-4-카르복실레이트(144 mg, 479 μ mol, 1.0당량)의 용액에 수소화 알루미늄 리튬(THF 중 2.5 M)(383 μ L, 958 μ mol, 2.0당량)을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 로 퀀칭시키고, 30분 동안 교반하고 여과하였다. 여액을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(15 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물(15 mL)과 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 (6-클로로-1-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1H-피롤로[2,3-b] 피리딘-4-일)메탄올(120 mg, 92% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}$, 272.05; 확인된 m/z, 273.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1488] 단계 E: 6-클로로-1-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1H-피롤로[2,3-b] 피리딘-4-카르브알데히드

[1489] DMSO(8.00 mL) 중 (6-클로로-1-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(120 mg, 440 μ mol, 1.0당량)의 용액에 IBX(순도 45% W.t)(308 mg, 1.10 mmol, 2.5당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액(20 mL x 2), 포화 수성 NaHCO_3 용액(20 mL), 및 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(EA/PE = 1/5 v/v)로 정제하여 6-클로로-1-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(50.0 mg, 수율 42%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}$, 270.04; 확인된 m/z, 271.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.30 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.25 - 5.20 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 4H).

[1490] 중간체 106: 6-클로로-2-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드



[1491]

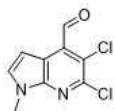
[1492] 단계 A: 4-브로모-2-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 7-옥사이드

[1493] 삼차-부틸 메틸 에테르(50.0 mL) 중 4-브로모-2-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(4.00 g, 19.0 mmol, 1.0당량)의 용액에 m-CPBA(4.74 g, 27.5 mmol, 1.45당량)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액(30 mL)으로 퀀칭시키고 여과하였다. 필터 케이크를 물(20 mL)과 EA(20 mL x 3)로 세척하고, 건조시켜 4-브로모-2-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 7-옥사이드(2.70 g, 90% 수율)를 회색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}$, 227.06; 확인된 m/z, 227.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1494] 단계 B: 4-브로모-6-클로로-2-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

- [1495] 톨루엔(100 mL) 중 4-브로모-2-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 7-옥사이드(2.70 g, 11.9 mmol, 1.0당량)의 용액에 POCl_3 (50.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 24시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EA(80 mL)로 희석하고, 수성 NaHCO_3 용액(80 mL)과 염수(80 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 4-브로모-6-클로로-2-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(2.30 g, 79% 수율)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrClN}_2$, 245.5; 확인된 m/z , 245.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [1496] 단계 C: 4-브로모-6-클로로-2-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘
- [1497] DMF(35.00 mL) 중 4-브로모-6-클로로-2-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(2.30 g, 9.37 mmol, 1.0당량)의 용액에 Cs_2CO_3 (9.16 g, 28.1 mmol, 3.0당량) 및 3-요오드옥세탄(5.17 g, 28.1 mmol, 3.0당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액(100 mL)으로 퀀칭시키고 EA(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(40 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 15% v/v)로 정제하여 4-브로모-6-클로로-2-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(850 mg, 30% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrClN}_2\text{O}$, 301.57; 확인된 m/z , 303.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.49 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.80 - 5.69 (m, 1H), 5.33 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.92 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H).
- [1498] 단계 D: 6-클로로-2-메틸-1-(옥세탄-3-일)-4-비닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘
- [1499] 1,4-디옥산(3.00 mL) 및 물(0.3 mL) 중 4-브로모-6-클로로-2-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(100.0 mg, 331.6 μmol , 1.0당량), 나트륨 비닐 트리플루오로보레이트(48.86 mg, 364.8 μmol , 1.1당량), 및 탄산칼륨(137.5 mg, 994.8 μmol , 3.0당량)의 용액에 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (38.32 mg, 33.16 μmol , 0.1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 95℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(PE/EA = 6/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-2-메틸-1-(옥세탄-3-일)-4-비닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(60.0 mg, 72% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$, 248.71; 확인된 m/z , 249.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [1500] 단계 E: 1-(6-클로로-2-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)에탄-1,2-디올
- [1501] 아세톤(4.00 mL) 및 물(2.00 mL) 중 6-클로로-2-메틸-1-(옥세탄-3-일)-4-비닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(60.0 mg, 241 μmol , 1.0 당량)의 용액에 NMO(56.5 mg, 482 μmol , 2.0 당량) 및 오스뮴산 칼륨(VI) 이수화물(8.89 mg, 24.1 μmol , 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 15℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 EA(5 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 1-(6-클로로-2-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)에탄-1,2-디올(68.0 mg, 수율 99%)을 갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$, 282.72; 확인된 m/z , 283.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [1502] 단계 F: 6-클로로-2-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드
- [1503] THF(4.00 mL) 및 물(2.00 mL) 중 1-(6-클로로-2-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)에탄-1,2-디올(68.0 mg, 241 μmol , 1.0당량)의 용액에 메타과요오드산 나트륨(103 mg, 481 μmol , 2.0당량)을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액(8 mL)으로 퀀칭시키고 EA(5 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(PE/EA = 3/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-2-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(20.0 mg, 33% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 250.68; 확인된 m/z , 251.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1504] 중간체 107: 5,6-디클로로-1-메틸-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드



[1505]

[1506] 단계 A: 4-브로모-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘

[1507] DMF(70.00 mL) 중 4-브로모-5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘(5.00 g, 21.6 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaH(오일에 현탁된 60%)(1.04 g, 25.9 mmol, 1.2당량)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. SEM-Cl(3.96 g, 23.8 mmol, 1.1당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액(100 mL)으로 킁치시키고 EA(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(100 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 9% v/v)로 정제하여 생성물 4-브로모-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘(5.20 g, 수율 66%)을 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₃H₁₈BrClN₂OSi, 361.74; 확인된 m/z, 363.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.8 Hz, 2H), -0.00 (s, 9H).

[1508] 단계 B: 메틸 5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[1509] MeOH(150 mL) 중 4-브로모-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘(5.20 g, 14.4 mmol, 1.0당량)의 용액에 TEA(7.27 g, 71.9 mmol, 5당량) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄(1.58 g, 2.16 mmol, 0.15당량)의 복합체를 첨가하였다. 반응 혼합물을 CO 대기(1 atm) 하에 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 9% v/v)로 정제하여 생성물 메틸 5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(4.50 g, 수율 91%)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₅H₂₁ClN₂O₃Si, 340.88; 확인된 m/z, 341.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), -0.01 (s, 9H).

[1510] 단계 C: 메틸 5-클로로-1-(하이드록시메틸)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[1511] DCM(40.0 mL) 중 메틸 5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(4.50 g, 13.2 mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(4.0 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 메틸 5-클로로-1-(하이드록시메틸)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(3.20 g, 99% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₀H₉ClN₂O₃, 240.64; 확인된 m/z, 241.1 [M+H]⁺.

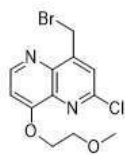
[1512] 단계 D: 메틸 5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[1513] ACN(30.0 mL) 및 MeOH(10.0 mL) 중 메틸 5-클로로-1-(하이드록시메틸)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(3.20 g, 13.3 mmol, 1.0당량)의 용액에 수산화암모늄(10.0 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 미정제 생성물을 실리카 겔(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 25% v/v)을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 메틸 5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(2.00 g, 수율 71%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₉H₇ClN₂O₂, 210.62; 확인된 m/z, 211.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.73 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

[1514] 단계 E: 5-클로로-4-(메톡시카르보닐)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘 7-옥사이드

- [1515] 아세트산 에틸(50.0 mL) 중 메틸 5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(1.00 g, 4.75 mmol, 1.0 당량)의 용액에 m-CPBA(순도 85%)(1.45 g, 7.12 mmol, 1.5당량)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 퀀칭시키고 여과하였다. 필터 케이크를 물과 EA로 세척하고, 건조시켜 생성물 5-클로로-4-(메톡시카르보닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 7-옥사이드(490 mg, 45% 수율)를 회색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₉H₇ClN₂O₃, 226.62; 확인된 m/z, 227.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.98 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).
- [1516] 단계 F: 메틸 5,6-디클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트
- [1517] POCl₃(15.0 mL) 중 5-클로로-4-(메톡시카르보닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 7-옥사이드(490 mg, 2.16 mmol, 1.0 당량)의 용액을 70℃에서 8시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM(50 mL)으로 희석하고, 수성 NaHCO₃ 용액(50 mL)과 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(PE/EA = 4/1 v/v)로 정제하여 메틸 5,6-디클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(60.0 mg, 수율 11%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₉H₆Cl₂N₂O₂, 243.98; 확인된 m/z, 245.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.45 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.06 (s, 3H).
- [1518] 단계 G: 메틸 5,6-디클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트
- [1519] DMF(2.00 mL) 중 메틸 5,6-디클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(60.0 mg, 245 μmol, 1.0당량)의 용액에 NaH(오일에 현탁된 60%)(11.8 mg, 294 μmol, 1.2당량)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. MeI(52.1 mg, 367 μmol, 1.5당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액(8 mL)으로 퀀칭시키고 EA(5 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(PE/EA = 4/1 v/v)로 정제하여 메틸 5,6-디클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(40.0 mg, 수율 63%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₀H₈Cl₂N₂O₂, 258.00; 확인된 m/z, 259.1 [M+H]⁺.
- [1520] 단계 H: (5,6-디클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올
- [1521] THF(4.00 mL) 중 메틸 5,6-디클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(40.0 mg, 154 μmol, 1.0당량)의 용액에 LiAlH₄(17.6 mg, 463 μmol, 3.0당량)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃의 Na₂SO₄·10H₂O(150 mg)로 퀀칭시키고 10분 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 진공에서 농축시켜 미정제 생성물 (5,6-디클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(30.0 mg, 84% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₉H₈Cl₂N₂O, 230.00; 확인된 m/z, 231.1 [M+H]⁺.
- [1522] 단계 I: 5,6-디클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드
- [1523] DMSO(2.00 mL) 중 (5,6-디클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(30.0 mg, 130 μmol, 1.0당량)의 용액에 IBX(순도 45% W.t)(162 mg, 260 μmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 Na₂SO₃ 용액(8 mL)으로 퀀칭시키고 EA(5 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 수성 NaHCO₃ 용액(8 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 5,6-디클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(30.0 mg, 수율 99%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₉H₆Cl₂N₂O, 227.99; 확인된 m/z, 229.1 [M+H]⁺.

[1524] 중간체 108: 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘



[1525]

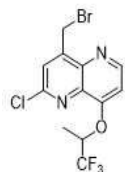
[1526] 단계 A: 6-클로로-8-메틸-1,5-나프티리딘-4-올

[1527] DMF(3.00 mL) 중 6-클로로-8-메틸-1,5-나프티리딘-4-올(200 mg, 1.03 mmol, 1.0당량) 및 Cs_2CO_3 (1.00 g, 3.08 mmol, 3.0당량)의 용액에 1-브로모-2-메톡시에탄(428 mg, 3.08 mmol, 3.0당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 아세트산 에틸(50 mL)로 희석하였다. 유기층을 염수(50 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 2-클로로-8-(2-메톡시에톡시)-4-메틸-1,5-나프티리딘(140 mg, 수율 54%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 252.07; 확인된 m/z, 253.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

[1528] 단계 B: 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘

[1529] CCl_4 (1.50 mL) 중 2-클로로-8-(2-메톡시에톡시)-4-메틸-1,5-나프티리딘(50.0 mg, 198 μmol , 1.0당량) 및 1-브로모피롤리딘-2,5-디온(77.4 mg, 436 μmol , 2.1당량)의 용액에 AIBN(6.50 mg, 79.2 μmol , 0.4당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 대기 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 EA(5 mL)로 희석하고, 포화 수성 Na_2SO_3 용액(5 mL x 2)과 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(EA/PE = 2/3 v/v)로 정제하여 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘(15.0 mg, 수율 23%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrClN}_2\text{O}_2$, 329.97; 확인된 m/z, 331.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1530] 중간체 109: 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)옥시)-1,5-나프티리딘



[1531]

[1532] 단계 A: 1,1,1-트리플루오로프로판-2-일 트리플루오로메탄설포네이트

[1533] DCM(6.00 mL) 중 1,1,1-트리플루오로프로판-2-올(400 mg, 3.51 mmol, 1.0당량)의 용액에 피리딘(305 mg, 312 μL , 3.86 mmol, 1.1당량)을 첨가하였다. Ti_2O (989 mg, 592 μL , 3.51 mmol, 1.0당량)를 상기 혼합물에 0℃에서 적가하고, 반응 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 여과 후, 용액을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_4\text{H}_4\text{F}_6\text{O}_3\text{S}$, 246.12; 확인된 m/z, 질량 없음 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1534] 단계 B: 2-클로로-4-메틸-8-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)옥시)-1,5-나프티리딘

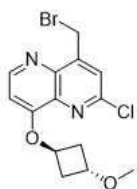
[1535] DMF(6.00 mL) 중 6-클로로-8-메틸-1,5-나프티리딘-4-올(300 mg, 1.54 mmol, 1.0당량)의 용액에 Cs_2CO_3 (1.00 g, 3.08 mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 1,1,1-트리플루오로프로판-2-일 트리플루오로메탄설포네이트를 상기 혼합물에 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액(15 mL)으로 퀀칭시키고 EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(50 mL x 4)로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 25% v/v)로 정제하여 생성물 2-클로로-4-메틸-8-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)옥시)-1,5-나프티리딘(180 mg, 수율 40%)을 백색 고형분으

로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{12}H_{10}ClF_3N_2O$, 290.67; 확인된 m/z , 291.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.76 - 5.66 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[1536] 단계 C: 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)옥시)-1,5-나프티리딘

[1537] CCl_4 (7.00 mL) 중 2-클로로-4-메틸-8-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)옥시)-1,5-나프티리딘(180.0 mg, 619.3 μ mol, 1.0당량)의 용액에 NBS(132.3 mg, 743.1 μ mol, 1.2당량) 및 과산화 벤조일(15.00 mg, 61.93 μ mol, 0.1당량)을 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 8시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)옥시)-1,5-나프티리딘(65.0 mg, 수율 28%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{12}H_9BrClF_3N_2O$, 369.57; 확인된 m/z , 370.2 $[M+H]^+$.

[1538] 중간체 110: 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-((1r,3r)-3-메톡시시클로부톡시)-1,5-나프티리딘



[1539]

[1540] 단계 A: 2-클로로-8-((1r,3r)-3-메톡시시클로부톡시)-4-메틸-1,5-나프티리딘(Xa) 및 2-클로로-8-((1s,3s)-3-메톡시시클로부톡시)-4-메틸-1,5-나프티리딘(Xb)

[1541] DMF(3.00 mL) 중 6-클로로-8-메틸-1,5-나프티리딘-4-올(100.0 mg, 513.8 μ mol, 1.0당량)의 용액에 K_2CO_3 (213.0 mg, 1.541 mmol, 3.0당량) 및 3-메톡시시클로부틸 메탄설포네이트(277.8 mg, 1.541 mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 NH_4Cl 용액(10 mL)으로 희석하고, EA(15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(15 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(PE/EtOAc = 1/1 v/v)로 정제하여 2-클로로-8-((1r,3r)-3-메톡시시클로부톡시)-4-메틸-1,5-나프티리딘(Xa)(48.0 mg, 수율 33%)을 갈색 고형분으로서 수득하고, 2-클로로-8-((1s,3s)-3-메톡시시클로부톡시)-4-메틸-1,5-나프티리딘(Xb)(21.0 mg, 수율 15%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다.

[1542] 2-클로로-8-((1r,3r)-3-메톡시시클로부톡시)-4-메틸-1,5-나프티리딘(Xa): LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{14}H_{15}ClN_2O_2$, 278.08; 확인된 m/z , 279.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.09 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.13 - 5.10 (m, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.47 - 2.43 (m, 2H).

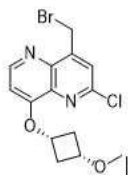
[1543] 2-클로로-8-((1s,3s)-3-메톡시시클로부톡시)-4-메틸-1,5-나프티리딘(Xb): LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{14}H_{15}ClN_2O_2$, 278.08; 확인된 m/z , 279.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.15 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.02 - 3.01 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.08 - 2.04 (m, 2H).

[1544] 단계 B: 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-((1r,3r)-3-메톡시시클로부톡시)-1,5-나프티리딘

[1545] CCl_4 (3.00 mL) 중 2-클로로-8-((1r,3r)-3-메톡시시클로부톡시)-4-메틸-1,5-나프티리딘(57.0 mg, 204 μ mol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 AIBN(6.72 mg, 40.9 μ mol, 0.2당량) 및 NBS(54.6 mg, 307 μ mol, 1.5당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 하에 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ 용액(20 mL)으로 퀀칭시키고, DCM(20 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(80 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(PE/EA = 1/1 v/v)로 정

제하여 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-((1*r*,3*r*)-3-메톡시시클로부톡시)-1,5-나프티리딘(25.0 mg, 수율 34%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₄H₁₄BrClN₂O₂, 355.99; 확인된 *m/z*, 357.1 [M+H]⁺.

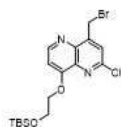
[1546] **중간체 111: 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-((1*s*,3*s*)-3-메톡시시클로부톡시)-1,5-나프티리딘**



[1547]

CCl₄(8.00 mL) 중 2-클로로-8-((1*s*,3*s*)-3-메톡시시클로부톡시)-4-메틸-1,5-나프티리딘(43.0 mg, 154 μmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 AIBN(5.07 mg, 30.9 μmol, 0.2당량) 및 NBS(41.2 mg, 231 μmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 하에 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 Na₂S₂O₃ 용액(20 mL)으로 퀀칭시키고, DCM(20 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(80 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(PE/EA = 1/1 v/v)로 정제하여 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-((1*s*,3*s*)-3-메톡시시클로부톡시)-1,5-나프티리딘(20.0 mg, 수율 36%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₄H₁₄BrClN₂O₂, 355.99; 확인된 *m/z*, 357.1 [M+H]⁺.

[1549] **중간체 112: 4-(브로모메틸)-8-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-2-클로로-1,5-나프티리딘**



[1550]

[1551] **단계 A: 8-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-2-클로로-4-메틸-1,5-나프티리딘**

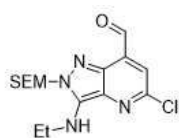
DMF(20.0 mL) 중 6-클로로-8-메틸-1,5-나프티리딘-4-올(1.00 g, 5.14 mmol, 1.0당량)의 용액에 탄산세슘(5.02 g, 15.4 mmol, 3.0당량)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, (2-브로모에톡시)(삼차-부틸)디메틸실란(1.84 g, 7.71 mmol, 1.5당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물(80 mL) 속에 붓고 EA(40 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(40 mL x 4)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 3/1 v/v)로 정제하여 8-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-2-클로로-4-메틸-1,5-나프티리딘(1.40 g, 수율 70%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₇H₂₅ClN₂O₂Si, 352.14; 확인된 *m/z*, 353.2 [M+H]⁺.

[1553] **단계 B: 8-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-2-클로로-4-메틸-1,5-나프티리딘**

CCl₄(20.0 mL) 중 8-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-2-클로로-4-메틸-1,5-나프티리딘(1.40 g, 3.97 mmol, 1.0당량) 및 AIBN(195 mg, 1.19 mmol, 0.3당량)의 용액에 NBS(1.41 g, 7.93 mmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(15 mL) 속에 붓고 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 30% v/v)로 정제하여 4-(브로모메틸)-8-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-2-클로로-1,5-나프티리딘(200 mg, 수율 11%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₇H₂₄BrClN₂O₂Si, 430.05; 확인된 *m/z*, 431.2 [M+H]⁺.

[1555] **중간체 113: 5-클로로-3-(에틸아미노)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-7-카르보알**

테히드



[1556]

[1557]

단계 A: 메틸 5-클로로-3-(에틸아미노)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르복실레이트

[1558]

MeOH(20.0 mL) 중 메틸 3-아미노-5-클로로-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르복실레이트(2.00 g, 5.60 mmol, 1.0당량)의 용액에 아세트알데히드(30% W.t)(6.72 mL, 33.6 mmol, 6.0당량) 및 아세트산(673 mg, 644 μ L, 11.2 mmol, 2.0당량)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 나트륨 시아노보로하이드라이드(1.76 g, 28.0 mmol, 5.0당량)를 상기 혼합물에 나누어 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 EA(200 mL)로 희석하고, 물(200 mL)과 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 3/1 v/v)로 정제하여 메틸 5-클로로-3-(에틸아미노)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르복실레이트(1.10 g, 수율 51%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₆H₂₅ClN₄O₃Si, 384.14; 확인된 m/z, 385.1 [M+H]⁺.

[1559]

단계 B: (5-클로로-3-(에틸아미노)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)메탄올

[1560]

THF(20.0 mL) 중 메틸 5-클로로-3-(에틸아미노)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르복실레이트(1.10 g, 2.86 mmol, 1.0당량)의 용액에 LiAlH₄(130 mg, 3.43 mmol, 1.2당량)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액(5 mL)으로 킨칭시키고, 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 (5-클로로-3-(에틸아미노)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)메탄올(800 mg, 수율 71%)을 적색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₅H₂₅ClN₄O₂Si, 356.14; 확인된 m/z, 357.1 [M+H]⁺.

[1561]

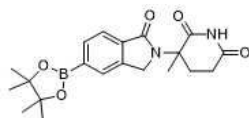
단계 C: 5-클로로-3-(에틸아미노)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드

[1562]

DMSO(20.00 mL) 중 (5-클로로-3-(에틸아미노)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)메탄올(800 mg, 2.24 mmol, 1.0당량)의 용액에 IBX(816 mg, 2.91 mmol, 1.3당량)를 25℃에서 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 Na₂SO₃ 용액(15 mL)으로 킨칭시키고, 물(15 mL) 속에 붓고, EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL x 4)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 100% v/v)로 정제하여 5-클로로-3-(에틸아미노)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(600 mg, 수율 90%)를 적색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₅H₂₃ClN₄O₂Si, 354.13; 확인된 m/z, 355.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.27 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.02 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.59 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 8.0 Hz, 2H), -0.07 (s, 9H).

[1563]

중간체 114: 3-메틸-3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1564]

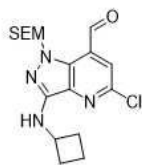
[1565] 단계 A: 3-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메틸피페리딘-2,6-디온

[1566] MeCN(10.0 mL) 중 3-아미노-3-메틸피페리딘-2,6-디온 염산염(400 mg, 2.24 mmol, 1.0당량) 및 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트(690 mg, 2.24 mmol, 1.0당량)의 용액에 DIPEA(868 mg, 1.17 mL, 6.72 mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(5 mL) 속에 붓고 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 3-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메틸피페리딘-2,6-디온(300 mg, 36% 수율)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₄H₁₃BrN₂O₃, 336.01; 확인된 m/z, 337.2 [M+H]⁺.

[1567] 단계 B: 3-메틸-3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[1568] 건조 1,4-디옥산(10.0 mL) 중 3-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메틸피페리딘-2,6-디온(300 mg, 890 μmol, 1.0당량) 및 무수 아세트산칼륨(262 mg, 2.67 mmol, 3.0당량)의 용액에 비스(피나콜라토)디보란(271 mg, 1.07 mmol, 1.2당량) 및 PdCl₂(dppf)(65.1 mg, 89.0 μmol, 0.1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(10 mL) 속에 붓고 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 3-메틸-3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(230 mg, 수율 61%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₂₀H₂₅BN₂O₅, 384.19; 확인된 m/z, 385.2 [M+H]⁺.

[1569] 중간체 115: 5-클로로-3-(시클로부틸아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카브알데히드



[1570]

[1571] 단계 A: 7-브로모-5-클로로-N-시클로부틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민

[1572] MeOH(40.0 mL) 중 7-브로모-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(4.00 g, 10.58 mmol, 1.0당량)의 용액에 시클로부탄온(4.46 g, 63.6 mmol, 6.0당량) 및 아세트산(1.27 g, 21.2 mmol, 2.0당량)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 나트륨 시아노보로하이드라이드(3.32 g, 53.0 mmol, 5.0당량)를 상기 혼합물에 나누어 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 EA(300 mL)로 희석하고, 물(300 mL)과 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 3/1 v/v)로 정제하여 7-브로모-5-클로로-N-시클로부틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(2.80 g, 수율 61%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₆H₂₄BrClN₄OSi, 430.06; 확인된 m/z, 431.1 [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 2.40 - 2.37 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 1.86 - 1.70 (m, 2H), 0.89 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

[1573] 단계 B: 5-클로로-N-시클로부틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민

[1574] 1,4-디옥산(50.0 mL) 및 물(5.0 mL) 중 7-브로모-5-클로로-N-시클로부틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(2.80 g, 6.48 mmol, 1.0당량)의 용액에 제삼인산칼륨(4.12 g, 19.46 mmol, 3.0당량), 칼륨 비닐 트리플루오로보레이트(1.30 g, 9.72 mmol, 1.5 당량), 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드(474 mg, 648 μmol, 0.1당량)를 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 EtOAc(200 mL)로 희석하였다. 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔

을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 2/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-N-시클로부틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(1.60 g, 수율 65%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{18}H_{27}ClN_4OSi$, 378.16; 확인된 m/z, 379.1 [M+H]⁺.

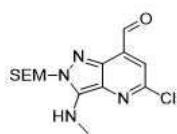
[1575] 단계 C: 1-(5-클로로-3-(시클로부틸아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)에탄-1,2-디올

[1576] 아세트론(20.0 mL) 및 물(10.0 mL) 중 5-클로로-N-시클로부틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(1.60 g, 4.22 mmol, 1.0 당량) 및 N-메틸모르폴린 N-옥사이드(989 mg, 8.44 mmol, 2.0 당량)의 용액에 오스뮴산 칼륨(VI)이수화물(156 mg, 422 μ mol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 EA(100 mL)로 희석하였다. 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1 v/v)로 정제하여 1-(5-클로로-3-(시클로부틸아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)에탄-1,2-디올(1.40 g, 수율 80%)을 흑색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{18}H_{29}ClN_4O_3Si$, 412.17; 확인된 m/z, 413.2 [M+H].

[1577] 단계 D: 5-클로로-3-(시클로부틸아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드.

[1578] THF(30.0 mL) 및 물(10.0 mL) 중 1-(5-클로로-3-(시클로부틸아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)에탄-1,2-디올(1.40 g, 3.39 mmol, 1.0당량)의 용액에 메타과요오드산 나트륨(1.45 g, 6.78 mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화수성 $Na_2S_2O_3$ 용액(100 mL)으로 킁칭시키고 EtOAc(100 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(100 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-3-(시클로부틸아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(1.10 g, 수율 85%)를 적색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{17}H_{25}ClN_4O_2Si$, 380.14; 확인된 m/z, 381.1 [M+H]. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 3.60 - 3.57 (m, 2H), 2.44 - 2.39 (m, 2H), 2.24 - 2.20 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 0.90 - 0.84 (m, 2H), -0.01 (s, 9H).

[1579] 중간체 116: 5-클로로-3-(메틸아미노)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드

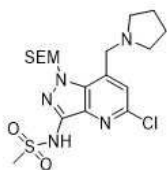


[1580]

[1581] 단계 A: 메틸 5-클로로-3-(메틸아미노)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르복실레이트

[1582] MeOH(10.0 mL) 중 메틸 3-아미노-5-클로로-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르복실레이트(1.00 g, 2.80 mmol, 1.0당량)의 용액에 수성 포름알데히드 용액(37% W.t)(505 mg, 16.8 mmol, 6.0당량) 및 아세트산(337 mg, 5.60 mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 나트륨 시아노보로하이드라이드(880 mg, 14.0 mmol, 5.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 50℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EA(40 mL)로 희석하였다. 유기층을 물(20 mL)과 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 15% v/v)로 정제하여 메틸 5-클로로-3-(메틸아미노)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르복실레이트(500 mg, 수율 48%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{15}H_{23}ClN_4O_3Si$, 370.12; 확인된 m/z, 371.0 [M+H]⁺.

- [1583] 단계 B: (5-클로로-3-(메틸아미노)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)메탄올
- [1584] THF(10.00 mL) 중 메틸 5-클로로-3-(메틸아미노)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르복실레이트(500.0 mg, 1.348 mmol, 1.0당량)의 용액에 LiAlH₄(76.74 mg, 2.022 mmol, 1.5당량)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃의 Na₂SO₄·10H₂O(150 mg)로 퀀칭시키고 10분 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 진공에서 농축시켜 미정제 생성물 (5-클로로-3-(메틸아미노)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)메탄올(450 mg, 97% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₄H₂₃ClN₄O₂Si, 342.13; 확인된 m/z, 343.1 [M+H]⁺.
- [1585] 단계 C: 5-클로로-3-(메틸아미노)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드
- [1586] DMSO(10.00 mL) 중 (5-클로로-3-(메틸아미노)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)메탄올(450.0 mg, 1.312 mmol, 1.0당량)의 용액에 IBX(순도: 45% W.t)(1.633 g, 2.625 mmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 Na₂SO₃ 용액(40 mL)으로 퀀칭시키고 EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃ 용액(40 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 15% v/v)로 정제하여 5-클로로-3-(메틸아미노)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(250 mg, 55% 수율)를 적색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₄H₂₁ClN₄O₂Si, 340.11; 확인된 m/z, 341.2 [M+H]⁺.
- [1587] 중간체 117: N-(5-클로로-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)메탄설폰아미드



- [1588]
- [1589] 단계 A: N-(7-브로모-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-N-(메틸설폰닐)메탄설폰아미드
- [1590] DCM(30.00 mL) 중 7-브로모-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(3.00 g, 7.94 mmol, 1.0 당량), DMAP(48.5 mg, 397 μmol, 0.05 당량), 및 DIPEA(3.08 g, 23.8 mmol, 3 당량)의 용액을 20℃에서 5분 동안 교반한 다음, 메탄설폰닐 클로라이드(2.27 g, 19.9 mmol, 2.5 당량)를 0℃에서 상기 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하고, 물(30 mL)로 희석하고, DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 유기상을 회석된 염산 수용액(1 N)(30 mL x 2), 포화 NaHCO₃ 수용액(30 mL), 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 28% v/v)로 정제하여 N-(7-브로모-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-N-(메틸설폰닐)메탄설폰아미드(3.50 g, 수율 82%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₄H₂₂BrClN₄O₅S₂Si, 531.97; 확인된 m/z, 533.0 [M+H]⁺.
- [1591] 단계 B:
- N-(5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-N-(메틸설폰닐)메탄설폰아미드
- [1592] 디옥산(40.0 mL) 및 물(4.0 mL) 중 N-(7-브로모-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-N-(메틸설폰닐)메탄설폰아미드(3.50 g, 6.56 mmol, 1.0당량)의 용액에 인산칼륨(4.17 g, 19.7 mmol, 3.0당량), 칼륨 비닐 트리플루오로보레이트(1.32 g, 9.83 mmol, 1.5당량), 및

1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드(480 mg, 656 μmol , 0.1당량)를 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 85℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 EtOAc(100 mL)로 희석하였다. 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1 v/v)로 정제하여 N-(5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-N-(메틸설포닐)메탄설포나미드(2.00 g, 수율 63%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}_2\text{Si}$, 480.07; m/z 확인된 값, 481.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 17.2, 11.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 6.02 - 5.95 (m, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 0.95 - 0.81 (m, 2H), -0.02 (s, 9H).

[1593] 단계 C: N-(5-클로로-7-(1,2-디하이드록시에틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-N-(메틸설포닐)메탄설포나미드

[1594] 아세톤(20.0 mL) 및 물(10.0 mL) 중 N-(5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7-비닐-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-N-(메틸설포닐)메탄설포나미드(2.00 g, 4.16 mmol, 1.0 당량) 및 N-메틸모르폴린 N-옥사이드(974 mg, 8.32 mmol, 2 당량)의 용액에 오스뮴산 칼륨(VI) 이수화물(153 mg, 416 μmol , 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 H_2O (20 mL)로 희석하고 EA(40 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1 v/v)로 정제하여 N-(5-클로로-7-(1,2-디하이드록시에틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-N-(메틸설포닐)메탄설포나미드(1.40 g, 수율 65%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_7\text{S}_2\text{Si}$, 514.08; 확인된 m/z , 515.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1595] 단계 D: N-(5-클로로-7-포르밀-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-N-(메틸설포닐)메탄설포나미드

[1596] THF(30.0 mL) 및 물(10.0 mL) 중 N-(5-클로로-7-(1,2-디하이드록시에틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-N-(메틸설포닐)메탄설포나미드(1.80 g, 3.49 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 메타과요오드산 나트륨(1.49 g, 6.99 mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액(50 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1 v/v)로 정제하여 N-(5-클로로-7-포르밀-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-N-(메틸설포닐)메탄설포나미드(1.20 g, 수율 71%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$, 482.05; 확인된 m/z , 483.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.51 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.59 - 3.54 (m, 2H), 0.93 - 0.82 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[1597] 단계 E: N-(5-클로로-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-N-(메틸설포닐)메탄설포나미드

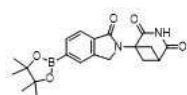
[1598] DCM(10.0 mL) 중 N-(5-클로로-7-포르밀-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-N-(메틸설포닐)메탄설포나미드(300 mg, 621 μmol , 1.0당량) 및 피롤리딘(66.3 mg, 932 μmol , 1.5당량)의 용액에 아세트산(37.3 mg, 621 μmol , 1.0당량)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 15℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(395 mg, 1.86 mmol, 3.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 퀀칭시키고 DCM(50 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(50 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(PE/EA = 2/1 v/v)로 정제하여 N-(5-클로로-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-N-(메틸설포닐)메탄설포나미드(187 mg, 수율 56%)를 백색 고형분으

로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{19}H_{32}ClN_5O_5S_2Si$, 537.13; 확인된 m/z , 538.2 $[M+H]^+$.

[1599] 단계 F: N-(5-클로로-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)메탄설폰아미드

[1600] DCM(5.00 mL) 중 N-(5-클로로-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-N-(메틸설포닐)메탄설폰아미드(187.0 mg, 347.5 μ mol, 1.0당량)의 용액에 MeOH(5.0 mL) 중 탄산칼륨(240.1 mg, 1.74 mmol, 5.0당량)의 용액을 첨가하고, 용액을 20°C에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(EA/PE = 2/1 v/v)로 정제하여 N-(5-클로로-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)메탄설폰아미드(110 mg, 수율 69%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{18}H_{30}ClN_5O_3SSi$, 459.15; 확인된 m/z , 460.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.60 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.61 (s, 4H), 1.83 (s, 4H), 0.89 (t, J = 8.0 Hz, 2H), -0.00 (s, 9H).

[1601] 중간체 118: 1-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온



[1602]

[1603] 단계 A: 메틸 3-시아노-3-((4-메톡시벤질)아미노)시클로부탄-1-카르복실레이트

[1604] MeOH(100.0 mL) 중 메틸 3-옥소시클로부탄-1-카르복실레이트(10.0 g, 78.0 mmol, 1.0당량)의 용액에 (4-메톡시페닐)메탄아민(11.8 g, 11.2 mL, 85.9 mmol, 1.1당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 트리메틸실릴 니트릴(15.5 g, 156 mmol, 2.0당량)을 0°C에서 상기 용액에 적가하고, 생성된 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 46% v/v)로 정제하여 메틸 3-시아노-3-((4-메톡시벤질)아미노)시클로부탄-1-카르복실레이트(15.0 g, 수율 70%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{15}H_{18}N_2O_3$, 274.32; 확인된 m/z , 275.3 $[M+H]^+$.

[1605] 단계 B: 1-((4-메톡시벤질)아미노)-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

[1606] AcOH(55.0 mL) 중 메틸 3-시아노-3-((4-메톡시벤질)아미노)시클로부탄-1-카르복실레이트(5.00 g, 18.2 mmol, 1.0당량)의 용액에 화합물 농축 H_2SO_4 (8.00 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 용액을 얼음물(200.0 mL) 속에 붓고, 중탄산나트륨으로 조심스럽게 pH 7로 조정하고, EA(200 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 수성 $NaHCO_3$ 용액(100 mL)과 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 MeOH, 4% v/v)로 정제하여 1-((4-메톡시벤질)아미노)-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온(1.20 g, 수율 25%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{14}H_{16}N_2O_3$, 260.29; 확인된 m/z , 261.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 2.60 - 2.57 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 2H).

[1607] 단계 C: 1-아미노-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 염산염

[1608] EtOH(10.0 mL) 중 1-((4-메톡시벤질)아미노)-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온(500.0 mg, 1.921 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 10% Pd/C(204.4 mg, 1.921 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 대기(1 atm) 하에 50°C에서 20시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 1.4-디옥산(5 mL)에 용해시키고, HCl-디옥산 용액(4 M)을 상기 혼합물에 첨가하였

다. 고형분을 침전시키고 여과하였다. 케이크를 1,4-디옥산으로 세척하고 건조시켜 1-아미노-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 하이드로클로라이드(250 mg, 수율 92%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_6H_8N_2O_2$, 140.14; 확인된 m/z , 141.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.24 (s, 1H), 9.13 (s, 3H), 3.08 - 3.04 (m, 1H), 2.88 - 2.84 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 2H).

[1609] 단계 D: 메틸 4-브로모-2-(((2,4-디옥소-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄-1-일)아미노)메틸)벤조에이트

[1610] 아세트니트릴(10.00 mL) 중 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트(233.0 mg, 756.6 μ mol, 1.0당량)의 용액에 DIPEA(391.1 mg, 3.026 mmol, 4.0당량) 및 1-아미노-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 HCl(200.4 mg, 1.135 mmol, 1.5당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 진공에서 농축시켜 미정제 생성물 메틸 4-브로모-2-(((2,4-디옥소-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄-1-일)아미노)메틸)벤조에이트(300 mg, 99% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{15}H_{15}BrN_2O_4$, 366.02; 확인된 m/z , 367.2 $[M+H]^+$.

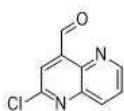
[1611] 단계 E: 1-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

[1612] DCM(10.0 mL) 및 아세트니트릴(2.00 mL) 중 메틸 4-브로모-2-(((2,4-디옥소-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄-1-일)아미노)메틸)벤조에이트(300 mg, 817 μ mol, 1.0당량)의 용액에 AcOH(245 mg, 4.08 mmol, 5.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 EA와 PE의 혼합 용액(10 mL, 4/1 v/v)으로 슬러리화하고, 여과하고, 건조시켜 생성물 1-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온(270 mg, 수율 98%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{14}H_{11}BrN_2O_3$, 334.00; 확인된 m/z , 335.2 $[M+H]^+$.

[1613] 단계 F: 1-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

[1614] 1,4-디옥산(5.00 mL) 중 1-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온(270.0 mg, 805.6 μ mol, 1.0당량)의 용액에 비스(피나콜라토)디보란(409.1 mg, 1.611 mmol, 2.0당량), 무수 아세트산 칼륨(237.2 mg, 2.417 mmol, 3.0당량), 및 $PdCl_2(dppf)$ (58.95 mg, 80.56 μ mol, 0.1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(5 mL)에 용해시키고, 여과하고, 필터 케이크를 EA(5 mL)로 세척하였다. 케이크를 건조시켜 1-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온(230 mg, 수율 74%)을 회색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{20}H_{23}BN_2O_5$, 382.22; 확인된 m/z , 383.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.85 (s, 4H), 1.33 (s, 12H).

[1615] 중간체 119: 2-클로로-1,5-나프티리딘-4-카르보알데히드



[1616] 단계 A: 1-(삼차-부틸) 3-에틸 2-(3-니트로피리딘-2-일)말로네이트

[1618] THF(100 mL) 중 t-BuOK(5.31 g, 47.3 mmol, 1.5당량)의 용액에 삼차-부틸 에틸 말로네이트(8.90 g, 47.3 mmol, 1.5당량)를 60°C에서 적가한 다음, THF(30.0 mL) 중 2-클로로-3-니트로피리딘(5.00 g, 31.5 mmol, 1.0당량)의 용액을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 70°C에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 희석된 HCl 수용액(1 M)(80 mL)으로 희석하였다. 수용액을 EA(100 mL x 4)로 추출하였다. 유기층을 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 1-(삼차-부틸) 3-에틸 2-(3-니트로피리딘-2-일)말로네이트(13 g, 수율 133%)를 적색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{14}H_{18}N_2O_6$ 에 대해 계산된 질량, 310.31; 확인된 m/z , 311.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 8.82 (dd, $J = 4.6, 1.4$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.2, 4.6$ Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.31 (dddd, $J = 17.8, 10.8, 7.0, 3.6$ Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[1619] 단계 B: 에틸 2-(3-니트로피리딘-2-일)아세테이트

[1620] DCM(60 mL) 중 1-(삼차-부틸) 3-에틸 2-(3-니트로피리딘-2-일)말로네이트(13 g, 41.9 mmol, 1.0당량)의 용액에 TFA(20 mL)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 포화 수성 NaHCO_3 용액(50 mL)으로 희석하고 EA(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(80 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 에틸 2-(3-니트로피리딘-2-일)아세테이트(6.3 g, 2단계 수율 71%)를 갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량, 210.19; 확인된 m/z , 211.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (dd, $J = 4.6, 1.4$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.2, 4.6$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.20 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

[1621] 단계 C: 에틸 2-(3-아미노피리딘-2-일)아세테이트

[1622] EtOH(60 mL) 중 에틸 2-(3-니트로피리딘-2-일)아세테이트(6.3 g, 30 mmol, 1.0당량)의 용액에 10% Pd/C(630 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 대기(1 atm) 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 미정제 에틸 2-(3-아미노피리딘-2-일)아세테이트(5.4 g, 100% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량, 180.21; 확인된 m/z , 181.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.74 (dd, $J = 3.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.08 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

[1623] 단계 D: 2,2-디에톡시아세트산

[1624] EtOH(30 mL) 중 에틸 2,2-디에톡시아세테이트(8.0 g, 45.4 mmol, 1.0당량)의 용액에 수성 NaOH 용액(2 N)(45.4 mL, 90.8 mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 증발시켜 EtOH를 제거한 후, 잔류물을 PE/EA의 혼합된 용매(10/1)로 추출하고 유기층을 버렸다. 수성층을 수성 HCl 용액(2 N)으로 pH 3~4로 산성화시키고, 고형 NaCl로 포화시키고, EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 2,2-디에톡시아세트산(6.6 g, 98% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량, 148.16; 확인된 m/z , 147.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.85 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 4H), 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H).

[1625] 단계 E: 에틸 2-(3-(2,2-디에톡시아세트아미도)피리딘-2-일)아세테이트

[1626] DMF(55 mL) 중 2,2-디에톡시아세트산(4.88 g, 33.0 mmol, 1.1당량)의 용액에 디이소프로필에틸아민(11.6 g, 89.9 mmol, 3.0당량) 및 HATU(17.1 g, 44.9 mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 에틸 2-(3-아미노피리딘-2-일)아세테이트(5.40 g, 30.0 mmol, 1.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액(100 mL)으로 킁칭시키고 EA(70 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(80 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 43% v/v)로 정제하여 에틸 2-(3-(2,2-디에톡시아세트아미도)피리딘-2-일)아세테이트(4.3 g, 수율 46%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대해 계산된 질량, 310.35; 확인된 m/z , 311.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.59 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 4.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.0, 4.6$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.08 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.65 (tdd, $J = 9.6, 7.0, 2.4$ Hz, 4H), 1.22 - 1.15 (m, 9H).

[1627] 단계 F: 에틸 2-옥소-1,2-디하이드로-1,5-나프티리딘-4-카르복실레이트

[1628] TFA(15 mL) 및 물(0.5 mL) 중 에틸 2-(3-(2,2-디에톡시아세트아미도)피리딘-2-일)아세테이트(1.0 g, 3.2 mmol, 1.0당량)의 용액에 I_2 용액(10 mL의 TFA 중 30 mg I_2)(1방울)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 밀봉된 튜브에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 에틸 2-옥소-1,2-디하

이드로-1,5-나프티리딘-4-카르복실레이트(1.3 g, 185% 수율)를 질은 자주색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{11}H_{10}N_2O_3$ 에 대해 계산된 질량, 218.21; m/z 확인된 값, 219.2 $[M+H]^+$.

[1629] 단계 G: 에틸 2-클로로-1,5-나프티리딘-4-카르복실레이트

[1630] $POCl_3$ (15 mL) 중 에틸 2-옥소-1,2-디하이드로-1,5-나프티리딘-4-카르복실레이트(1.3 g, 5.9 mmol, 1.0당량)의 용액을 90°C에서 4시간 동안 교반하였다. 증발시켜 $POCl_3$ 을 제거한 후, 잔류물을 0°C의 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 pH=8로 조정하고 DCM(20 mL x 4)으로 추출하였다. 유기층을 염수(60 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 30% v/v)로 정제하여 에틸 2-클로로-1,5-나프티리딘-4-카르복실레이트(270 mg, 2단계 수율 19%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{11}H_9ClN_2O_2$ 에 대해 계산된 질량, 236.66; 확인된 m/z , 237.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.08 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

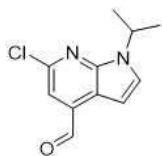
[1631] 단계 H: (2-클로로-1,5-나프티리딘-4-일)메탄올

[1632] 무수 THF(5 mL) 중 에틸 2-클로로-1,5-나프티리딘-4-카르복실레이트(270 mg, 1.1 mmol, 1당량)의 용액에 DIBAL-H 용액(THF 중 1 M)(1.7 mL, 1.7 mmol, 1.5당량)을 -70°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 15분 동안 교반하고, THF(20 mL)로 희석하고, $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ 로 킁칭시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 (2-클로로-1,5-나프티리딘-4-일)메탄올(250 mg, 113% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_9H_7ClN_2O$ 에 대해 계산된 질량, 194.62; 확인된 m/z , 195.3 $[M+H]^+$.

[1633] 단계 I: 2-클로로-1,5-나프티리딘-4-카르브알데히드

[1634] DCM(10 mL) 중 (2-클로로-1,5-나프티리딘-4-일)메탄올(250 mg, 1.2 mmol, 1.0당량)의 용액에 데스-마틴 페리오디난(817 mg, 1.9 mmol, 1.5당량)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 $NaHSO_3$ 용액(20 mL)으로 킁칭시키고 DCM(20 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(40 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 40% v/v)로 정제하여 2-클로로-1,5-나프티리딘-4-카르브알데히드(80 mg, 32% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_9H_5ClN_2O$ 에 대해 계산된 질량, 192.6; 확인된 m/z , 193.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.20 (s, 1H), 9.22 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 2H).

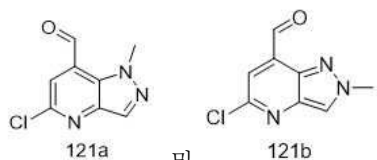
[1635] 중간체 120: 6-클로로-1-이소프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드



[1636]

[1637] 표제 화합물은, 메틸 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트를 NaH에 의해 이소-프로필 요오드화물로 알킬화한 다음, LAH 환원 및 IBX 산화함으로써 중간체 10에서와 유사한 절차에 따라 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{11}H_{11}ClN_2O$ 에 대해 계산된 질량, 222.1; 확인된 m/z , 223.4 $[M+H]^+$.

[1638] 중간체 121a 및 121b: 5-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(121a) 및 5-클로로-2-메틸-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(121b)



[1639]

[1640]

[1641]

단계 A: 에틸 5-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르복실레이트 및 에틸 5-클로로-2-메틸-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르복실레이트

DMF(20.0 mL) 중 에틸 5-클로로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르복실레이트(1.10 g, 4.88 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (3.18 g, 9.75 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물에 요오드 메탄(2.08 g, 14.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 잔류물을 물(20 mL) 속에 붓고 아세트산 에틸(20 mL)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔을 이용한 컬럼 크로마토그래피(10% EA/PE)로 정제하여 원하는 화합물 에틸 5-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르복실레이트(700 mg, 54%) 및 에틸 5-클로로-2-메틸-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르복실레이트(230 mg, 18%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 에 대해 계산된 질량, 239.1; 확인된 m/z , 240.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1642]

[1643]

단계 B: (5-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)메탄올

THF(10.0 mL) 중 에틸 5-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르복실레이트(700 mg, 2.92 mmol)의 용액에 DIBAL-H(623 mg, 4.38 mmol)를 N_2 하에 -78°C에서 교반하면서 10분 동안 적가하였다. 그런 다음, 혼합물을 0°C로 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 H_2O (5 mL)를 첨가하였다. 잔류물을 물(20 mL) 속에 붓고 EtOAc(20 mL)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:아세트산 에틸 = 2:1)로 정제하여 (5-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)메탄올(300 mg, 47%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$ 에 대해 계산된 질량, 197.0; 확인된 m/z , 198.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1644]

[1645]

단계 C: 5-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(121a) 및 5-클로로-2-메틸-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(121b)

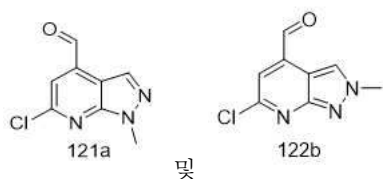
DMSO(5.00 mL) 중 (5-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일)메탄올(200 mg, 1.01 mmol)의 용액에 IBX(708 mg, 2.53 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Na_2CO_3 (수성)으로 원침시키고, 물(6 mL) 속에 붓고, EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(EA/PE = 1/1)로 정제하여 5-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(100 mg, 45%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$ 에 대해 계산된 질량, 195.2; 확인된 m/z , 196.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1646]

[1647]

5-클로로-2-메틸-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(121b)를 동일한 반응 순서와 프로토콜을 통해 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$ 에 대해 계산된 질량, 195.2; 확인된 m/z , 196.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

중간체 122a 및 122b: 6-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르브알데히드(122a) 및 6-클로로-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르브알데히드(122b)



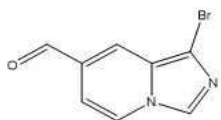
[1648]

[1649]

표제 화합물은, 에틸 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트를 메틸화한 다음, DIBAL 환원 및

IBX 산화함으로써 중간체 121a 및 121b에서와 유사한 절차를 따라 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_8H_6ClN_3O$ 에 대해 계산된 질량, 195.2; 확인된 m/z , 196.1 $[M+H]^+$.

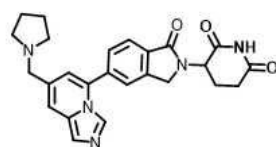
[1650] **중간체 123: 1-브로모이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르보알데히드**



[1651]

[1652] 표제 화합물은, 에틸 1-브로모이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르복실레이트(상업적으로 이용 가능함)의 DIBAL 환원에 이어서 데스-마틴 산화에 의해 중간체 2에서와 유사한 절차에 따라 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_8H_5BrN_2O$ 에 대해 계산된 질량, 223.9; 확인된 m/z , 225.1 $[M+H]^+$.

[1653] **실시예 1. 3-(1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**



[1654]

[1655] 단계 A: 1-(5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-일)메틸)피롤리딘

[1656] DCM(1 mL) 중 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 1, 50 mg, 0.277 mmol, 1.0당량) 및 피롤리딘(0.034 mL, 0.415 mmol, 1.5당량)의 용액에 AcOH(0.1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, $NaBH(OAc)_3$ (176.04 mg, 0.831 mmol, 3.0당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 물(6 mL) 속에 붓고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 화합물 1-(5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-일)메틸)피롤리딘(40 mg, 수율 55%)을 백색 고형분으로서 수득하였다.

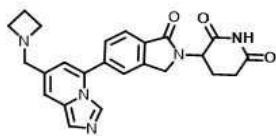
[1657] LC-MS (ESI): $C_{12}H_{14}ClN_3$ 에 대해 계산된 질량, 235.09; 확인된 m/z , 236.3 $[M+H]^+$.

[1658] 단계 B:
3-(1-옥소-5-{7-[(피롤리딘-1-일)메틸]이미다조[1,5-a]피리딘-5-일}-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온

[1659] 디옥산(1 mL) 및 물(0.1 mL) 중 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르보알데히드(40 mg, 0.221 mmol, 1.0당량) 및 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13, 75.39 mg, 0.204 mmol, 1.2당량)의 용액에 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (5 mg, 0.02 mmol, 0.2당량) 및 K_3PO_4 (60.12 mg, 0.286 mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 95°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(5 mL) 속에 붓고 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 3-(1-옥소-5-{7-[(피롤리딘-1-일)메틸]이미다조[1,5-a]피리딘-5-일}-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(5 mg, 수율 6.3%)을 황색 고형분으로서 수득하였다.

[1660] LC-MS (ESI): $C_{25}H_{25}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 443.20; 확인된 m/z , 444.20 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.42 (s, 4H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.06 - 2.02 (m, 1H), 1.71 (s, 4H).

[1661] 실시예 2. 3-(5-(7-(아제티딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

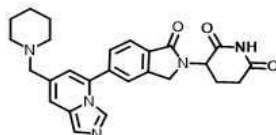


[1662]

[1663] 표제 화합물은, 아제티딘과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1664] LC-MS (ESI): $C_{24}H_{23}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 429.18; 확인된 m/z , 430.18 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 20.2$ Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.47 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.54 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.23 - 3.21 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 3H), 2.08 - 2.04 (m, 3H).

[1665] 실시예 3. 3-(1-옥소-5-(7-(피페리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

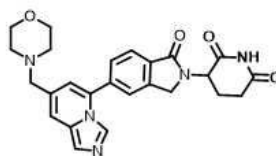


[1666]

[1667] 표제 화합물은, 피페리딘과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1668] LC-MS (ESI): $C_{26}H_{27}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 457.21; 확인된 m/z , 458.21 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.93 - 2.90 (m, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.38 (s, 4H), 2.04 (s, 1H), 1.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 4H), 1.39 (s, 2H).

[1669] 실시예 4. 3-(5-(7-(모르폴리노메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

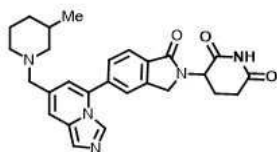


[1670]

[1671] 표제 화합물은, 모르폴린과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1672] LC-MS (ESI): $C_{25}H_{25}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 459.19; 확인된 m/z , 460.19 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 21.8, 7.7$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 20.8$ Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.43 (s, 5H), 2.09 - 2.01 (m, 1H).

[1673] 실시예 5. 3-(5-(7-((3-메틸피페리딘-1-일)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1674]

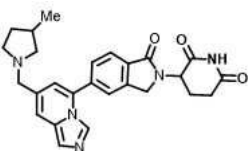
[1675] 표제 화합물은, 3-메틸피페리딘과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1676]

LC-MS (ESI): $C_{27}H_{29}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 471.23; 확인된 m/z , 472.23 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.77 (t, $J = 9.4$ Hz, 2H), 2.62 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.91 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.62 (dd, $J = 18.6, 10.0$ Hz, 4H), 1.47 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 0.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

[1677]

실시예 6. 3-(5-(7-((3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1678]

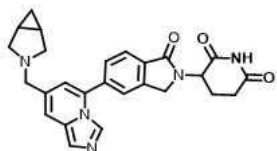
[1679] 표제 화합물은, 3-메틸피롤리딘과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1680]

LC-MS (ESI): $C_{26}H_{27}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 457.21; 확인된 m/z , 458.21 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 28.0$ Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.93 (dd, $J = 21.8, 9.1$ Hz, 2H), 2.62 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.44 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.07 - 2.02 (m, 3H), 1.34 - 1.32 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

[1681]

실시예 7. 3-(5-(7-((3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1682]

[1683] 표제 화합물은, 3-아자바이시클로[3.1.0]헥산과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

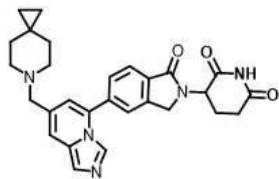
[1684]

LC-MS (ESI): $C_{26}H_{25}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 455.20; 확인된 m/z , 456.20 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.94 - 2.91 (m, 3H), 2.62 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.37 (s, 2H), 0.69 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 0.34 - 0.31 (m, 1H).

[1685]

실시예 8. 3-(5-(7-((6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피

페리딘-2,6-디온



[1686]

[1687]

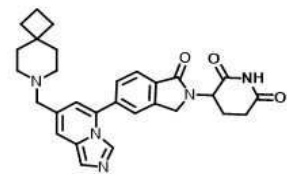
표제 화합물은, 6-아자스피로[2.5]옥탄과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1688]

LC-MS (ESI): $C_{28}H_{29}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 483.23; 확인된 m/z , 484.23 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.94 - 2.91 (m, 1H), 2.62 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.44 - 2.41 (m, 5H), 2.06 - 2.02 (m, 1H), 1.35 - 1.34 (m, 4H), 0.25 (s, 4H).

[1689]

실시예 9. 3-(5-(7-((7-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1690]

[1691]

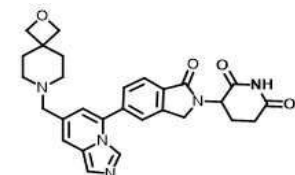
표제 화합물은, 7-아자스피로[3.5]노난과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1692]

LC-MS (ESI): $C_{29}H_{31}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 497.24; 확인된 m/z , 498.25 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.62 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.31 - 2.25 (m, 2H), 2.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.55 (s, 4H).

[1693]

실시예 10. 3-(5-(7-((2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1694]

[1695]

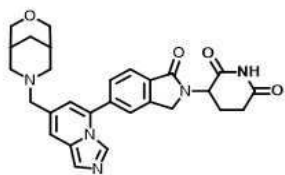
표제 화합물은, 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1696]

LC-MS (ESI): $C_{28}H_{29}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 499.22; 확인된 m/z , 500.22 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.47 -

2.40 (m, 1H), 2.32 (s, 4H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.77 (s, 4H).

[1697] 실시예 11. 3-(5-(7-((3-옥사-7-아자바이시클로[3.3.1]노난-7-일)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

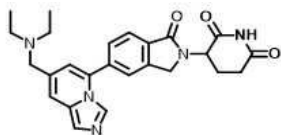


[1698]

[1699] 표제 화합물은, 3-옥사-7-아자바이시클로[3.3.1]노난과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1700] LC-MS (ESI): $C_{28}H_{29}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 499.22; 확인된 m/z , 500.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J = 10.2$ Hz, 3H), 3.51 (s, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 4H), 2.62 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.61 (s, 1H).

[1701] 실시예 12. 3-(5-(7-((디에틸아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

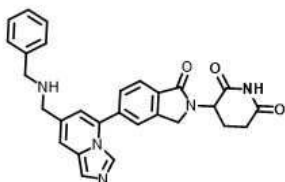


[1702]

[1703] 표제 화합물은, 디에틸아민과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1704] LC-MS (ESI): $C_{25}H_{27}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 445.21; 확인된 m/z , 446.21 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 5H), 2.46 - 2.44 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H).

[1705] 실시예 13. 3-(5-(7-((벤질아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



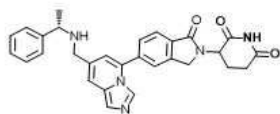
[1706]

[1707] 표제 화합물은, 벤질아민과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1708] LC-MS (ESI): $C_{28}H_{25}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 479.20; 확인된 m/z , 480.20 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 4H), 7.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.20 - 5.16 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 13.6$ Hz, 4H), 2.99 - 2.89 (m,

1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H).

[1709] 실시예 14. 3-(1-옥소-5-(7-(((S*)-1-페닐에틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

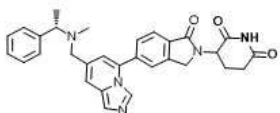


[1710]

[1711] 표제 화합물은, (S)-1-페닐에탄-1-아민과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1712] LC-MS (ESI): $C_{29}H_{27}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 493.21; 확인된 m/z , 494.21 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.20 - 5.16 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.62 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H).

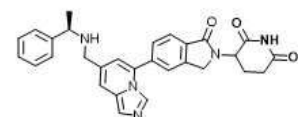
[1713] 실시예 15. 3-(5-(7-((메틸((S*)-1-페닐에틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1714]

[1715] 표제 화합물은, 메틸[(1S)-1-페닐에틸]아민과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{29}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 507.23; 확인된 m/z , 508.23 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 18.6$ Hz, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 4H), 7.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.20 - 5.16 (m, 1H), 4.59 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.08 - 2.04 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

[1716] 실시예 16. 3-(1-옥소-5-(7-(((R*)-1-페닐에틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1717]

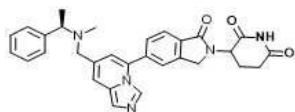
[1718] 표제 화합물은, (R)-1-페닐에탄-1-아민과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1719] LC-MS (ESI): $C_{29}H_{27}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 493.21; 확인된 m/z , 494.21 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 4H), 7.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.95 - 2.94 (m,

1H), 2.62 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 2.06 - 2.03 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

[1720]

실시예 17. 3-(5-(7-((메틸((R*)-1-페닐에틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1721]

[1722]

단계 A: ({5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-일}메틸)[(1R)-1-페닐에틸]아민

[1723]

DMF(1 mL) 중 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1, 50 mg, 0.277 mmol, 1.0당량) 및 (R)-1-페닐에탄-1-아민(0.035 mL, 0.277 mmol, 1.0당량)의 용액에 HOAc(0.1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, NaBH₃CN(13.08 mg, 0.387 mmol, 1.4당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 물(6 mL) 속에 붓고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 ({5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-일}메틸)[(1R)-1-페닐에틸]아민(40 mg, 수율 45%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₆H₁₆ClN₃에 대해 계산된 질량, 285.10; 확인된 m/z, 286.4 [M+H]⁺.

[1724]

단계 B: ({5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-일}메틸)(메틸)[(1R)-1-페닐에틸]아민

[1725]

DMF(1 mL) 중 ({5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-일}메틸)[(1R)-1-페닐에틸]아민(40 mg, 0.140 mmol, 1.0당량) 및 수성 DMF(1 mL) 중 HCHO 용액(37%)(6.30 mg, 0.210 mmol, 1.5 당량)에 HOAc(0.1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, NaBH₃CN(13.08 mg, 0.387 mmol, 1.4당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 물(6 mL) 속에 붓고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 ({5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-일}메틸)(메틸)[(1R)-1-페닐에틸]아민(30 mg, 수율 64%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₇H₁₈ClN₃에 대해 계산된 질량, 299.12; 확인된 m/z, 300.4 [M+H]⁺.

[1726]

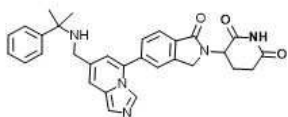
단계 C: 3-(5-(7-((메틸((R*)-1-페닐에틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[1727]

디옥산(1 mL) 및 물(0.1 mL) 중 ({5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-일}메틸)(메틸)[(1R)-1-페닐에틸] 아민(30 mg, 0.100 mmol, 1.0당량) 및 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13, 37.04 mg, 0.100 mmol, 1.0당량)의 용액에 Pd(dtbtf)Cl₂(6.46 mg, 0.010 mmol, 0.1 당량) 및 K₃PO₄(63.72 mg, 0.300 mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 95°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(5 mL) 속에 붓고 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 3-(5-(7-((메틸((R*)-1-페닐에틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(4 mg, 수율 7.1%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₃₀H₂₉N₅O₃에 대해 계산된 질량, 507.23; 확인된 m/z, 508.23 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.92 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.62 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.06 - 2.02 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

[1728]

실시예 18. 3-(1-옥소-5-(7-((2-페닐프로판-2-일)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1729]

[1730]

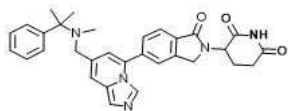
표제 화합물은, 2-페닐프로판-2-아민과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1731]

LC-MS (ESI): $C_{30}H_{29}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 507.23; 확인된 m/z , 508.23 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 10.02 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.21 - 5.17 (m, 1H), 4.59 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.05 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.84 (s, 6H).

[1732]

실시예 19. 3-(5-(7-((메틸(2-페닐프로판-2-일)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1733]

[1734]

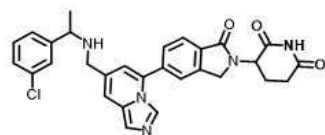
표제 화합물은, 2-페닐프로판-2-아민과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화, HCHO와의 환원성 메틸화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 17과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1735]

LC-MS (ESI): $C_{31}H_{31}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 521.24; 확인된 m/z , 522.24 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.92 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.62 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.41 (s, 6H).

[1736]

실시예 20. 3-(5-(7-(((1-(3-클로로페닐)에틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1737]

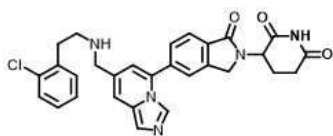
[1738]

표제 화합물은, 1-(3-클로로페닐)에탄-1-아민과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1739]

LC-MS (ESI): $C_{29}H_{26}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 527.17; 확인된 m/z , 528.18 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44 (s, 3H), 7.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.20 - 5.16 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 3.78 - 3.74 (m, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 2H), 2.96 - 2.91 (m, 1H), 2.65 - 2.62 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

[1740] 실시예 21. 3-(5-(7-(((2-클로로페닐)에틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

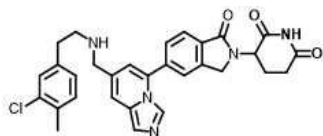


[1741]

[1742] 표제 화합물은, 2-(2-클로로페닐)에탄-1-아민과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1743] LC-MS (ESI): $C_{29}H_{26}ClN_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 527.17; 확인된 m/z , 528.17 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.20 - 5.16 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.91 - 2.86 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.67 - 2.63 (m, 1H), 2.46 - 2.43 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H).

[1744] 실시예 22. 3-(5-(7-(((3-클로로-4-메틸페닐)에틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

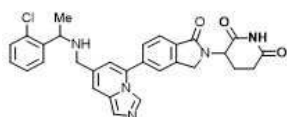


[1745]

[1746] 표제 화합물은, 2-(3-클로로-4-메틸페닐)에탄-1-아민(중간체 20)과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1747] LC-MS (ESI): $C_{30}H_{28}ClN_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 541.19; 확인된 m/z , 542.19 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 10.2$ Hz, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.74 - 2.70 (m, 4H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.46 - 2.44 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.06 - 2.03 (m, 1H).

[1748] 실시예 23. 3-(5-(7-(((1-(2-클로로페닐)에틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



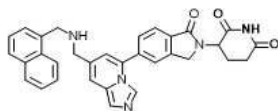
[1749]

[1750] 표제 화합물은, 1-(2-클로로페닐)에탄-1-아민과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1751] LC-MS (ESI): $C_{29}H_{26}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 527.17; 확인된 m/z , 528.18 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H),

5.20 - 5.16 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 2.94 - 2.89 (m, 1H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H).

[1752] 실시예 24. 3-(5-(7-(((나프탈렌-1-일메틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

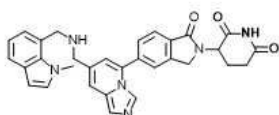


[1753]

[1754] 표제 화합물은, 나프탈렌-1-일메탄아민과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1755] LC-MS (ESI): $C_{32}H_{27}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 529.21; 확인된 m/z , 530.21 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 5.20 - 5.16 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H).

[1756] 실시예 25. 3-(5-(7-(((1-메틸-1H-인돌-7-일)메틸)아미노)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

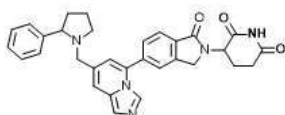


[1757]

[1758] 표제 화합물은, (1-메틸-1H-인돌-7-일)메탄아민(중간체 21)과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1759] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: 화학식: $C_{31}H_{28}N_6O_3$, 532.22; 확인된 m/z , 533.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.37 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.20 - 5.16 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.64 - 2.62 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H).

[1760] 실시예 26. 3-(1-옥소-5-(7-((2-페닐피롤리딘-1-일)메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1761]

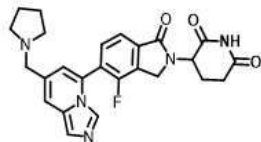
[1762] 표제 화합물은, 2-페닐피롤리딘과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1763] LC-MS (ESI): $C_{21}H_{29}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 519.23; 확인된 m/z , 520.23 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 7.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.18

- 5.14 (m, 1H), 4.54 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 3.17 - 3.12 (m, 2H), 2.94 - 2.91 (m, 1H), 2.65 - 2.62 (m, 1H), 2.45 - 2.42 (m, 1H), 2.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.67 - 1.61 (m, 1H).

[1764]

실시예 27. 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1765]

[1766]

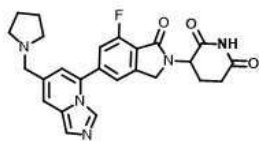
표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1767]

LC-MS(ESI): $C_{25}H_{24}FN_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 461.19; 확인된 m/z , 462.19 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.21 - 5.17 (m, 1H), 4.68 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.80 - 2.53 (m, 5H), 2.45 (s, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.77 (s, 4H).

[1768]

실시예 28. 3-(7-플루오로-1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1769]

[1770]

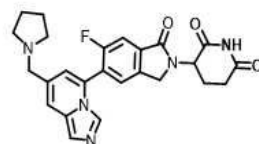
표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(7-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 16)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1771]

LC-MS (ESI): $C_{25}H_{24}FN_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 461.19; 확인된 m/z , 462.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.54 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.50 - 3.44 (m, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.46 - 2.45 (m, 1H), 2.06 - 2.01 (m, 3H), 1.90 - 1.88 (m, 2H).

[1772]

실시예 29. 3-(6-플루오로-1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1773]

[1774]

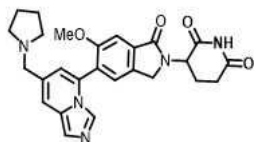
표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(6-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 15)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1775]

LC-MS (ESI): $C_{25}H_{24}FN_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 461.19; 확인된 m/z , 462.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J =$

8.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.20 - 5.16 (m, 1H), 4.55 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 4H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.73 - 1.72 (m, 4H).

[1776] 실시예 30. 3-(6-메톡시-1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

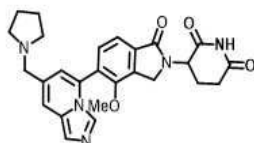


[1777]

[1778] 표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(6-메톡시-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 18)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1779] LC-MS (ESI): $C_{26}H_{27}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 473.53; 확인된 m/z , 474.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.21 - 5.16 (m, 1H), 4.48 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.17 - 3.14 (m, 4H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.07 - 1.86 (m, 5H). ^{19}F NMR (377 MHz, $DMSO-d_6$) δ -73.96.

[1780] 실시예 31. 3-(4-메톡시-1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

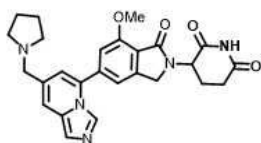


[1781]

[1782] 표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-메톡시-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 17)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1783] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: 화학식: $C_{26}H_{27}N_5O_4$, 473.21; 확인된 m/z , 474.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.06 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.67 - 8.63 (m, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.22 - 5.18 (m, 1H), 4.90 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.02 - 2.88 (m, 1H), 2.64 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 3H), 1.90 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H).

[1784] 실시예 32. 3-(7-메톡시-1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

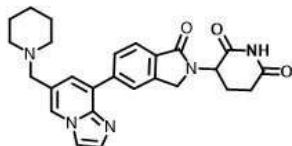


[1785]

[1786] 표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 1) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(7-메톡시-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 19)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1787] LC-MS (ESI): $C_{26}H_{27}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 473.21; 확인된 m/z , 474.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 11.00 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.12 - 5.07 (m, 1H), 4.47 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.43 - 2.40 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 3H), 1.99 - 1.88 (m, 2H).

[1788] 실시예 33. 3-(1-옥소-5-(6-(피페리딘-1-일메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

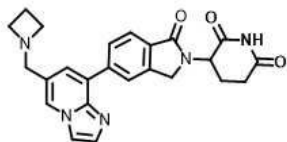


[1789]

[1790] 표제 화합물은, 피페리딘과 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르브알데히드(중간체 2) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1791] LC-MS (ESI): $C_{26}H_{27}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 457.21; 확인된 m/z , 458.21 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 11.02 (s, 1H), 8.47 (s, 3H), 8.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.01 - 2.97 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.43 (dd, $J = 13.2, 8.6$ Hz, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 4H), 1.55 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H).

[1792] 실시예 34. 3-(5-(6-(아제티딘-1-일메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

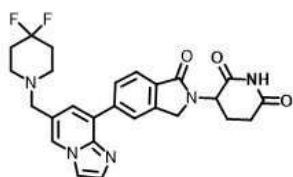


[1793]

[1794] 표제 화합물은, 아제티딘과 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르브알데히드(중간체 2) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1795] LC-MS (ESI): $C_{24}H_{23}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 429.18; 확인된 m/z , 430.19 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 11.02 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 3H).

[1796] 실시예 35. 3-(5-(6-((4,4-디플루오로피페리딘-1-일)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



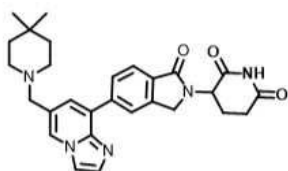
[1797]

[1798] 표제 화합물은, 4,4-디플루오로피페리딘과 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르브알데히드(중간체 2) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-

2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1799] LC-MS(ESI): $C_{26}H_{25}F_2N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 493.19; 확인된 m/z , 494.20 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.68 - 2.54 (m, 5H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 5H).

[1800] 실시예 36. 3-(5-(6-((4,4-디메틸피페리딘-1-일)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

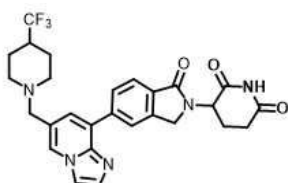


[1801]

[1802] 표제 화합물은, 4,4-디메틸피페리딘과 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르브알데히드(중간체 2) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1803] LC-MS (ESI): $C_{28}H_{31}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 485.24; 확인된 m/z , 486.24 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 2.43 - 2.39 (m, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H), 1.23 (s, 6H).

[1804] 실시예 37. 3-(1-옥소-5-(6-((4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

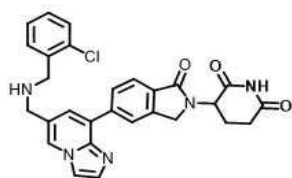


[1805]

[1806] 표제 화합물은, 4-트리플루오로메틸피페리딘과 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르브알데히드(중간체 2) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1807] LC-MS (ESI): $C_{27}H_{26}F_3N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 525.10; 확인된 m/z , 526 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), .85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 3H), 2.63 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 13.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 3H), 1.80 - 1.77 (m, 2H), 1.51 - 1.47 (m, 2H).

[1808] 실시예 38. 3-(5-(6-(((2-클로로벤질)아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1809]

[1810]

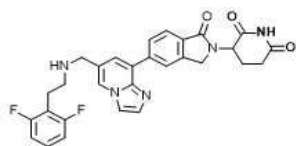
표제 화합물은, (2-클로로페닐)메탄아민과 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르보알데히드(중간체 2) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1811]

LC-MS (ESI): $C_{28}H_{24}ClN_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 513.16; 확인된 m/z , 514.16 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 2H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.4, 6.2$ Hz, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 4H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H).

[1812]

실시예 39. 3-(5-(6-(((2,6-디플루오로페닐)아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1813]

[1814]

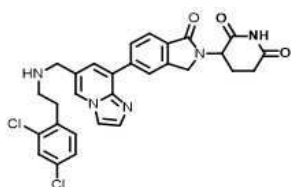
표제 화합물은, 2-(2,6-디플루오로페닐)에탄-1-아민과 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르보알데히드(중간체 2) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1815]

LC-MS (ESI): $C_{29}H_{25}F_2N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 529.19; 확인된 m/z , 530.20 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.19 - 5.15 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 4H), 2.67 - 2.65 (m, 1H), 2.45 - 2.42 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H).

[1816]

실시예 40. 3-(5-(6-(((2,4-디클로로페닐)아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1817]

[1818]

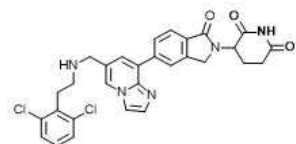
표제 화합물은, 2-(2,4-디클로로페닐)에탄-1-아민과 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르보알데히드(중간체 2) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1819]

LC-MS (ESI): $C_{29}H_{25}Cl_2N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 561.13; 확인된 m/z , 562.14 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 13.2, 1.2$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.00 - 2.84 (m, 4H), 2.79 - 2.76 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H).

[1820] 실시예 41. 3-(5-(6-(((2,6-디클로로페닐)아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

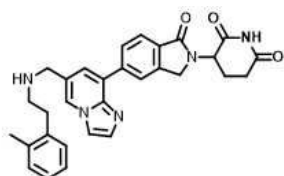


[1821]

[1822] 표제 화합물은, 2-(2,6-디클로로페닐)에탄-1-아민과 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르브알데히드(중간체 2) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1823] LC-MS (ESI): $C_{29}H_{25}Cl_2N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 561.13; 확인된 m/z , 562.14 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.02 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 2.75 - 2.70 (m, 2H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.44 - 2.43 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H).

[1824] 실시예 42. 3-(5-(6-(((2-메틸페닐)아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

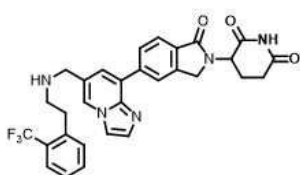


[1825]

[1826] 표제 화합물은, 2-(2-메틸페닐)에탄-1-아민과 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르브알데히드(중간체 2) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1827] LC-MS (ESI): $C_{30}H_{29}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 507.23; 확인된 m/z , 508.23 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.16 - 7.08 (m, 4H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.80 (s, 4H), 2.67 - 2.64 (m, 1H), 2.44 - 2.42 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.08 - 2.02 (m, 1H).

[1828] 실시예 43. 3-(1-옥소-5-(6-(((2-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

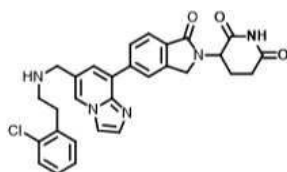


[1829]

[1830] 표제 화합물은, 2-(2-트리플루오로메틸페닐)에탄-1-아민과 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르브알데히드(중간체 2) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1831] LC-MS (ESI): $C_{30}H_{26}F_3N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 561.20; 확인된 m/z , 562.20 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 Mhz, DMSO- d_6): δ 11.02 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 10.4, 4.7 Hz, 3H), 7.59 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.98 - 2.96 (m, 3H), 2.92 - 2.83 (m, 2H), 2.67 - 2.64 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H).

[1832] 실시예 44. 3-(5-(6-(((2-클로로페닐)아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

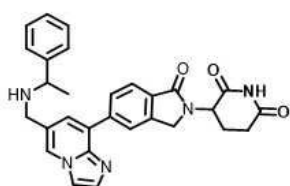


[1833]

[1834] 표제 화합물은, 2-(2-클로로페닐)에탄-1-아민과 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르브알데히드(중간체 2) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1835] LC-MS (ESI): $C_{29}H_{26}ClN_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 527.17; 확인된 m/z , 528.17 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.89 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.81 - 2.77 (m, 2H), 2.63 (d, J = 19.2 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.08 - 2.03 (m, 1H).

[1836] 실시예 45. 3-(1-옥소-5-(6-(((1-페닐에틸)아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

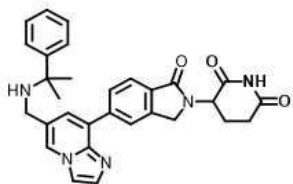


[1837]

[1838] 표제 화합물은, 1-페닐에탄-1-아민과 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르브알데히드(중간체 2) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1839] LC-MS (ESI): $C_{29}H_{27}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 493.21; 확인된 m/z , 494.21 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.44 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.56 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.62 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.05 (dd, J = 10.2, 5.0 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 3.6 Hz, 3H).

[1840] 실시예 46. 3-(1-옥소-5-(6-(((2-페닐프로판-2-일)아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1841]

[1842]

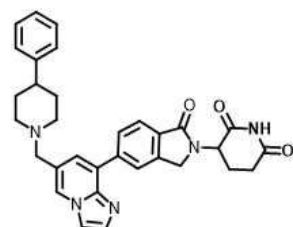
표제 화합물은, 2-페닐프로판-2-아민과 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르보알데히드(중간체 2) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1843]

LC-MS (ESI): $C_{30}H_{29}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 507.23; 확인된 m/z , 508.23 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.54 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.62 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.50 (s, 6H).

[1844]

실시예 47. 3-(1-옥소-5-(6-((4-페닐피페리딘-1-일)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1845]

[1846]

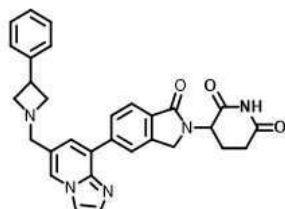
표제 화합물은, 4-페닐피페리딘과 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르보알데히드(중간체 2) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1847]

LC-MS (ESI): $C_{32}H_{31}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 533.24; 확인된 m/z , 534 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 4H), 7.17 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.02 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.66 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.14 (t, $J = 10.1$ Hz, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 4H).

[1848]

실시예 48. 3-(1-옥소-5-(6-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1849]

[1850]

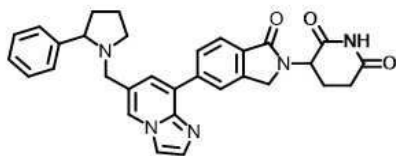
표제 화합물은, 4-페닐아제티딘과 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르보알데히드(중간체 2) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1851]

LC-MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 505.21; 확인된 m/z , 506.21 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$)

δ 11.03 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 8.06 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40- 7.30 (m, 4H), 7.23 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 5H), 3.26 (s, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.66 - 2.63 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H).

[1852] 실시예 49. 3-(1-옥소-5-(6-((2-페닐피롤리딘-1-일)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

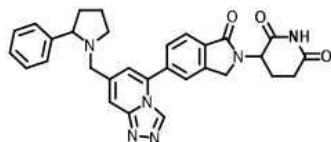


[1853]

[1854] 표제 화합물은, 2-페닐피롤리딘과 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르보알데히드(중간체 2) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1855] LC-MS (ESI): $C_{31}H_{29}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 519.23; 확인된 m/z , 520.23 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 14.2, 6.8 Hz, 3H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.14 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.98 - 2.81 (m, 1H), 2.62 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.37 (ddd, J = 26.2, 15.4, 8.8 Hz, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.82 - 1.78 (m, 2H), 1.69 - 1.53 (m, 1H).

[1856] 실시예 50. 3-(1-옥소-5-(7-((2-페닐피롤리딘-1-일)메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

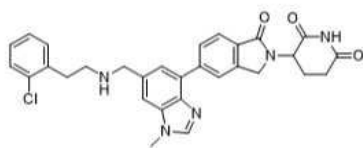


[1857]

[1858] 표제 화합물은, 2-페닐피롤리딘과 5-클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 3) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1859] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{30}H_{28}N_6O_3$, 520.22; 확인된 m/z , 521.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.22 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 10.6 Hz, 3H), 2.94 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.71 - 2.48 (m, 1H), 2.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 2H), 1.98 - 1.83 (m, 3H).

[1860] 실시예 51: 3-(5-(6-(((2-클로로페닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



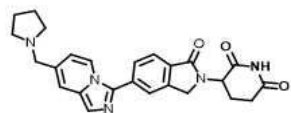
[1861]

[1862] 표제 화합물은, 2-(2-클로로페닐)에탄-1-아민과 4-브로모-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르보알데히드(중간체 4) 간의 환원성 아미노화에 이어서

3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1863] LC-MS (ESI): $C_{30}H_{28}ClN_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 541.19; 확인된 m/z , 542.20 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 7.38 - 7.35 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.95 - 2.90 (m, 2H), 2.86 - 2.80 (m, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.54 - 2.52 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H).

[1864] 실시예 52. 3-(1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-3-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

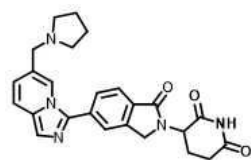


[1865]

[1866] 표제 화합물은, 3-요오드-7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘(중간체 5)과 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1867] LC-MS (ESI): $C_{25}H_{25}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 443.20; 확인된 m/z , 444.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 6.76 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.52 (s, 4H), 2.43 (s, 1H), 2.05 - 2.02 (m, 1H), 1.72 (s, 4H).

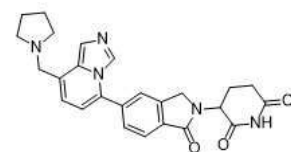
[1868] 실시예 53. 3-(1-옥소-5-(6-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-3-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1869]

[1870] 표제 화합물은, 3-요오드-6-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘(중간체 6)과 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{25}H_{25}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 443.20; 확인된 m/z , 444.21 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 5H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.69 (s, 4H).

[1871] 실시예 54. 3-(1-옥소-5-(8-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



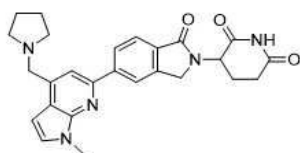
[1872]

[1873] 표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-8-카르보알데히드(중간체 7) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간

체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1874] LC-MS (ESI): $C_{25}H_{25}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 443.20; 확인된 m/z , 444.20 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.19 - 5.15 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.66 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.74 (s, 4H).

[1875] 실시예 55. 3-(5-(1-메틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1876]

[1877] 단계 A: 6-클로로-1-메틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

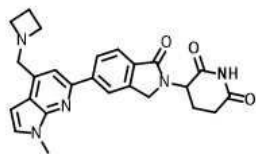
[1878] DMF(5 mL) 중 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8, 200 mg, 1 mmol, 1.0당량) 및 피롤리딘(0.1 mL, 1.2 mmol, 1.2당량)의 용액에 AcOH(0.06 mL, 1 mmol, 1.0당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. $NaBH(OAc)_3$ (326.7 mg, 1.5 mmol, 1.5당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1)로 정제하여 1-({6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일}메틸)피롤리딘(200 mg, 수율 78%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): $C_{13}H_{16}ClN_3$ 에 대해 계산된 질량, 249.10; 확인된 값, 250.10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.59 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.81 - 6.68 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.06 - 2.77 (m, 4H), 1.90 - 1.78 (m, 4H).

[1879] 단계 B: 3-(5-(1-메틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[1880] 디옥산(2 mL) 및 H_2O (0.1 mL) 중 3-[1-옥소-5-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온(74.1 mg, 0.2 mmol, 1.0당량), 1-({6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일}메틸)피롤리딘(50 mg, 0.2 mmol, 1.0당량)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$ (26 mg, 0.04 mmol, 0.2당량) 및 K_3PO_4 (127.5 mg, 0.6 mmol, 3.0당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(5 mL)로 퀀칭시키고 감압 하에 농축시켰다. 수성상을 분취-HPLC(방법 A)(컬럼: YMC-Actus Triart 18C(5 μm , 20 x 250 mm); 이동상: 10분에 걸쳐 (0.1% $HCOOH$ 가 포함된) 물 중 5~99% ACN, 이어서 2분 동안 100% ACN에서 유지; 유속: 25 mL/분)로 정제하여 3-(5-{1-메틸-4-[(피롤리딘-1-일)메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일}-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온 포르메이트(5 mg, 5%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): $C_{26}H_{27}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 457.21; 확인된 값, 458.2 $[M+H]^+$.

[1881] ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.54 - 2.53 (m, 4H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.75 - 1.71 (m, 4H).

[1882] 실시예 56. 3-(5-(4-(아세티딘-1-일메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

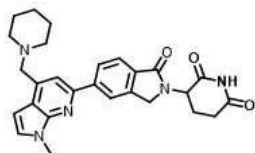


[1883]

[1884] 표제 화합물은, 아제티딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1885] LC-MS (ESI): $C_{25}H_{25}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 443.20; 확인된 m/z , 444.20 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.66 (s, 4H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 1H).

[1886] 실시예 57. 3-(5-(1-메틸-4-(피페리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

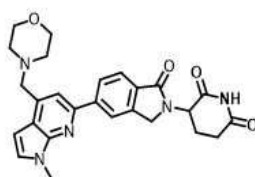


[1887]

[1888] 표제 화합물은, 피페리딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1889] LC-MS (ESI): $C_{27}H_{29}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 471.23; 확인된 m/z , 472.23 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.41 - 8.29 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 4H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.05 (dd, $J = 10.8, 5.8$ Hz, 1H), 1.62 - 1.51 (m, 4H), 1.47 - 1.38 (m, 2H).

[1890] 실시예 58. 3-(5-(1-메틸-4-(모르폴리노메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



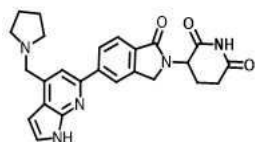
[1891]

[1892] 표제 화합물은, 모르폴린과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1893] LC-MS (ESI): $C_{26}H_{27}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 473.21; 확인된 m/z , 474.21 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 4H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.45 (s, 5H), 2.07 - 2.02 (m, 1H).

[1894] 실시예 59. 3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-

디온



[1895]

[1896]

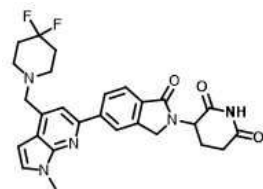
표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 9) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1897]

LC-MS (ESI): $C_{25}H_{25}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 443.20; 확인된 m/z , 444.21 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.95 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.47 - 7.97 (m, 3H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.85 - 4.25 (m, 4H), 3.31 - 2.70 (m, 5H), 2.63 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.64 - 1.91 (m, 5H).

[1898]

실시예 60. 3-(5-(4-((4,4-디플루오로피페리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1899]

[1900]

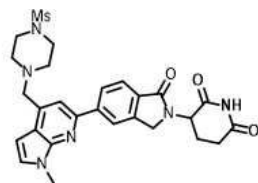
표제 화합물은, 4,4-디플루오로피페리딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1901]

LC-MS (ESI): $C_{27}H_{27}F_2N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 507.21; 확인된 m/z , 508.21 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.02 - 2.85 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 5H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 5H).

[1902]

실시예 61. 3-(5-(1-메틸-4-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1903]

[1904]

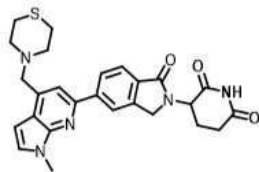
표제 화합물은, 1-(메틸설포닐)피페라진과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1905]

LC-MS (ESI): $C_{27}H_{30}N_6O_5S$ 에 대해 계산된 질량, 550.2; 확인된 m/z , 551.21 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 - 8.32 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 5H), 3.14 - 3.13 (m, 4H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.65 - 2.54 (m,

5H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.05 - 2.03 (m, 1H).

[1906] 실시예 62. 3-(5-(1-메틸-4-(티오모르폴리노메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

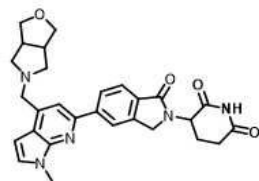


[1907]

[1908] 표제 화합물은, 티오모르폴린과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1909] LC-MS (ESI): $C_{26}H_{27}N_5O_3S$ 에 대해 계산된 질량, 489.18; 확인된 m/z , 490.18 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.72 (d, $J = 4.0$ Hz, 4H), 2.65 - 2.60 (m, 5H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.06 - 2.03 (m, 1H).

[1910] 실시예 63. 3-(5-(1-메틸-4-((테트라하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤-5(3H)-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

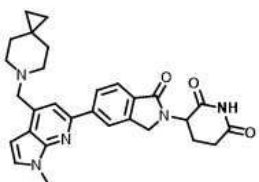


[1911]

[1912] 표제 화합물은, 헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1913] LC-MS (ESI): $C_{28}H_{29}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 499.22; 확인된 m/z , 500.22 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.41 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.94 - 2.89 (m, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.66 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 1H).

[1914] 실시예 64. 3-(5-(4-((6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



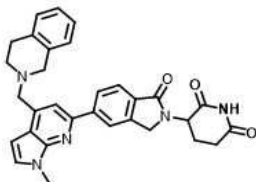
[1915]

[1916] 표제 화합물은, 6-아자스피로[2.5]옥탄과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1917] LC-MS (ESI): $C_{29}H_{31}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 497.24; 확인된 m/z , 498.24 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$)

δ 11.04 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.73 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.46 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.18 - 3.15 (m, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.64 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 1H), 2.08 (dt, J = 10.2, 9.0 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 0.43 - 0.39 (m, 4H).

[1918] 실시예 65. 3-(5-(4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

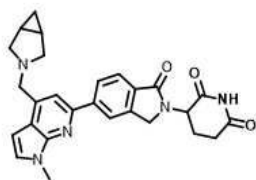


[1919]

[1920] 표제 화합물은, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1921] LC-MS (ESI): $C_{31}H_{29}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 519.23; 확인된 m/z , 520.23 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.56 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 3H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.85 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.07 - 2.04 (m, 1H).

[1922] 실시예 66. 3-(5-(4-((3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

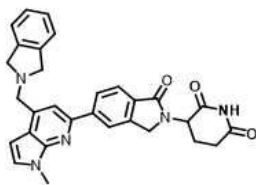


[1923]

[1924] 표제 화합물은, 3-아자바이시클로[3.1.0]헥산과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1925] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{27}H_{27}N_5O_3$, 469.21; 확인된 m/z , 470.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.96 - 2.90 (m, 3H), 2.63 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 3H), 2.11 - 1.98 (m, 1H), 1.39 (s, 2H), 0.74 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 0.43 - 0.29 (m, 1H).

[1926] 실시예 67. 3-(5-(4-(이소인돌린-2-일메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1927]

[1928]

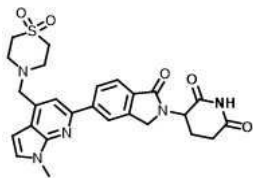
표제 화합물은, 이소인돌린과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1929]

LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{30}H_{27}N_5O_3$, 505.21; 확인된 m/z , 506.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.22 (d, J = 12.2 Hz, 4H), 6.69 (s, 1H), 5.16 - 5.12 (m, H), 4.56 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.94 - 2.89 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 2.05 - 2.02 (m, 1H).

[1930]

실시예 68. 3-(5-(4-((1,1-디옥시도티오모르폴리노)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1931]

[1932]

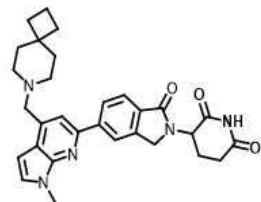
표제 화합물은, 티오모르폴린 1,1-디옥사이드와 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1933]

LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{26}H_{27}N_5O_5S$, 521.17; 확인된 m/z , 522.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.48 - 8.24 (m, 2H), 7.91 - 7.76 (m, 2H), 7.58 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.17 (s, 4H), 2.98 (s, 4H), 2.92 (dd, J = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 2.65 - 2.64 (m, 1H), 2.43 - 2.40 (s, 1H), 2.06 - 2.04 (m, 1H).

[1934]

실시예 69. 3-(5-(4-((7-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1935]

[1936]

표제 화합물은, 7-아자스피로[3.5]노난과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

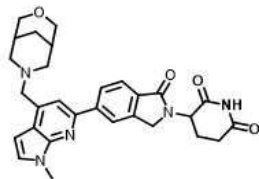
[1937]

LC-MS (ESI): $C_{30}H_{33}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 511.26; 확인된 m/z , 512.27 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 4.66 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.32 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.64 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.43 (m,

1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.92 - 1.89 (m, 2H), 1.85 (s, 4H), 1.69 - 1.63 (m, 4H).

[1938]

실시예 70. 3-(5-(4-((3-옥사-7-아자바이시클로[3.3.1]노난-7-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1939]

[1940]

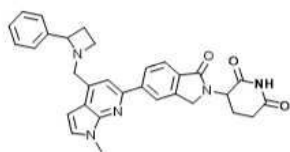
표제 화합물은, 3-옥사-7-아자바이시클로[3.3.1]노난과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1941]

LC-MS (ESI): $C_{29}H_{31}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 513.24; 확인된 m/z , 514.25 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.19 - 5.15 (m, 1H), 4.61 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.58 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.68 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 2H).

[1942]

실시예 71. 3-(5-(1-메틸-4-((2-페닐아제티딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1943]

[1944]

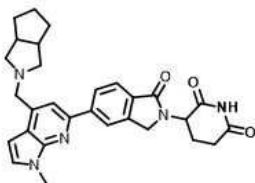
표제 화합물은, 2-페닐아제티딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1945]

LC-MS (ESI): $C_{31}H_{29}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 519.23; 확인된 m/z , 519.23 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 10.2$ Hz, 4H), 3.33 (s, 1H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.63 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 2H).

[1946]

실시예 72. 3-(5-(4-((헥사하이드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1947]

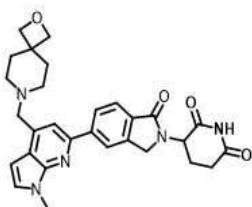
[1948]

표제 화합물은, 옥타하이드로시클로펜타[c]피롤과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인

돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1949] LC-MS (ESI): $C_{29}H_{31}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 497.24; 확인된 m/z , 498.24 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.24 - 3.03 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 5H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 1H), 1.72 - 1.41 (m, 6H).

[1950] 실시예 73. 3-(5-(4-((2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

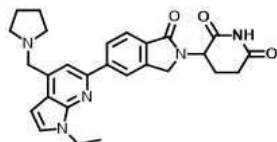


[1951]

[1952] 표제 화합물은, 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1953] LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{31}N_5O_4$, 513.24; 확인된 m/z , 514.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.28 (s, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.46 - 2.31 (m, 5H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.81 (s, 4H).

[1954] 실시예 74. 3-(5-(1-에틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

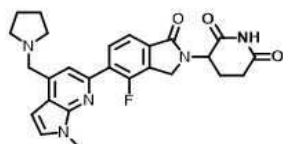


[1955]

[1956] 표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 10) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1957] LC-MS (ESI): $C_{27}H_{29}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 471.23; 확인된 m/z , 472.23 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1.5H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 3.04 - 2.77 (m, 5H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.44 (m, 1H), 2.07 - 2.05 (m, 1H), 1.85 (s, 4H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[1958] 실시예 75. 3-(4-플루오로-5-(1-메틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

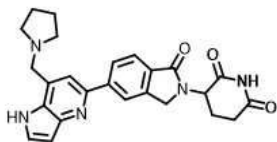


[1959]

[1960] 표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1961] LC-MS (ESI): $C_{26}H_{26}FN_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 475.20; 확인된 m/z , 476.20 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.67 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.01 - 2.58 (m, 6H), 2.47 - 2.46 (m, 1H), 2.07 - 2.03 (m, 1H), 1.80 (s, 4H).

[1962] 실시예 76. 3-(1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

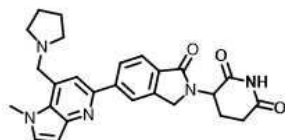


[1963]

[1964] 표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 11) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1965] LC-MS (ESI): $C_{10}H_9ClN_2O_2$ 에 대해 계산된 질량, 443.5; 확인된 m/z , 444.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.30 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.55 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.69 - 2.53 (m, 5H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.75 (s, 4H).

[1966] 실시예 77. 3-(5-(1-메틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

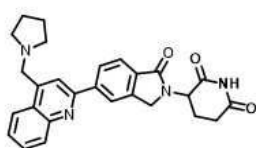


[1967]

[1968] 표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-1-메틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 12) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1969] LC-MS (ESI): $C_{26}H_{27}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 456.4; 확인된 m/z , 458.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.55 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.55 - 2.53 (m, 4H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.73 - 1.71 (m, 4H).

[1970] 실시예 78: 3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)퀴놀린-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



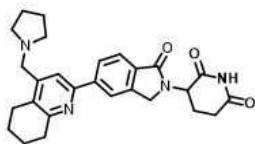
[1971]

[1972] 표제 화합물은, 피롤리딘과 2-클로로퀴놀린-4-카르브알데히드(중간체 22) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈

키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1973] LC-MS (ESI): $C_{26}H_{27}N_4O_3$ 에 대해 계산된 질량, 454.5; 확인된 m/z , 455.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 50.3, 17.4 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.63 (d, J = 20.1 Hz, 5H), 2.45 (dd, J = 13.1, 4.3 Hz, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.75 (s, 4H).

[1974] 실시예 79: 3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

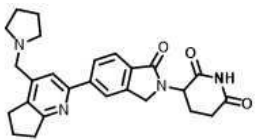


[1975]

[1976] 표제 화합물은, 2-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린 (중간체 23)과 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1977] LC-MS (ESI): $C_{27}H_{30}N_4O_3$ 에 대해 계산된 질량, 458.2; 확인된 m/z , 459.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.98 - 2.87 (m, 3H), 2.80 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.62 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.52 (s, 4H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 4H), 1.74 (s, 4H).

[1978] 실시예 80: 3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

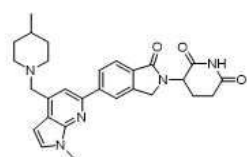


[1979]

[1980] 표제 화합물은, 피롤리딘과 2-클로로-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-4-카르브알데히드 (중간체 24) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1981] LC-MS (ESI): $C_{26}H_{28}N_4O_3$ 에 대해 계산된 질량, 444.2; 확인된 m/z , 445.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.96 (ddd, J = 25.0, 16.5, 6.5 Hz, 5H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.52 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.15 - 1.99 (m, 3H), 1.74 (s, 4H).

[1982] 실시예 81: 3-(5-(1-메틸-4-((4-메틸피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



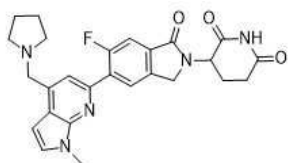
[1983]

[1984] 표제 화합물은, 4-메틸피페리딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드 (중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 55와 유사한 방식으로 제조하였다.

딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{31}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 485.24; 확인된 m/z , 486.25 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 4.58 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.02 - 2.75 (m, 3H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.42 (m, 1H), 2.06 - 2.03 (m, 3H), 1.57 (s, 2H), 1.57- 1.11 (m, 3H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[1985]

실시예 82: 3-(6-플루오로-5-(1-메틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



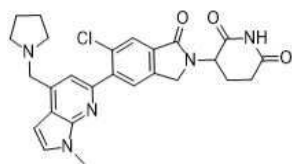
[1986]

[1987]

표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-메틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(6-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 15)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{26}H_{26}FN_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 475.20; 확인된 m/z , 476.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 8.21 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.03 - 2.87 (m, 1H), 2.65 - 2.62 (m, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.73 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -117.08 (s).

[1988]

실시예 83: 3-(6-클로로-5-(1-메틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



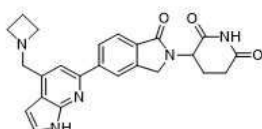
[1989]

[1990]

표제 화합물은, 6-클로로-1-메틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(중간체 8)과 3-(6-클로로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 34)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{26}H_{26}ClN_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 491.17; 확인된 m/z , 493.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 7.88 - 7.87 (m, 2H), 7.58 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.65 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.17 - 5.14 (m, 1H), 4.56 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.94 - 2.88 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.53 (s, 4H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.10 - 2.06 (m, 1H), 1.74 - 1.71 (m, 4H).

[1991]

실시예 84: 3-(5-(4-(아제티딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



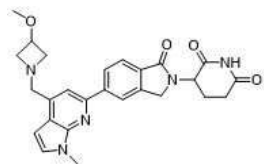
[1992]

[1993]

표제 화합물은, 아제티딘과 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 9) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI):

$C_{24}H_{23}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 429.18; 확인된 m/z , 430.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.76 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 6.61 - 6.59 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 3H).

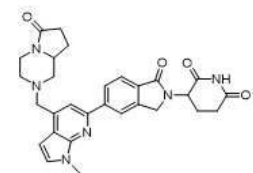
[1994] 실시예 85: 3-(5-(4-((3-메톡시아제티딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1995]

[1996] 표제 화합물은, 3-메톡시아제티딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{26}H_{27}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 473.2; 확인된 m/z , 474.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 6.60 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.05 - 4.03 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.99 - 2.90 (m, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.08 - 2.04 (m, 1H).

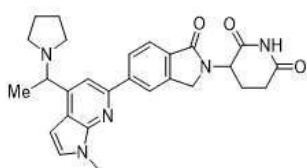
[1997] 실시예 86: 3-(5-(1-메틸-4-((6-옥소헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1998]

[1999] 표제 화합물은, 헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-6(2H)-온과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{29}H_{30}N_6O_4$ 에 대해 계산된 질량, 526.2; 확인된 m/z , 527.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 5H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 3.05 - 2.77 (m, 4H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 2.12 - 1.93 (m, 3H), 1.79 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 1H).

[2000] 실시예 87: 3-(5-(1-메틸-4-(1-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

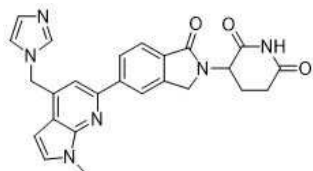


[2001]

[2002] 표제 화합물은, 6-클로로-1-메틸-4-(1-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(중간체 37)과 3-(1-옥소-

5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{27}H_{29}N_5O$ 에 대해 계산된 질량, 471.23; 확인된 m/z , 472.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 11.03 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.59 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.57 - 3.55 (m, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 3H), 2.47 - 2.42 (m, 3H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.70 (s, 4H), 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

[2003] 실시예 88: 3-(5-(4-((1H-이미다졸-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2004]

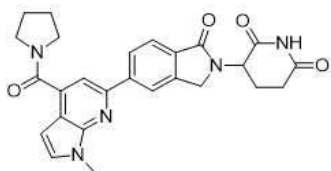
[2005] 단계 A: 4-((1H-이미다졸-1-일)메틸)-6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[2006] DMF(2.0 mL) 중 4-(브로모메틸)-6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(중간체 38, 50 mg, 0.19 mmol, 1.0당량) 및 이미다졸(30 mg, 0.58 mmol, 3.0당량)의 용액에 K_2CO_3 (80 mg, 0.58 mmol, 3.0당량) 및 18-Crown-6(10 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물(20 mL)로 킁치고 EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 8/1 v/v)로 정제하여 4-((1H-이미다졸-1-일)메틸)-6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(35 mg, 60% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{12}H_{11}ClN_4$ 에 대해 계산된 질량, 246.07; 확인된 m/z , 246.9 $[M+H]^+$.

[2007] 단계 B: 3-(5-(4-((1H-이미다졸-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2008] 1,4-디옥산(4.00 mL) 및 물(0.40 mL) 중 4-((1H-이미다졸-1-일)메틸)-6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(405.0 mg, 162 μ mol, 1.0당량)의 용액에 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13, 78 mg, 211 μ mol, 1.3당량)과 제삼인산칼륨(103 mg, 486 μ mol, 3.0당량), 및 1,1'-비스(디-*t*-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드(10.6 mg, 16.2 μ mol, 0.1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 95°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 7/1 v/v)로 정제하여 3-(5-(4-((1H-이미다졸-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(6.2 mg, 수율 8%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{25}H_{22}N_6O_3$ 에 대해 계산된 질량, 454.18; 확인된 m/z , 455.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H).

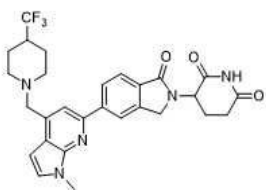
[2009] 실시예 89: 3-(5-(1-메틸-4-(피롤리딘-1-카르보닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2010]

[2011] 표제 화합물은, (6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온(중간체 39)과 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{26}H_{25}N_5O_4$, 471.19; 확인된 m/z , 472.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.59 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H).

[2012] 실시예 90: 3-(5-(1-메틸-4-((4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

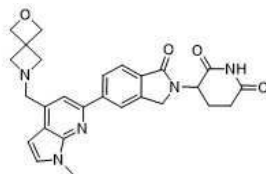


[2013]

[2014] 표제 화합물은, 4-(트리플루오로메틸)피페리딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{28}F_3N_5O_3$, 539.21; 확인된 m/z , 540.3 $[M+H]^+$.

[2015] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 4.58 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 3H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.07 (t, J = 11.2 Hz, 3H), 1.79 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.51 (q, J = 12.2 Hz, 2H).

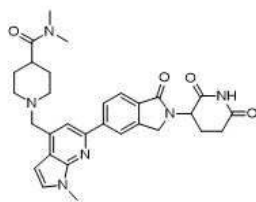
[2016] 실시예 91: 3-(5-(4-((2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2017]

[2018] 표제 화합물은, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{27}H_{27}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 485.2; 확인된 m/z , 486.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.19 - 5.15 (m, 1H), 4.62 (s, 4H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.41 (s, 4H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.06 - 2.03 (m, 1H).

[2019] 실시예 92: 1-((6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메틸)-N,N-디메틸피페리딘-4-카르복사미드



[2020]

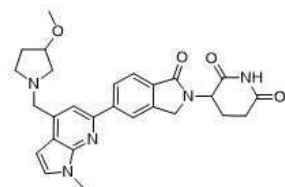
[2021]

표제 화합물은, N,N-디메틸피페리딘-4-카르복스아미드 염산염과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{30}H_{34}N_6O_4$, 542.26; 확인된 m/z , 543.4

$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.58 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.97 - 2.90 (m, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 3H), 1.65 - 1.62 (m, 4H).

[2022]

실시예 93: 3-(5-(4-((3-메톡시피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2023]

[2024]

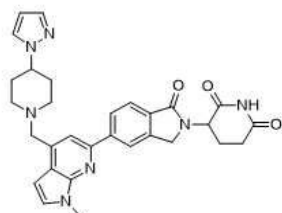
표제 화합물은, 3-메톡시피롤리딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{27}H_{29}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 487.2; 확인된 m/z , 488.3 $[M+H]^+$.

[2025]

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 5H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.70 (s, 1H).

[2026]

실시예 94: 3-(5-(4-((4-(1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



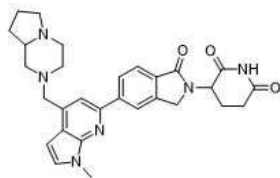
[2027]

[2028]

표제 화합물은, 4-(1H-피라졸-1-일)피페리딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{31}N_7O_3$ 에 대해 계산된 질량, 537.25; 확인된 m/z , 538.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0

Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.22 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 3H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.24 (t, $J = 2.2$ Hz, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 5H)

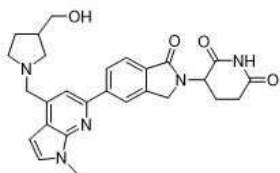
[2029] 실시예 95: 3-(5-(4-((헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2030]

[2031] 표제 화합물은, 옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드 (중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{29}H_{32}N_6O_3$ 에 대해 계산된 질량, 512.25; 확인된 m/z , 513.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 5H), 2.98 - 2.92 (m, 4H), 2.79 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.25 - 2.23 (m, 2H), 2.10 - 2.06 (m, 3H), 1.91 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 3H), 1.31 - 1.21 (m, 1H).

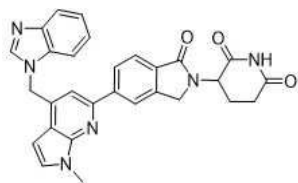
[2032] 실시예 96: 3-(5-(4-((3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2033]

[2034] 표제 화합물은, 피롤리딘-3-일메탄올과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드 (중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{27}H_{29}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 487.22; 확인된 m/z , 488.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 10.25 - 10.09 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 4.8, 3.6$ Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.60 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.48 - 3.24 (m, 5H), 3.05 - 2.89 (m, 2H), 2.64 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 2.50 - 2.39 (m, 2H), 2.17 - 2.03 (m, 2H), 1.88 - 1.65 (m, 1H).

[2035] 실시예 97: 3-(5-(4-((1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



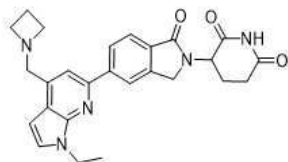
[2036]

[2037] 표제 화합물은, 1H-벤조[d]이미다졸과 4-(브로모메틸)-6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (중간체 38) 간

의 변위에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 88과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{29}H_{24}N_6O_3$ 에 대해 계산된 질량, 504.19; 확인된 m/z , 505.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.52 (dt, $J = 7.2, 3.4$ Hz, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 6.42 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H).

[2038]

실시예 98: 3-(5-(4-(아제티딘-1-일메틸)-1-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



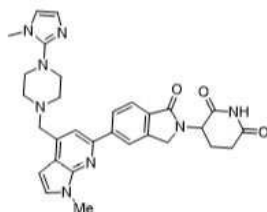
[2039]

[2040]

표제 화합물은, 아제티딘과 6-클로로-1-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 10) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{26}H_{27}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 457.21; 확인된 m/z , 458.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.39 (s, 4H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 3H), 1.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[2041]

실시예 99: 3-(5-(1-메틸-4-((4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피페라진-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



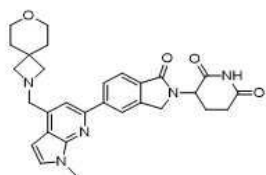
[2042]

[2043]

표제 화합물은, 1-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{32}N_8O_3$ 에 대해 계산된 질량, 552.64; 확인된 m/z , 553.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.99 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 2.65 - 2.62 (m, 5H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H).

[2044]

실시예 100: 3-(5-(4-((7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



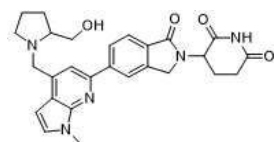
[2045]

[2046]

표제 화합물은, 7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{29}H_{31}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 513.24; 확인된 m/z , 514.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.50 - 3.46 (m, 4H), 3.14 (s, 4H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.07 - 2.04 (m, 1H), 1.71 - 1.68 (m, 4H).

[2047]

실시예 101: 3-(5-(4-((2-하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



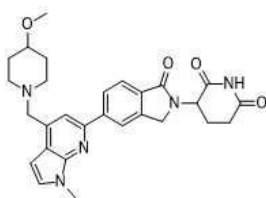
[2048]

[2049]

표제 화합물은, 피롤리딘-2-일메탄올과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{27}H_{29}N_5O_4$, 487.22; 확인된 m/z , 488.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.72 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 3.41 - 3.39 (m, 1H), 3.38 - 3.37 (m, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.69 - 1.53 (m, 3H).

[2050]

실시예 102: 3-(5-(4-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2051]

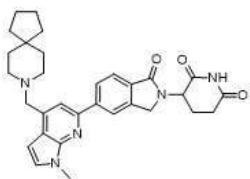
[2052]

표제 화합물은, 4-메톡시피페리딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{31}N_5O_4$, 501.24; 확인된 m/z , 502.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.21 - 3.18 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.20

(t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.84 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 1.49 - 1.46 (m, 2H).

[2053]

실시예 103: 3-(5-(4-((8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



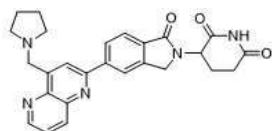
[2054]

[2055]

표제 화합물은, 8-아자스피로[4.5]데칸과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{31}H_{35}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 525.27; 확인된 m/z , 526.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 5H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.56 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H), 1.49 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 1.39 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H).

[2056]

실시예 104: 3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



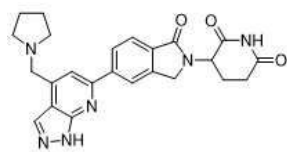
[2057]

[2058]

표제 화합물은, 피롤리딘과 2-클로로-1,5-나프티리딘-4-카르브알데히드(중간체 119) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{26}H_{25}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 455.52; 확인된 m/z , 456.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 9.13 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H), 5.27 - 5.21 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.68 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.12 (s, 4H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.72 - 2.67 (m, 1H), 2.51 - 2.49 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.97 (s, 4H).

[2059]

실시예 105: 3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2060]

[2061]

단계 A: 삼차-부틸 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-카르복실레이트

[2062]

DCM(2.0 mL) 중 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(중간체 36, 50.0 mg, 211 μ mol, 1.0당량) 및 TEA(64.1 mg, 88.3 μ L, 634 μ mol, 3.0당량)의 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, Boc_2O (69.2 mg, 72.8 μ L, 317 μ mol, 1.5당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(6 mL) 속에 붓고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 삼차-부틸 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-카르복실레이트(50.0 mg, 수율 63%)를 황색 오일로서 수득

하였다. LC-MS (ESI): $C_{16}H_{21}ClN_4O_2$ 에 대해 계산된 질량, 336.1; 확인된 m/z , 337.1 $[M+H]^+$.

[2063] 단계 B: 삼차-부틸 6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-카르복실레이트

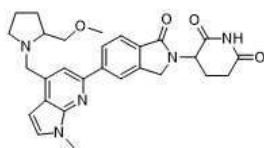
[2064] 디옥산(2 mL) 및 물(0.2 mL) 중 삼차-부틸 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-카르복실레이트(50.0 mg, 148 μmol , 1.0당량) 및 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13, 65.9 mg, 178 μmol , 1.2당량)의 용액에 1,1'-비스(디-*t*-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드(9.68 mg, 14.8 μmol , 0.1당량) 및 제삼인산칼륨(94.5 mg, 445 μmol , 3.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 95

[2065] 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(5 mL) 속에 붓고 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 삼차-부틸 6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-카르복실레이트(20.0 mg, 수율 22%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{29}H_{32}N_6O_5$ 에 대해 계산된 질량, 544.2; 확인된 m/z , 545.2 $[M+H]^+$.

[2066] 단계 C: 3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2067] 디옥산(2 mL) 중 삼차-부틸 6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-카르복실레이트(30.0 mg, 55.1 μmol , 1.0당량)의 용액에 HCl-디옥산(4 N)(0.2 mL, 0.2 mmol, 3.6당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 미정제 생성물을 분취-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart C18(5 μm , 21.2 x 250 mm); 이동상: 20분에 걸쳐 물(0.1% FA) 중 5~95% ACN, 이어서 3분 동안 95% ACN 유지; 유속: 20 mL/분)로 정제하여 3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 포르메이트(2.60 mg, 수율 10%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{24}H_{24}N_6O_3$ 에 대해 계산된 질량, 444.2; 확인된 m/z , 445.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.74 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.58 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 5H), 2.45 - 2.42 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.79 (s, 4H).

[2068] 실시예 106: 3-(5-(4-((2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

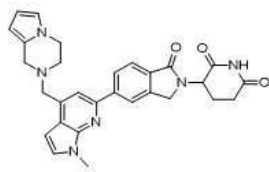


[2069]

[2070] 표제 화합물은, 2-(메톡시메틸)피롤리딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{31}N_5O_4$, 501.24; 확인된 m/z , 502.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.89 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.62 (m, 1H), 4.60 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.42 - 3.31 (m, 5H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.90 - 1.68 (m, 2H).

[2071] 실시예 107: 3-(5-(4-((6,7-디하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-5(4H)-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-

6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



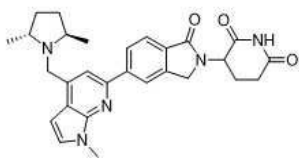
[2072]

[2073]

표제 화합물은, 4,5,6,7-테트라하이드로피롤로[1,5-a]피라진 염산염과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{27}N_7O_3$, 509.22; 확인된 m/z , 510.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.39 – 8.33 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.18 – 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.13 – 4.09 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.05 – 2.97 (m, 2H), 2.96 – 2.88 (m, 1H), 2.65 – 2.60 (m, 1H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H).

[2074]

실시예 108: 3-(5-(4-(((2R,5R)-2,5-디메틸피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



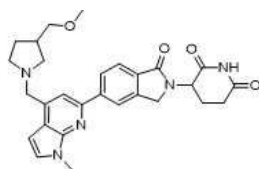
[2075]

[2076]

표제 화합물은, (2R,5R)-2,5-디메틸피롤리딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{31}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 485.24; 확인된 m/z , 486.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.25 – 5.20 (m, 1H), 4.64 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.05 – 2.95 (m, 1H), 2.69 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.54 – 2.45 (m, 1H), 2.19 (s, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.59 (s, 2H), 1.29 (s, 1H), 1.18 (d, J = 4.8 Hz, 7H).

[2077]

실시예 109: 3-(5-(4-((3-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2078]

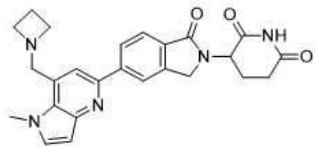
[2079]

표제 화합물은, 3-(메톡시메틸)피롤리딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{31}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 501.24; 확인된 m/z , 502.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.19 – 5.14 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.2

Hz, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 4H), 2.48 - 2.36 (m, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.90 - 1.86 (m, 1H), 1.46 - 1.38 (m, 1H).

[2080]

실시예 110: 3-(5-(7-(아제티딘-1-일메틸)-1-메틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



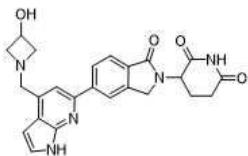
[2081]

[2082]

표제 화합물은, 아제티딘과 5-클로로-1-메틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 12) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{25}H_{25}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 443; 확인된 m/z , 444.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.12 (s, 5H), 3.22 (s, 4H), 2.94 - 2.89 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.08 - 2.03 (m, 3H).

[2083]

실시예 111: 3-(5-(4-((3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



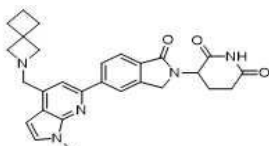
[2084]

[2085]

표제 화합물은, 아제티딘-3-올과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 9) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 회색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{24}H_{23}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 445.2; 확인된 m/z , 446.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.81 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H).

[2086]

실시예 112: 3-(5-(4-((2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2087]

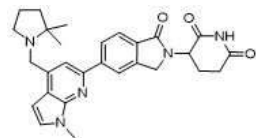
[2088]

표제 화합물은, 2-아자스피로[3.3]헵탄과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{29}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 483.2; 확인된 m/z , 484.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H),

7.73 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.42 (s, 4H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 5H), 1.80 - 1.71 (m, 2H).

[2089]

실시예 113: 3-(5-(4-((2,2-디메틸피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



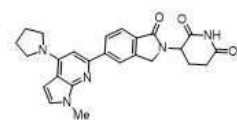
[2090]

[2091]

표제 화합물은, 2,2-디메틸피롤리딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{31}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 485.59; 확인된 m/z , 486.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 3H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.67 (s, 4H), 1.16 (s, 6H).

[2092]

실시예 114: 3-(5-(1-메틸-4-(피롤리딘-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



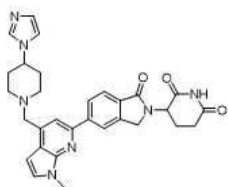
[2093]

[2094]

표제 화합물은, 6-클로로-1-메틸-4-(피롤리딘-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(중간체 40)과 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{25}H_{25}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 443.51; 확인된 m/z , 444.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.13 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.40 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (s, 4H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.46 - 2.32 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.97 (s, 4H).

[2095]

실시예 115: 3-(5-(4-((4-(1H-이미다졸-1-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2096]

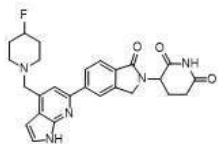
[2097]

표제 화합물은, 4-(1H-이미다졸-1-일)피페리딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{31}N_7O_3$ 에 대해 계산된 질량, 537.62; 확인된 m/z , 538.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.71 (d,

$J = 3.4$ Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.91 (s, 5H), 3.02 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.21 - 2.18 (m, 2H), 2.06 - 2.02 (m, 1H), 1.97 (s, 4H).

[2098]

실시예 116: 3-(5-(4-((4-플루오로피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



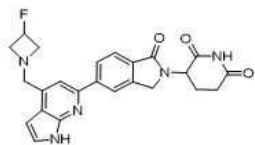
[2099]

[2100]

표제 화합물은, 4-플루오로피페리딘과 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 9) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{26}H_{26}FN_5O_3$, 475.2; 확인된 m/z , 476.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 6.67 (dd, $J = 3.4, 1.8$ Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 15.6$ Hz, 3H), 2.49 - 2.39 (m, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.78 - 1.76 (m, 2H).

[2101]

실시예 117: 3-(5-(4-((3-플루오로아제티딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



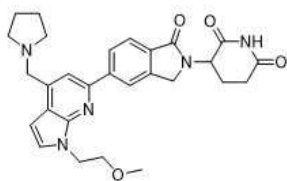
[2102]

[2103]

표제 화합물은, 3-플루오로아제티딘 염산염과 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 9) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{24}H_{22}FN_5O_3$, 447.17; 확인된 m/z , 448.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.77 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 6.60 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.35 - 5.10 (m, 2H), 4.56 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 2H), 3.25 - 3.21 (m, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H).

[2104]

실시예 118: 3-(5-(1-(2-메톡시에틸)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2105]

[2106]

단계 A: 6-클로로-1-(2-메톡시에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드

[2107]

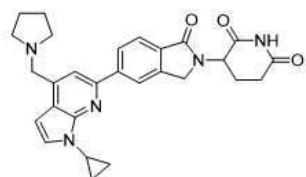
무수 DMF(5 mL) 중 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 9, 100 mg, 554 μ mol,

1.0당량)의 용액에 Cs_2CO_3 (361 mg, 1.11 mmol, 2.0당량)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 그런 다음, 1-브로모-2-메톡시에탄(115 mg, 831 μmol , 1.5당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 얼음처럼 차가운 물(15 mL)로 퀀칭시키고 아세트산 에틸(30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(30 mL x 4)과 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 20% v/v)로 정제하여 6-클로로-1-(2-메톡시에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(50.0 mg, 38% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 238.05; 확인된 m/z, 239.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2108] 단계 B: 3-(5-(1-(2-메톡시에틸)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2109] 표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-(2-메톡시에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$, 501.24; 확인된 m/z, 502.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.60 - 4.42 (m, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 5H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.07 - 2.05 (m, 1H), 1.75 (s, 4H).

[2110] 실시예 119: 3-(5-(1-시클로프로필-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2111]

[2112] 단계 A: 6-클로로-1-(2-메톡시에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드

[2113] MeCN(5.00 mL) 중 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 9, 100 mg, 554 μmol , 1.0당량)의 교반 용액에 시클로프로필보론산(238 mg, 2.77 mmol, 5.0 당량), 아세트산구리 일수화물(221 mg, 1.11 mmol, 2.0당량), 및 TEA(560 mg, 772 μL , 5.54 mmol, 10.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 건조 공기 대기 하에 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(30 mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 20% v/v)로 정제하여 6-클로로-1-시클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(30.0 mg, 수율 24%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$, 220.04; 확인된 m/z, 221.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2114] 단계 B: 3-(5-(1-시클로프로필-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2115] 표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-시클로프로필-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$, 483.23; 확인된 m/z, 484.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 4.58 (d, $J =$

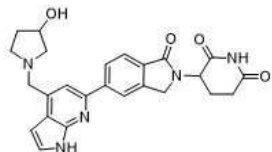
17.2 Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.75 (s, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 5H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.78 (s, 4H), 1.12 - 1.10 (m, 4H).

[2116]

실시예

120:

3-(5-(4-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



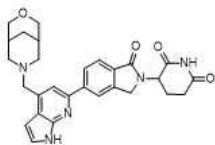
[2117]

[2118]

표제 화합물은, 피롤리딘-3-올과 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 9) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{25}H_{25}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 459.19; 확인된 m/z , 460.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.79 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 6.66 - 6.64 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.56 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.94 - 2.89 (m, 3H), 2.69 - 2.54 (m, 3H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.07 - 2.03 (m, 2H), 1.64 (s, 1H).

[2119]

실시예 121: 3-(5-(4-((3-옥사-7-아자바이시클로[3.3.1]노난-7-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



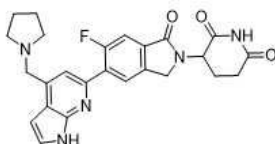
[2120]

[2121]

표제 화합물은, 3-옥사-7-아자바이시클로[3.3.1]노난과 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 9) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{29}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 499.22; 확인된 m/z , 500.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.73 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.86 - 7.58 (m, 3H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.69 (d, $J = 10.8$ Hz, 4H), 3.51 - 3.33 (m, 2H), 3.28 - 3.02 (m, 2H), 2.94 - 2.89 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.06 - 2.03 (m, 1H), 1.83 (s, 4H).

[2122]

실시예 122: 3-(6-플루오로-1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



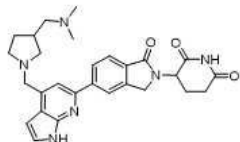
[2123]

[2124]

표제 화합물은, 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(중간체 9)과 3-(6-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 15)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 연황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{24}H_{24}FN_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 461.19; 확인된 m/z , 462.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.93 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H),

4.55 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.81 (s, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -117.07 (s).

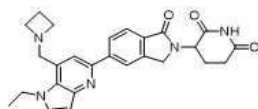
[2125] 실시예 123: 3-(5-(4-((2,2-디메틸피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2126]

[2127] 표제 화합물은, N,N-디메틸-1-(피롤리딘-3-일)메탄아민과 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드 (중간체 9) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대해 계산된 질량, 500.6; 확인된 m/z , 501.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 5H), 2.45 - 2.35 (m, 4H), 2.26 (s, 6H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.50 - 1.39 (m, 1H).

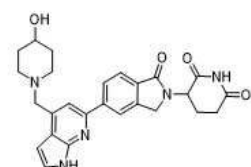
[2128] 실시예 124: 3-(5-(7-(아제티딘-1-일메틸)-1-에틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2129]

[2130] 표제 화합물은, 아제티딘과 5-클로로-1-에틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르브알데히드 (중간체 41) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대해 계산된 질량, 457.21; 확인된 m/z , 458.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.25 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.05 - 2.01 (m, 3H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[2131] 실시예 125: 3-(5-(4-((4-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

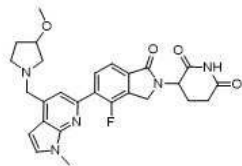


[2132]

[2133] 표제 화합물은, 피페리딘-4-올과 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드 (중간체 9) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$ 에 대해 계산된 질량, 473.21; 확인된 m/z , 474.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.78 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 7.8$ Hz,

1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.52 (s, 1H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 1.79 - 1.73 (m, 2H), 1.51 - 1.45 (m, 2H).

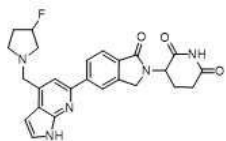
[2134] 실시예 126: 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2135]

[2136] 표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{25}H_{24}FN_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 461.2; 확인된 m/z , 462.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.98 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.66 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.04 - 2.81 (m, 5H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.85 (s, 4H).

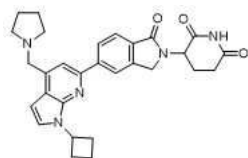
[2137] 실시예 127: 3-(5-(4-((3-플루오로피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2138]

[2139] 표제 화합물은, 3-플루오로피롤리딘과 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 9) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{25}H_{24}FN_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 461.19; 확인된 m/z , 462.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.33 - 5.11 (m, 2H), 4.56 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.92 - 2.64 (m, 4H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.27 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 2.00 - 1.82 (m, 1H).

[2140] 실시예 128: 3-(5-(1-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

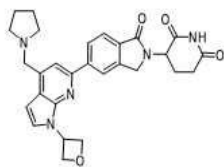


[2141]

[2142] 표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 42) 간의 환원성 아미노화에 이어서 6-클로로-1-시클로부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 13)와의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{29}H_{31}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 497.24; 확인된 m/z , 498.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32

(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 6.68 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.49 - 5.40 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.98 - 2.53 (m, 7H), 2.49 - 2.31 (m, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.74 (s, 4H).

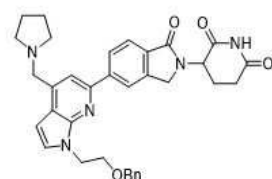
[2143] 실시예 129: 3-(5-(1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2144]

[2145] 표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 6-클로로-1-시클로부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 13)와의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{29}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 499.2; 확인된 m/z , 500.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.15 - 6.10 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 5.06 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 4.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.65 - 2.63 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 4H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 4H).

[2146] 실시예 130: 3-(5-(1-(2-(벤질옥시)에틸)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2147]

[2148] 단계 A: 메틸 1-(2-(벤질옥시)에틸)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[2149] DMF(10.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(500 mg, 2.37 mmol, 1.0당량)의 용액에 ((2-브로모에톡시)메틸)벤젠(766 mg, 3.56 mmol, 1.5당량) 및 Cs_2CO_3 (1.55 g, 4.75 mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H_2O (30 mL)로 희석하고, EA(40 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 40% v/v)로 정제하여 메틸 1-(2-(벤질옥시)에틸)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(610 mg, 수율 74%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{18}H_{17}ClN_2O_3$ 에 대해 계산된 질량, 344.09; 확인된 m/z , 345.1 $[M+H]^+$.

[2150] 단계 B: (1-(2-(벤질옥시)에틸)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올

[2151] THF(10.0 mL) 중 메틸 1-(2-(벤질옥시)에틸)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(600 mg, 1.74 mmol, 1.0당량)의 용액에 $LiAlH_4$ (132 mg, 3.48 mmol, 2.0당량)를 0°C에서 나누어 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ 로 킁칭시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 (1-(2-(벤질옥시)에틸)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(400 mg, 73% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{17}H_{17}ClN_2O_2$ 에 대해 계산된 질량, 316.10; 확인된 m/z , 317.2 $[M+H]^+$.

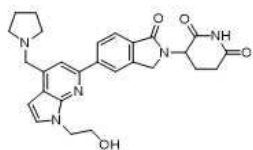
[2152] 단계 C: 1-(2-(벤질옥시)에틸)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드

[2153] DMSO(10.0 mL) 중 (1-(2-(벤질옥시)에틸)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(400 mg, 1.26 mmol, 1.0당량)의 용액에 IBX(707 mg, 2.53 mmol, 2.0당량)를 첨가하고, 혼합물을 30℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 얼음물(30 mL)로 쿼칭시키고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 70% v/v)로 정제하여 1-(2-(벤질옥시)에틸)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(210 mg, 53% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₁₇H₁₅ClN₂O₂에 대해 계산된 질량, 314.08; 확인된 m/z, 315.2 [M+H]⁺.

[2154] 단계 D: 3-(5-(1-(2-(벤질옥시)에틸)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2155] 표제 화합물은, 피롤리딘과 1-(2-(벤질옥시)에틸)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드 간의 환원성 아미노화에 이어서 6-클로로-1-시클로부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 13)와의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): C₃₄H₃₅N₅O₄에 대해 계산된 질량, 577.27; 확인된 m/z, 578.7 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.38 - 8.22 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.64 - 4.34 (m, 6H), 3.97 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.94 - 2.90 (m, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.57 (s, 4H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.07 - 2.03 (m, 1H), 1.74 (s, 4H).

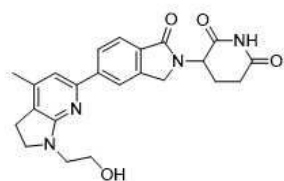
[2156] 실시예 131: 3-(5-(1-(2-히드록시에틸)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2157]

[2158] 2,2,2-트리플루오로에탄올(10.0 mL) 중 3-(5-(1-(2-(벤질옥시)에틸)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(실시예 130, 100 mg, 173 μmol, 1.0당량)의 용액에 10% Pd/C(36.8 mg)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 H₂ (1 atm) 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart 18C(5 μm, 20 x 250 mm); 이동상: 10분에 걸쳐 물(0.1% FA) 중 5-99% ACN, 이어서 2분 동안 100% ACN 유지; 유속: 25 mL/분)로 정제하여 3-(5-(1-(2-히드록시에틸)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 포르메이트(2.00 mg, 수율 2%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): C₂₇H₂₉N₅O₄에 대해 계산된 질량, 487.22; 확인된 m/z, 488.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.57 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.38 (m, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.94 - 2.90 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 5H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.74 (s, 4H).

[2159] 실시예 132 3-(5-(1-(2-히드록시에틸)-4-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



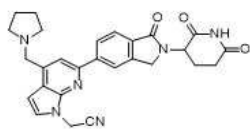
[2160]

[2161] 아세트산 에틸(10.0 mL) 및 AcOH(10 mL) 중 3-(5-(1-(2-(벤질옥시)에틸)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로

[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(실시예 130,

[2162] 0.0 mg, 156 mmol, 1.0당량)의 용액에 10% Pd/C(50 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (1 atm) 하에 40℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart 18C(5 μ m, 20 x 250 mm); 이동상: 10분에 걸쳐 물(0.1% FA) 중 5~99% ACN, 이어서 2분 동안 100% ACN 유지; 유속: 25 mL/분)로 정제하여 3-(5-(1-(2-하이드록시메틸)-4-메틸-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 포르메이트(2.00 mg, 수율 3.5%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{27}H_{29}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 420.18; 확인된 m/z, 421.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.78 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 4H), 3.46 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 3H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.05 - 1.99 (m, 1H).

[2163] 실시예 133: 2-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아세트나이트릴



[2164]

[2165] 단계 A: 메틸 6-클로로-1-(시아노메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[2166] DMF(10.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(500 mg, 2.37 mmol, 1.0당량)의 용액에 CS_2CO_3 (1.55 g, 4.75 mmol, 2.0당량) 및 2-브로모아세트나이트릴(427 mg, 3.56 mmol, 1.5당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H_2O (30 mL)로 희석하고, EA(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 30% v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-1-(시아노메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(420 mg, 수율 70%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{11}H_8ClN_3O_2$ 에 대해 계산된 질량, 249.03; 확인된 m/z, 250.1 $[M+H]^+$.

[2167] 단계 B: 2-(6-클로로-4-(하이드록시메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아세트나이트릴

[2168] MeOH(10.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1-(시아노메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(400 mg, 1.60 mmol, 1.0당량)의 용액에 $NaBH_4$ (300 mg, 8.00 mmol, 5.0당량)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 MeOH(10 mL)로 퀀칭시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 50% v/v)로 정제하여 2-(6-클로로-4-(하이드록시메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아세트나이트릴(250 mg, 수율 78%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{10}H_8ClN_3O$ 에 대해 계산된 질량, 221.04; 확인된 m/z, 222.1 $[M+H]^+$.

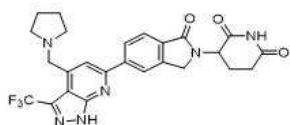
[2169] 단계 C: 2-(6-클로로-4-포르밀-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아세트나이트릴

[2170] DMSO(10.0 mL) 중 2-(6-클로로-4-(하이드록시메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아세트나이트릴(250 mg, 1.35 mmol, 1.0당량)의 용액에 IBX(682 mg, 2.44 mmol, 1.8당량)를 나누어 첨가하고, 혼합물을 30℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 얼음물(30 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 아세트산 에틸, 0% 내지 50%)로 정제하여 2-(6-클로로-4-포르밀-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아세트나이트릴(150 mg, 수율: 70%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{10}H_6ClN_3O$ 에 대해 계산된 질량, 219.02; 확인된 m/z, 220.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H).

[2171] 단계 D: 2-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아세트니트릴

[2172] 표제 화합물은, 피롤리딘과 2-(6-클로로-4-포르밀-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아세트니트릴 간의 환원성 아미노화에 이어서 6-클로로-1-시클로부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 13)와의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{27}H_{26}N_6O_3$ 에 대해 계산된 질량, 482.21; 확인된 m/z , 483.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.42 - 8.35 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.58 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 5H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.74 (s, 4H).

[2173] 실시예 134: 3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2174]

[2175] 단계 A: 에틸 6-클로로-3-요오드-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트

[2176] DMF(100 mL) 중 에틸 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(5.00 g, 22.2 mmol, 1.0당량)의 용액에 K_2CO_3 (3.06 g, 22.2 mmol, 1.0당량) 및 I_2 (5.62 g, 22.2 mmol, 1.0당량)를 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 Na_2SO_3 용액(100 mL)으로 퀀칭시키고, 물(50 mL) 속에 붓고, EA(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(50 mL x 4)로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 5/1 v/v)로 정제하여 에틸 6-클로로-3-요오드-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(5.00 g, 수율 58%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_9H_7ClIN_3O_2$, 351.1; 확인된 m/z , 352.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2177] 단계 B: 에틸 6-클로로-3-요오드-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트

[2178] THF(100 mL) 중 에틸 6-클로로-3-요오드-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(4.20 g, 11.9 mmol, 1.0당량)의 용액에 Cs_2CO_3 (7.79 g, 23.9 mmol, 2.0당량)을 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, SEM-Cl(2.99 g, 3.17 mL, 17.9 mmol, 1.5당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL x 4)로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 v/v)로 정제하여 에틸 6-클로로-3-요오드-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(4.00 g, 수율 63%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{15}H_{21}ClIN_3O_3Si$, 481.1; 확인된 m/z , 482.1 $[M+H]^+$.

[2179] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 - 0.78 (m, 2H), -0.09 (s, 9H).

[2180] 단계 C: 에틸 6-클로로-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트

[2181] DMF(20.0 mL) 중 에틸 6-클로로-3-요오드-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(2.00 g, 4.15 mmol, 1.0당량)의 용액에 요오드화구리(I)(2.37 g, 12.5 mmol, 3.0당량) 및 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포닐)아세트레이트(2.39 g, 12.5 mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에

80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(5 mL) 속에 붓고 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL x 3)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 v/v)로 정제하여 에틸 6-클로로-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(1.30 g, 수율 66%)를 백색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₆H₂₁ClF₃N₃O₃Si, 423.1; 확인된 m/z, 424.1 [M+H]⁺.

[2182] 단계 D: (6-클로로-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)메탄올

[2183] THF(10.0 mL) 중 에틸 6-클로로-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르복실레이트(900 mg, 2.12 mmol, 1.0 당량)의 용액에 디이소부틸알루미늄 수소화물(THF 중 1.5 M)(5.66 mL, 8.49 mmol, 4.0 당량)을 N₂ 하에 -78℃에서 적가하고, 혼합물을 이 온도에서 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 0℃로 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃의 H₂O(5 mL)로 퀀칭시키고, 물(20 mL)로 희석하고, EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1 v/v)로 정제하여 (6-클로로-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)메탄올(800 mg, 수율 89%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₄H₁₉ClF₃N₃O₂Si, 381.1; 확인된 m/z, 382.1 [M+H]⁺.

[2184] 단계 E: 6-클로로-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르브알데히드

[2185] DMSO(15 mL) 중 (6-클로로-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)메탄올(700 mg, 1.83 mmol, 1.0당량)의 용액에 IBX(45 w.t.)(2.8 g, 5.5 mmol, 3.0 당량)을 실온에서 나누어 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃의 포화 수성 NaHCO₃ 용액(50 mL)으로 퀀칭시키고 EA(35 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 H₂O(35 mL x 3)와 염수(35 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EA/PE = 1/5 v/v)로 정제하여 6-클로로-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르브알데히드(600 mg, 수율 78%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₄H₁₇ClF₃N₃O₂Si, 379.1; 확인된 m/z, 380.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.56 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

[2186] 단계 F: 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘

[2187] DCM(10 mL) 중 6-클로로-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르브알데히드(400 mg, 1.05 mmol, 1.0 당량) 및 피롤리딘(150 mg, 173 μL, 2.11 mmol, 2.0 당량)의 용액에 AcOH(0.10 mL, 1.7 mmol, 1.7 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(670 mg, 3.16 mmol, 3.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석하고, 염수(30 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EA/PE = 1/5 v/v)로 정제하여 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(400 mg, 수율 79%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₁₈H₂₆ClF₃N₄O₂Si, 434.1; 확인된 m/z, 435.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.74 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.68 (s, 4H), 1.89 (s, 4H), 0.98 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

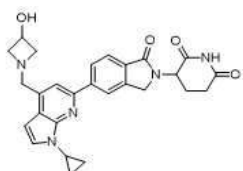
[2188] 단계 G: 3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2189] 디옥산(5 mL) 및 물(0.5 mL) 중 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(100 mg, 230 μmol , 1.0당량)의 용액에 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13, 102 mg, 276 μmol , 1.2당량), Pd(dtpf)Cl₂(15.0 mg, 23.0 μmol , 0.1당량), 및 인산칼륨(146 mg, 690 μmol , 3.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 95℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고 케이크를 EA(20 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 분취-TLC(100% EA, v/v)로 정제하여 3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(140 mg, 수율 85%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₃₁H₃₇F₃N₆O₄Si, 642.2; 확인된 m/z, 643.1 [M+H]⁺.

[2190] 단계 H: 3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2191] DCM(5.0 mL) 중 3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(130 mg, 202 μmol , 1.0당량)의 용액에 TFA(1.48 g, 1.00 mL, 13.0 mmol, 65당량)를 0℃에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(6 mL) 속에 붓고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(30.3 mg, 수율 28%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₂₅H₂₃F₃N₆O₃, 512.1; 확인된 m/z, 513.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.76 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.58 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.94 (dd, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 2.74 - 2.58 (m, 5H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.83 (s, 4H). ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ -73.47 (ppm).

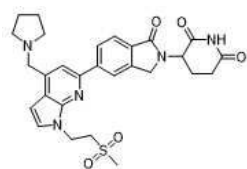
[2192] 실시예 135: 3-(5-(1-시클로프로필-4-((3-하이드록시아세티딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2193]

[2194] 표제 화합물은, 아세티딘-3-올과 6-클로로-1-시클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 30) 간의 환원성 아미노화에 이어서 6-클로로-1-시클로부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 13)와의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₂₇H₂₇N₅O₄, 485.2; 확인된 m/z, 486.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.58 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 4H), 3.17 - 3.13 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.63 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.12 - 1.08 (m, 4H).

[2195] 실시예 136: 3-(5-(1-(2-(메틸설포닐)에틸)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2196]

[2197]

단계 A: 메틸 6-클로로-1-(2-(메틸설포닐)에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트

[2198]

DMF(10.0 mL) 중 1-브로모-2-(메틸설포닐)에탄(666 mg, 3.6 mmol, 1.5당량) 및 메틸 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(500 mg, 2.4 mmol, 1.0당량)의 용액에 Cs_2CO_3 (1.6 g, 4.8 mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EA(100 mL)로 희석하였다. 혼합물을 염수(100 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 3/1 v/v)로 정제하여 메틸 6-클로로-1-(2-(메틸설포닐)에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(430 mg, 수율 57%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ 에 대해 계산된 질량, 316.03; 확인된 m/z, 317.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2199]

단계 B: (6-클로로-1-(2-(메틸설포닐)에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올

[2200]

THF(3.0 mL) 중 메틸 6-클로로-1-(2-(메틸설포닐)에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실레이트(220 mg, 695 μmol , 1.0당량)의 용액에 DIBAL-H(THF 중 2 M)(0.7 mL, 1.4 mmol, 2.0당량)를 N_2 하에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 20/1 v/v)로 정제하여 (6-클로로-1-(2-(메틸설포닐)에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(180 mg, 수율 90%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ 에 대해 계산된 질량, 288.0; 확인된 m/z, 289.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2201]

단계 C: 6-클로로-1-(2-(메틸설포닐)에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드

[2202]

DMSO(5.0 mL) 중 (6-클로로-1-(2-(메틸설포닐)에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메탄올(200 mg, 693 μmol , 1.0당량)의 용액에 IBX(순도 45% W.t)(388 mg, 1.39 mmol, 2.0당량)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-1-(2-(메틸설포닐)에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(120 mg, 수율 60%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ 에 대해 계산된 질량, 286.0; 확인된 m/z, 287.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2203]

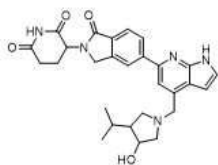
단계 D: 3-(5-(1-(2-(메틸설포닐)에틸)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2204]

표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-(2-(메틸설포닐)에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드 간의 환원성 아미노화에 이어서 6-클로로-1-시클로부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 13)와의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS(ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 에 대해 계산된 질량, 549.2; 확인된 m/z, 550.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.07 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.89 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.99 (dd, J = 10.8, 6.8 Hz, 1H), 2.83 (s, 4H), 2.68 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.53 - 2.44 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.87 (s, 4H).

[2205]

실시예 137: 3-(5-(4-((3-하이드록시-4-이소프로필피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



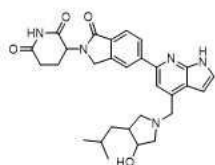
[2206]

[2207]

표제 화합물은, 4-이소프로필피롤리딘-3-올과 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 9) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{31}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 501.2; 확인된 m/z , 502.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.82 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 5.23 - 5.18 (m, 1H), 4.62 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 3H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.73 - 2.64 (m, 3H), 2.48 (tt, J = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 2.27 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.62 (dd, J = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 5.2 Hz, 3H).

[2208]

실시예 138: 3-(5-(4-((3-하이드록시-4-이소부틸피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



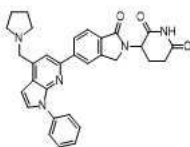
[2209]

[2210]

표제 화합물은, 4-이소프로필피롤리딘-3-올과 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 9) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{31}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 501.2; 확인된 m/z , 502.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.82 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 5.23 - 5.18 (m, 1H), 4.62 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 3H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.73 - 2.64 (m, 3H), 2.48 (tt, J = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 2.27 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.62 (dd, J = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 5.2 Hz, 3H).

[2211]

실시예 138: 3-(5-(4-((3-하이드록시-4-이소부틸피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



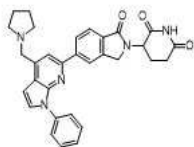
[2212]

[2213]

표제 화합물은, 4-이소부틸피롤리딘-3-올과 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 9) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{29}H_{33}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 515.3; 확인된 m/z , 516.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.76 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 5.18 - 5.13

(m, 1H), 4.56 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 2H), 3.79 - 3.75 (m, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.54 (td, $J = 13.2, 6.8$ Hz, 1H), 1.35 (dt, $J = 13.8, 7.2$ Hz, 1H), 1.18 (dd, $J = 7.6, 5.6$ Hz, 1H), 0.90 - 0.79 (m, 6H).

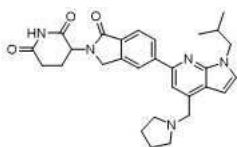
[2214] 실시예 139: 3-(1-옥소-5-(1-페닐-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2215]

[2216] 표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 43) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{31}H_{29}N_5O_3$, 519.23; 확인된 m/z , 520.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.77 (s, 4H), 2.62 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.82 (s, 4H).

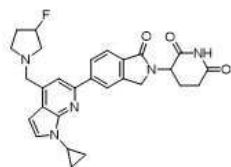
[2217] 실시예 140: 3-(5-(1-이소부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2218]

[2219] 표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-이소부틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 44) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS(ESI): $C_{29}H_{33}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 499.26; 확인된 m/z , 500.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.02 - 2.87 (m, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 5H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 4H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

[2220] 실시예 141: 3-(5-(1-시클로프로필-4-((3-플루오로피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



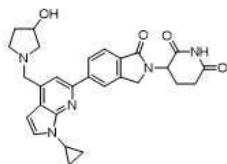
[2221]

[2222] 표제 화합물은, 3-플루오로피롤리딘과 6-클로로-1-시클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 30) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서

제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{28}FN_5O_3$, 501.56; 확인된 m/z , 502.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 10.75 (d, J = 113.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.60 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 1H), 2.64 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.19 - 1.06 (m, 4H). ^{19}F NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ -73.75, -170.22 (ppm).

[2223]

실시예 142: 3-(5-(1-시클로프로필-4-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



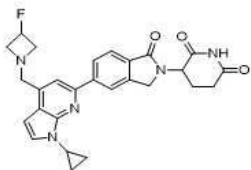
[2224]

[2225]

표제 화합물은, 피롤리딘-3-올과 6-클로로-1-시클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 30) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{29}N_5O_4$, 499.57; 확인된 m/z , 500.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 10.45 (d, J = 86.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.52 (d, J = 44.4 Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.75 (d, J = 27.6 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 3.80 - 3.76 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.13 (s, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.64 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.49 - 2.27 (m, 2H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.93 (d, J = 49.2 Hz, 1H), 1.17 - 1.08 (m, 4H). ^{19}F NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ -73.12 (ppm).

[2226]

실시예 143: 3-(5-(1-시클로프로필-4-((3-플루오로아제티딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



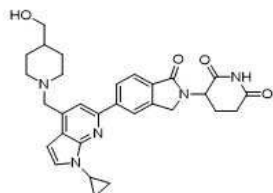
[2227]

[2228]

표제 화합물은, 3-플루오로아제티딘 염산염과 6-클로로-1-시클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 30) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{27}H_{26}FN_5O_3$, 487.2; 확인된 m/z , 488.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.35 - 5.09 (m, 2H), 4.58 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.77 - 3.59 (m, 3H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.63 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.12 - 1.04 (m, 4H).

[2229]

실시예 144: 3-(5-(1-시클로프로필-4-((4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



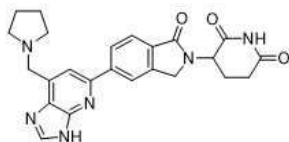
[2230]

[2231]

표제 화합물은, 피페리딘-4-일메탄올과 6-클로로-1-시클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 30) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{30}H_{33}N_5O_4$, 527.2; 확인된 m/z , 528.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.58 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 3.85 - 3.68 (m, 3H), 3.25 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.01 - 2.81 (m, 3H), 2.63 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 3H), 1.63 (s, 2H), 1.37 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 1.19 (s, 1H), 1.10 (d, J = 7.8 Hz, 4H).

[2232]

실시예 145: 3-(1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2233]

[2234]

단계 A: 5-클로로-7-(피롤리딘-1-일메틸)-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

[2235]

DCM(1.50 mL) 중 5-클로로-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 45, 70.0 mg, 224 μ mol, 1.0당량)의 용액에 피롤리딘(19.2 mg, 269 μ mol, 1.2당량) 및 AcOH(0.10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 16시간 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(71.4 mg, 337 μ mol, 1.5당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 30°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(5 mL)으로 퀀칭시키고 DCM(5 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-7-(피롤리딘-1-일메틸)-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(60.0 mg, 수율 72%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{17}H_{27}ClN_4OSi$, 366.16; 확인된 m/z , 367.1 $[M+H]^+$.

[2236]

단계 B: 3-(1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2237]

1,4-디옥산(2.00 mL) 및 물(0.20 mL) 중 5-클로로-7-(피롤리딘-1-일메틸)-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(60.0 mg, 164 μ mol, 1.0당량)의 용액에 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13, 72.6 mg, 196 μ mol, 1.2당량), 제삼인산칼륨(104 mg, 491 μ mol, 3당량), 및 1,1'-비스(디-*t*-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드(10.7 mg, 16.4 μ mol, 0.1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 95°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 7/1 v/v)로 정제하여 3-(1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(70.0 mg, 수율 74%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{30}H_{38}N_6O_4Si$, 574.27; 확인된 m/z , 575.1 $[M+H]^+$.

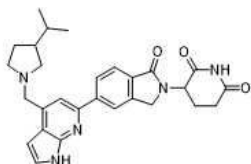
[2238]

단계 C: 3-(1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2239] DCM(1.50 mL) 중 3-(1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(70.0 mg, 122 μ mol, 1.0당량)의 용액에 TFA(3.00 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 미정제 생성물을 분취-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart 18C(5 μ m, 20 x 250 mm); 이동상: 10분에 걸쳐 물(0.05% TFA) 중 5~35% ACN, 6분에 걸쳐 물 중 35~50% ACN, 및 1분에 걸쳐 물 중 50~95% ACN, 이어서 2분 동안 95% ACN 유지; 유속: 25 mL/분)로 정제하여 3-(1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 트리플루오로아세테이트(23.8 mg, 수율 44%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{24}H_{24}N_6O_3$, 444.5; 확인된 m/z, 445.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.20 - 5.16 (m, 1H), 4.67 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.64 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 3H), 1.93 (s, 2H).

[2240] ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -74.26 (ppm).

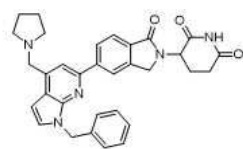
[2241] 실시예 146: 3-(5-(4-((3-이소프로필피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2242]

[2243] 표제 화합물은, 이소프로필피롤리딘 염산염(중간체 46)과 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 9) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{31}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 485.2; 확인된 m/z, 486.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.73 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 1H), 6.62 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 5.16 - 5.13 (m, 1H), 4.54 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 13.8 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 21.6, 9.4 Hz, 1H), 2.80 - 2.61 (m, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.22 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 1.75 (m, 4H), 1.44 (dd, J = 13.6, 6.0 Hz, 2H), 0.84 (dd, J = 18.4, 6.6 Hz, 6H).

[2244] 실시예 147: 3-(5-(1-벤질-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



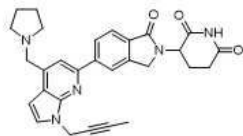
[2245]

[2246] 표제 화합물은, 피롤리딘과 1-벤질-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 47) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{32}H_{31}N_5O_3$, 533.24; 확인된 m/z, 534.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 7.25 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.62 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.08

- 2.01 (m, 1H), 1.73 (s, 4H).

[2247]

실시예 148: 3-(5-(1-(부트-2-인-1-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



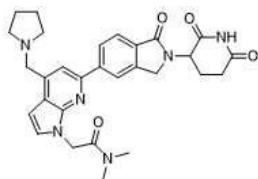
[2248]

[2249]

표제 화합물은, 피롤리딘과 1-(부트-2-인-1-일)-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 48) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{29}N_5O_3$, 495.23; 확인된 m/z , 496.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.76 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.59 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.64 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 3H), 1.91 - 1.87 (m, 2H), 1.81 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -73.56 (ppm).

[2250]

실시예 149: 2-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드



[2251]

[2252]

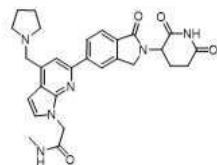
표제 화합물은, 피롤리딘과 2-(6-클로로-4-포르밀-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드(중간체 49) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{29}H_{32}N_6O_4$ 에 대해 계산된 질량, 528.3; 확인된 m/z , 529.3 $[M+H]^+$.

[2253]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.96 - 2.83 (m, 8H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 4H).

[2254]

실시예 150: 2-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드



[2255]

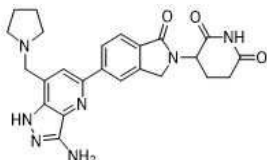
[2256]

표제 화합물은, 피롤리딘과 2-(6-클로로-4-포르밀-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드(중간체 50) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서

제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{30}N_6O_4$ 에 대해 계산된 질량, 514.2; 확인된 m/z , 515.3 $[M+H]^+$.

[2257] ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 4H), 2.67 - 2.59 (m, 4H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 4H).

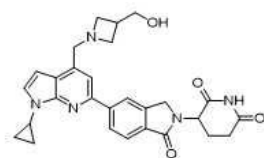
[2258] 실시예 151: 3-(5-(3-아미노-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2259]

[2260] 표제 화합물은, 피롤리딘과 3-아미노-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 27) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링 및 TFA에 의한 SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 134와 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{24}H_{25}N_7O_3$, 459.20; 확인된 m/z , 460.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.13 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.58 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.25 (s, 4H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.64 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.08 - 2.04 (m, 3H), 1.93 (s, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ -74.05 (ppm).

[2261] 실시예 152: 3-(5-(1-시클로프로필-4-((3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

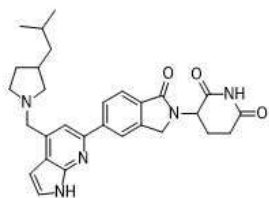


[2262]

[2263] 표제 화합물은, 아제티딘-3-일메탄올 염산염과 6-클로로-1-시클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 30) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{29}N_5O_4$, 499.2; 확인된 m/z , 500.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.59 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.2 Hz, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 3.55 (s, 4H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.63 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 13.4, 4.8 Hz, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.14 - 1.05 (m, 4H).

[2264] 실시예 153: 3-(5-(4-((3-이소부틸피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



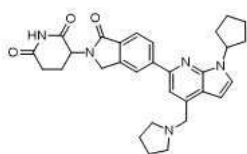
[2265]

[2266]

표제 화합물은, 3-이소부틸피롤리딘(중간체 46과 유사한 합성)과 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 9) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{33}N_5O_3$, 499.26; 확인된 m/z , 500.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.06 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.75 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.37 - 3.07 (m, 2H), 2.94 - 2.89 (m, 1H), 2.63 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.29 (dd, J = 19.89, 10.4 Hz, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 1.76 - 1.46 (m, 2H), 1.36 - 1.21 (m, 4H), 0.86 (t, J = 5.8 Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -73.97 (ppm).

[2267]

실시예 154: 3-(5-(1-시클로헥틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



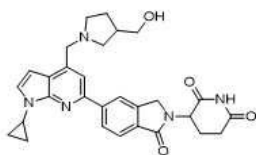
[2268]

[2269]

표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-시클로헥틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 51) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{33}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 511.3; 확인된 m/z , 512.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.39 - 5.26 (m, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 5H), 2.45 - 2.42 (m, 1H), 2.22 - 2.19 (m, 2H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 4H), 1.78 - 1.70 (m, 6H).

[2270]

실시예 155: 3-(5-(1-시클로프로필-4-((3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



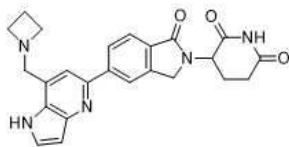
[2271]

[2272]

표제 화합물은, 피롤리딘-3-일메탄올과 6-클로로-1-시클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 30) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{31}N_5O_4$, 513.24; 확인된 m/z , 514.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.55

(d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.63 (d, $J = 18.0$ Hz, 2H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.12 - 1.81 (m, 3H), 1.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H).

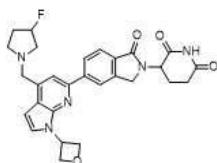
[2273] 실시예 156: 3-(5-(7-(아제티딘-1-일메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2274]

[2275] 표제 화합물은, 아제티딘과 5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 52) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링 및 TFA에 의한 SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 134와 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{24}H_{23}N_5O_3$, 429.18; 확인된 m/z , 430.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.89 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.16 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.57 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.22 - 4.05 (m, 4H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -74.28 (ppm).

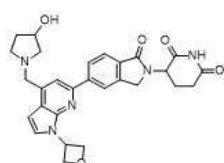
[2276] 실시예 157: 3-(5-(4-((3-플루오로피롤리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2277]

[2278] 표제 화합물은, 3-플루오로피롤리딘과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{28}FN_5O_4$, 517.56; 확인된 m/z , 518.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.15 - 6.11 (m, 1H), 5.30 - 5.13 (m, 2H), 5.07 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H), 4.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H), 2.99 - 2.82 (m, 3H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 1H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -166.55 (ppm).

[2279] 실시예 158: 3-(5-(4-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



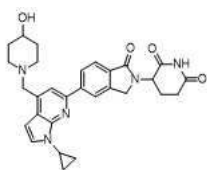
[2280]

[2281]

표제 화합물은, 피롤리딘-3-올과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 흑색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{29}N_5O_5$, 515.57; 확인된 m/z , 516.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.14 - 6.10 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 5.11 - 5.03 (m, 4H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 3.98 (q, J = 14.0 Hz, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 14.0, 8.2 Hz, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.60 (dt, J = 12.8, 8.0 Hz, 1H).

[2282]

실시예 159: 3-(5-(1-시클로프로필-4-((4-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



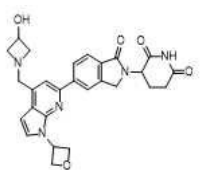
[2283]

[2284]

표제 화합물은, 피페리딘-4-올과 6-클로로-1-시클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 30) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{31}N_5O_4$, 513.2; 확인된 m/z , 514.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.58 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 14.8, 8.0 Hz, 3H), 3.50 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.83 - 2.66 (m, 2H), 2.63 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 3H), 1.74 (s, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.10 (d, J = 7.2 Hz, 4H).

[2285]

실시예 160: 3-(5-(4-((3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



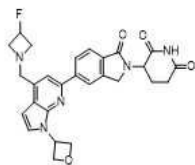
[2286]

[2287]

표제 화합물은, 아제티딘-3-올과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{27}H_{27}N_5O_5$, 501.2; 확인된 m/z , 502.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.75 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.16 - 6.06 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.15 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 3H), 2.63 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H).

[2288]

실시예 161: 3-(5-(4-((3-플루오로아제티딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2289]

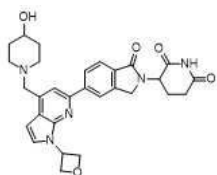
[2290]

표제 화합물은, 3-플루오로아제티딘 염산염과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{27}H_{26}FN_5O_4$, 503.2; 확인된 m/z , 504.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.75 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.14 - 6.09 (m, 1H), 5.30 - 5.13 (m, 2H), 5.07 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 3.23 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.63 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 1H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -177.65 (ppm).

[2291]

실시예 162: 3-(5-(4-((4-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



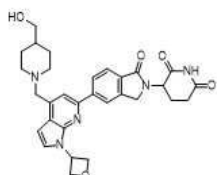
[2292]

[2293]

표제 화합물은, 피페리딘-4-올과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{31}N_5O_5$, 529.2; 확인된 m/z , 530.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.14 - 6.10 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 5.07 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.47 (s, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.63 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

[2294]

실시예 163: 3-(5-(4-((4-하이드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2295]

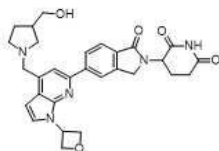
[2296]

표제 화합물은, 피페리딘-4-일메탄올과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{30}H_{33}N_5O_5$, 543.2; 확인된 m/z , 544.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.15 - 6.09 (m, 1H), 5.19 - 5.13 (m, 1H), 5.07 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.27 - 3.24 (m, 2H), 2.96 - 2.85 (m, 3H), 2.63 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 3H), 1.64 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.34 (s, 1H), 1.19 (d, J = 9.6 Hz, 2H).

[2297]

실시예 164: 3-(5-(4-((3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



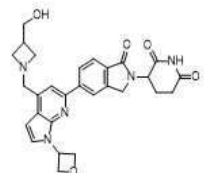
[2298]

[2299]

표제 화합물은, 피롤리딘-3-일메탄올과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{31}N_5O_5$, 529.2; 확인된 m/z , 530.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.78 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.19 - 6.10 (m, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 5.07 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 4.58 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 2.24 (s, 1H), 2.06 - 2.03 (m, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.42 (s, 1H), 1.25 - 1.21 (m, 1H).

[2300]

실시예 165: 3-(5-(4-((3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



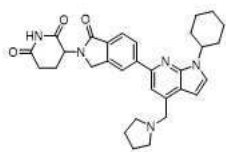
[2301]

[2302]

표제 화합물은, 아제티딘-3-일메탄올 염산염과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{29}N_5O_5$, 515.2; 확인된 m/z , 516.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.76 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.17 - 6.09 (m, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 5.07 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 2H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.06 - 2.03 (m, 1H).

[2303]

실시예 166: 3-(5-(1-시클로헥실-4-(피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



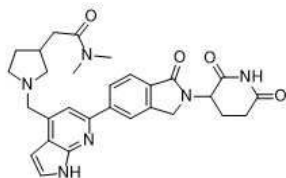
[2304]

[2305]

표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-시클로헥실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 53) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS(ESI): $C_{31}H_{35}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 525.3; 확인된 m/z , 526.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.81 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.94 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.69 - 2.53 (m, 5H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 3H), 1.88 (d, J = 10.6 Hz, 4H), 1.73 (s, 5H), 1.56 - 1.51 (m, 2H), 1.37 - 1.25 (m, 1H).

[2306]

실시예 167: 2-(1-((6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)-N,N-디메틸아세트아미드



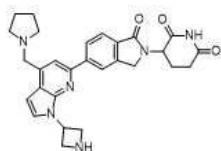
[2307]

[2308]

표제 화합물은, N,N-디메틸-2-(피롤리딘-3-일)아세트아미드 염산염(중간체 54)과 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 9) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{32}N_6O_4$, 528.61; 확인된 m/z , 529.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.56 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 4H), 2.83 - 2.78 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.64 (dd, J = 16.2, 9.8 Hz, 3H), 2.45 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 1H).

[2309]

실시예 168: 3-(5-(1-(아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2310]

[2311]

단계 A: 삼차-부틸 3-(6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트

[2312]

DCM(5.00 mL) 중 삼차-부틸 3-(6-클로로-4-포르밀-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트(중간체 55, 190 mg, 566 μ mol, 1.0당량)의 용액에 피롤리딘(48.3 mg, 679 μ mol, 1.2당량) 및 AcOH(0.10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 16시간 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(180 mg, 849 μ mol, 1.5당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 30°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(10 mL)으로 퀀칭시키고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(15

mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 18/1 v/v)로 정제하여 삼차-부틸 3-(6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트(70.0 mg, 수율 32%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2$, 390.91; 확인된 m/z, 391.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

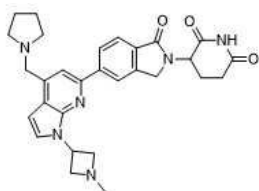
[2313] 단계 B: 삼차-부틸 3-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트

[2314] 1,4-디옥산(2.00 mL) 및 물(0.2 mL) 중 삼차-부틸 3-(6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트(70.0 mg, 179 μmol , 1.0당량)의 용액에 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13, 79.6 mg, 215 μmol , 1.2당량), 제삼인산칼륨(114 mg, 537 μmol , 3.0당량), 및 1,1'-비스(디-t-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드(11.7 mg, 17.9 μmol , 0.1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 95°C 에서 8시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 17/1 v/v)로 정제하여 삼차-부틸 3-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트(80.0 mg, 수율 74%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_5$, 598.7; 확인된 m/z, 599.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2315] 단계 C: 3-(5-(1-(아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2316] DCM(3.00 mL) 중 삼차-부틸 3-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트(80.0 mg, 134 μmol , 1.0당량)의 용액에 TFA(3.00 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 30°C 에서 30분 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 미정제 생성물을 분취-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart C18(5 μm , 21.2 x 250 mm); 이동상: 10분에 걸쳐 물(0.05% TFA) 중 5~25% ACN, 5분에 걸쳐 25~95%, 이어서 3분 동안 95% ACN 유지; 유속: 20 mL/분)로 정제하여 3-(5-(1-(아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(3.90 mg, 수율 5%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$, 498.59; 확인된 m/z, 499.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.37 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.98 - 5.92 (m, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.61 - 4.43 (m, 4H), 3.21 (s, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.64 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 3H), 1.97 - 1.83 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -73.68 (ppm).

[2317] 실시예 169: 3-(5-(1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2318]

[2319] 단계 A: 1-(하이드록시메틸)-3-(5-(1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

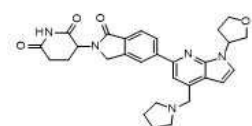
[2320] DMF(1.00 mL) 중 3-(5-(1-(아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(실시예 168, 50.0 mg, 100 μmol , 1.0당량)의 용액에 포름알데히드(H_2O 중 30% W.t)(1.00 mL, 333 μmol , 3.0당량)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시하이드로보레이트(31.9 mg, 150 μmol , 1.5당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 30°C 에서 2시간 동안 교반

하였다. 증발시킨 후, 미정제 생성물을 분취-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart C18(5 μ m, 21.2 x 250 mm); 이동상: 16분에 걸쳐 물(0.1% FA) 중 5~35% ACN, 5분에 걸쳐 물(0.1% FA) 중 35~95% ACN, 이어서 3분 동안 95% ACN 유지; 유속: 20 mL/분)로 정제하여 1-(하이드록시메틸)-3-(5-(1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 및 3-(5-(1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(20.0 mg, 수율 36%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{30}H_{34}N_6O_4$, 542.64; 확인된 m/z , 543.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 140.6 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.25 (dd, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 5.20 - 4.36 (m, 9H), 4.22 - 3.86 (m, 6H), 3.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.08 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.86 - 2.59 (m, 7H), 2.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.79 (s, 4H).

[2321] 단계 B: 3-(5-(1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2322] ACN(2.00 mL) 중 1-(하이드록시메틸)-3-(5-(1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(20.0 mg, 36.9 μ mol, 1.0당량)의 용액을 0°C의 암모니아수로 pH 8로 조정하고, 생성된 혼합물을 5°C에서 30분 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 미정제 생성물을 분취-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart C18(5 μ m, 21.2 x 250 mm); 이동상: 18분에 걸쳐 물(0.1% FA) 중 5~30% ACN, 5분에 걸쳐 물(0.1% FA) 중 30~95% ACN, 이어서 3분 동안 95% ACN 유지; 유속: 20 mL/분)로 정제하여 3-(5-(1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 포르메이트(6.80 mg, 수율 36%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{32}N_6O_3$, 512.61; 확인된 m/z , 513.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.57 - 5.47 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.62 (dd, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 2.56 (s, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (dd, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.74 (s, 4H).

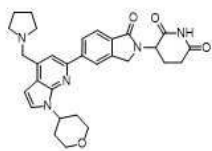
[2323] 실시예 170: 3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-1-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2324]

[2325] 표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 56) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{29}H_{31}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 513.24; 확인된 m/z , 514.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.80 - 5.64 (m, 1H), 5.24 - 5.19 (m, 1H), 4.63 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.08 (m, 4H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.83 (s, 4H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.54 - 2.44 (m, 1H), 2.30 - 2.27 (m, 1H), 2.12 - 2.09 (m, 1H), 1.87 (s, 4H).

[2326] 실시예 171: 3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



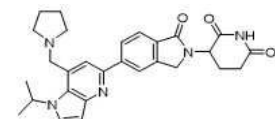
[2327]

[2328]

표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 57) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS(ESI): $C_{30}H_{33}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 527.3; 확인된 m/z , 528.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.25 - 5.20 (m, 1H), 5.18 - 5.10 (m, 1H), 4.64 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.10 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 4H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.49 (dt, J = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 2.11 (dd, J = 10.6, 5.2 Hz, 1H), 2.01 (dd, J = 13.6, 4.4 Hz, 2H), 1.89 - 1.85 (m, 4H).

[2329]

실시예 172: 3-(5-(1-이소프로필-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



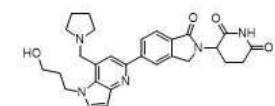
[2330]

[2331]

표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-1-이소프로필-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 58) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{31}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 485.24; 확인된 m/z , 486.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.71 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.36 - 5.24 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.55 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 4H), 2.94 - 2.90 (m, 1H), 2.63 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.72 (s, 4H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[2332]

실시예 173: 3-(5-(1-(3-하이드록시프로필)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2333]

[2334]

단계 A: 1-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-5-클로로-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘

[2335]

DCM(6.0 mL) 중 1-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 59, 100 mg, 283 μ mol, 1.0당량) 및 피롤리딘(30.2 mg, 425 mmol, 1.5당량)의 용액에 AcOH(0.1 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(120 mg, 567 μ mol, 2.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 1-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-5-클로로-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘(50 mg, 수율 43%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{21}H_{34}ClN_3OSi$, 407.22; 확인된 m/z , 408.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.57 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.52 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.52 (s, 4H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.74 - 1.70 (m, 4H), 0.85 (s,

9H), -0.00 (s, 6H).

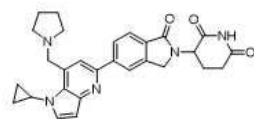
[2336] 단계 B: 3-(5-(1-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2337] 1,4-디옥산(5.0 mL) 및 H₂O(0.5 mL) 중 1-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-5-클로로-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘(50 mg, 123 μ mol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(54.4 mg, 147 μ mol, 1.2당량), 제삼인산칼륨(78 mg, 368 μ mol, 및 3.0당량), 및 1,1'-비스(디-*t*-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드(8.0 mg, 12.3 μ mol, 0.1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 95°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(MeOH/DCM = 10/1 v/v)로 정제하여 3-(5-(1-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(30.0 mg, 수율 40%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₃₄H₄₅N₅O₄Si, 615.32; 확인된 m/z, 616.2 [M+H]⁺.

[2338] 단계 C: 3-(5-(1-(3-하이드록시프로필)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2339] DCM(5.0 mL) 중 3-(5-(1-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(30.0 mg, 48.7 μ mol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 TFA(1.0 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 8시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart 18C(5 μ m, 20 x 250 mm); 이동상: 10분에 걸쳐 물(0.1% TFA) 중 5~99% ACN, 이어서 2분 동안 100% ACN 유지; 유속: 25 mL/분)로 정제하여 3-(5-(1-(3-하이드록시프로필)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 트리플루오로아세트이트(11.0 mg, 수율 17%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₂₈H₃₁N₅O₄, 501.24; 확인된 m/z, 502.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.42 (m, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.42 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.02 - 2.88 (m, 1H), 2.64 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 3H), 2.22 - 1.80 (m, 4H). ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74.35 (ppm).

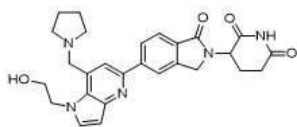
[2340] 실시예 174: 3-(5-(1-시클로프로필-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2341]

[2342] 표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-1-시클로프로필-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 60) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS(ESI): C₂₈H₂₉N₅O₃에 대해 계산된 질량, 483.2; 확인된 m/z, 484.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 - 8.23 (m, 2H), 7.86 - 7.75 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.99 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 4H), 2.44 (dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.05 (dd, *J* = 11.6, 6.4 Hz, 1H), 1.77 - 1.71 (m, 4H), 1.17 - 1.08 (m, 4H).

[2343] 실시예 175: 3-(5-(1-(2-히드록시에틸)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



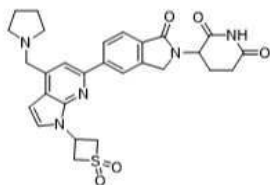
[2344]

[2345]

표제 화합물은, 피롤리딘과 1-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-5-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 61) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링, 및 OTBS 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{27}H_{29}N_5O_4$, 487.22; 확인된 m/z , 488.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 15.6, 11.0 Hz, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.41 - 3.23 (m, 2H), 3.02 - 2.87 (m, 1H), 2.64 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 1H), 2.19 - 1.78 (m, 5H). ^{19}F NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ -74.13 (ppm).

[2346]

실시예 176: 3-(5-(1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



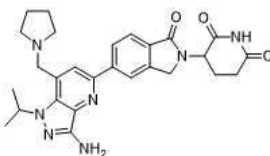
[2347]

[2348]

표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 35) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분(TFA 염)으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{29}N_5O_5S$, 547.63; 확인된 m/z , 548.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.86 - 5.80 (m, 1H), 5.17 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 4.77 (s, 2H), 4.58 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.63 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.09 - 2.04 (m, 3H), 1.95 - 1.84 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ -73.61 (ppm).

[2349]

실시예 177: 3-(5-(3-아미노-1-이소프로필-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2350]

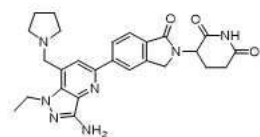
[2351]

표제 화합물은, 피롤리딘과 3-아미노-5-클로로-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 62) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{27}H_{31}N_7O_3Si$, 501.25; 확인된 m/z , 502.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 4.55 (d, J

= 17.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.62 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.51 (s, 4H), 2.44 (s, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.72 (s, 4H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[2352]

실시예 178: 3-(5-(3-아미노-1-에틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



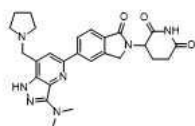
[2353]

[2354]

표제 화합물은, 피롤리딘과 3-아미노-5-클로로-1-에틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 63) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{26}H_{29}N_7O_3$ 에 대해 계산된 질량, 487.56; 확인된 m/z , 488.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.17 - 5.14 (m, 1H), 4.55 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 3H), 3.94 (s, 2H), 2.93 - 2.90 (m, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 5H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.73 (s, 4H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2355]

실시예 179: 3-(5-(3-(디메틸아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



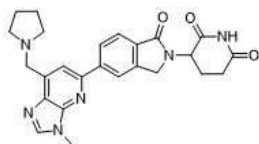
[2356]

[2357]

표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-3-(디메틸아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 64) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{26}H_{29}N_7O_3$, 487.1; 확인된 m/z , 488.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.40 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.59 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.26 (s, 6H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.91 (s, 2H).

[2358]

실시예 180: 3-(5-(3-메틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2359]

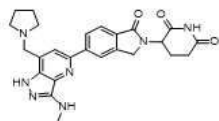
[2360]

표제 화합물은, 피롤리딘과 7-(브로모메틸)-5-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(중간체 65) 간의 변위에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 88과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{25}H_{26}N_6O_3$, 458.52; 확인된 m/z , 459.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.58 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.88 (s, 4H), 2.63 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.47 -

2.42 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.83 (s, 4H).

[2361]

실시예 181: 3-(5-(3-(메틸아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



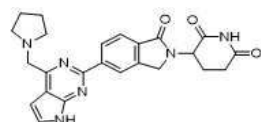
[2362]

[2363]

표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-3-(메틸아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 66) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분(TFA 염)으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{25}H_{27}N_7O_3$, 473.22; 확인된 m/z , 474.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.08 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.57 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.41 - 3.25 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.90 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.92 (s, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -74.01 (ppm).

[2364]

실시예 182: 3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



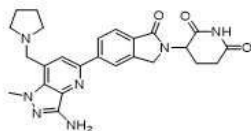
[2365]

[2366]

표제 화합물은, 2-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(중간체 78)과 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{24}H_{24}N_6O_3$ 에 대해 계산된 질량, 444.50; 확인된 m/z , 445.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.62 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 4.59 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.65 (s, 5H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.75 (s, 4H).

[2367]

실시예 183: 3-(5-(3-아미노-1-메틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b] 피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2368]

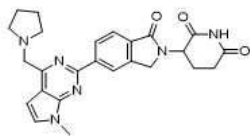
[2369]

표제 화합물은, 피롤리딘과 3-아미노-5-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b] 피리딘-7-카르브알데히드(중간체 67) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{25}H_{27}N_7O_3$, 473.22; 확인된 m/z , 474.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.15 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.63 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 4H), 2.45 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.74 (s, 4H).

[2370]

실시예 184: 3-(5-(7-메틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페

리딘-2,6-디온



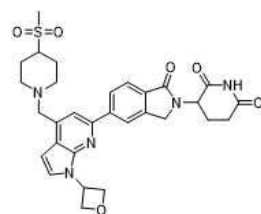
[2371]

[2372]

표제 화합물은, 피롤리딘과 2-클로로-7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-카르보알데히드(중간체 68) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{25}H_{26}N_6O_3$ 에 대해 계산된 질량, 458.52; 확인된 m/z , 459.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.74 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.82 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.61 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.47 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.17 - 2.88 (m, 5H), 2.64 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.87 (s, 4H).

[2373]

실시예 185: 3-(5-(4-((4-(메틸설포닐)피페리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



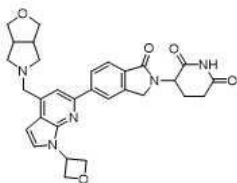
[2374]

[2375]

표제 화합물은, 4-(메틸설포닐)피페리딘과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 회색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{30}H_{33}N_5O_6S$, 591.22; 확인된 m/z , 592.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.17 - 6.09 (m, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 5.08 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 4.58 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 3H), 2.93 (d, J = 9.4 Hz, 4H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 5H), 1.71 - 1.62 (m, 2H).

[2376]

실시예 186: 3-(5-(1-(옥세탄-3-일)-4-((테트라하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤-5(3H)-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2377]

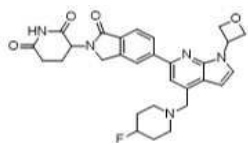
[2378]

표제 화합물은, 헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤 HCl 염과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{30}H_{31}N_5O_5$, 541.61; 확인된 m/z , 542.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.07 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.87 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.20 - 6.16 (m, 1H), 5.24 - 5.20 (m, 1H), 5.13 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 4.63 (d, J = 17.2 Hz,

1H), 4.50 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.49 - 3.46 (m, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.69 (d, $J = 13.4$ Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 1H).

[2379]

실시예 187: 3-(5-(4-((4-플루오로피페리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



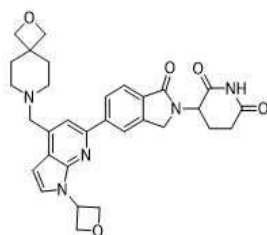
[2380]

[2381]

표제 화합물은, 4-플루오로피페리딘과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{30}FN_5O_4$, 531.23; 확인된 m/z , 532.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.23 - 6.14 (m, 1H), 5.24 - 5.19 (m, 1H), 5.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 4.64 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.03 - 2.97 (m, 1H), 2.71 - 2.67 (m, 3H), 2.51 - 2.45 (m, 3H), 2.11 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.81 - 1.77 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ -73.45 (ppm).

[2382]

실시예 188: 3-(5-(4-((2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



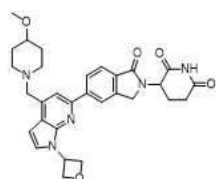
[2383]

[2384]

표제 화합물은, 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{31}H_{33}N_5O_5$ 에 대해 계산된 질량, 555.63; 확인된 m/z , 556.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.07 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.21 - 6.14 (m, 1H), 5.21 - 5.16 (m, 1H), 5.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 4.62 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.33 (s, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.69 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.53 - 2.46 (m, 1H), 2.41 (s, 4H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.86 (s, 4H).

[2385]

실시예 189: 3-(5-(4-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



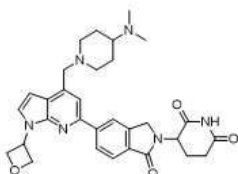
[2386]

[2387]

표제 화합물은, 4-메톡시피페리딘과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{33}N_5O_5$ 에 대해 계산된 질량, 543.25; 확인된 m/z , 544.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.14 - 6.10 (m, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 5.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 4.57 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.63 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.20 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.83 (s, 2H), 1.47 (q, $J = 10.8$ Hz, 2H).

[2388]

실시예 190: 3-(5-(4-((4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



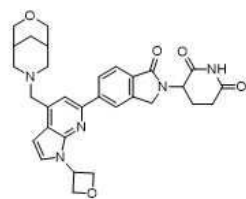
[2389]

[2390]

표제 화합물은, N,N-디메틸피페리딘-4-아민과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{31}H_{36}N_6O_4$, 556.28; 확인된 m/z , 557.39 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.15 - 6.09 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 5.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 4.57 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 3H), 2.63 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.44 (d, $J = 13.2$, 4.4 Hz, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.05 (t, $J = 10.8$ Hz, 3H), 1.79 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.50 (dd, $J = 20.8$, 11.2 Hz, 2H).

[2391]

실시예 191: 3-(5-(4-((3-옥사-7-아자바이시클로 [3.3.1] 노난-7-일) 메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2392]

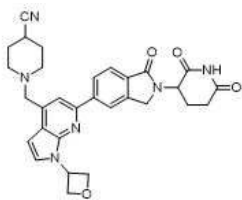
[2393]

표제 화합물은, 3-옥사-7-아자바이시클로 [3.3.1]노난과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{31}H_{33}N_5O_5$, 555.25; 확인된 m/z , 556.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.18 - 6.08 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 5.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 4.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.69 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 2.99 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 2.92 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.62 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 7.4$, 6.0 Hz, 1H), 2.39 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 10.8$ Hz,

1H), 1.71 (s, 2H), 1.61 - 1.55 (m, 1H).

[2394]

실시예 192: 1-((6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카르보니트릴



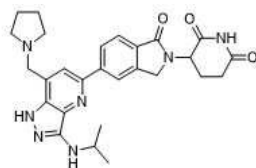
[2395]

[2396]

표제 화합물은, 피페리딘-4-카르보니트릴과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{30}N_6O_4$ 에 대해 계산된 질량, 538.61; 확인된 m/z , 539.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.16 - 6.08 (m, 1H), 5.17 - 5.11 (m, 1H), 5.07 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 4.57 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 2.68 - 2.58 (m, 3H), 2.47 - 2.31 (m, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H).

[2397]

실시예 193: 3-(5-(3-(이소프로필아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



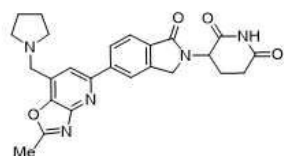
[2398]

[2399]

표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-3-(이소프로필아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 25 또는 중간체 26) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{27}H_{31}N_7O_3$, 501.25; 확인된 m/z , 502.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.73 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.55 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.62 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.45 (dd, J = 13.2, 4.2 Hz, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.75 (s, 4H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[2400]

실시예 194: 3-(5-(2-메틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2401]

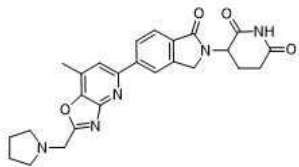
[2402]

표제 화합물은, 피롤리딘과 5-브로모-7-(브로모메틸)-2-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘(중간체 69a) 간의 변위에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 88과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{25}H_{25}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 459.61; 확인된 m/z , 460.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.09 (s,

1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.24 - 5.19 (m, 1H), 4.64 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.73 - 2.64 (m, 5H), 2.54 - 2.45 (m, 1H), 2.14 - 2.10 (m, 1H), 1.82 (s, 4H).

[2403]

실시예 195: 3-(5-(7-메틸-2-(피롤리딘-1-일메틸)옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



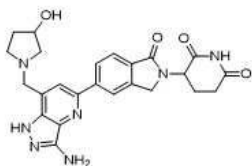
[2404]

[2405]

표제 화합물은, 피롤리딘과 5-브로모-2-(브로모메틸)-7-메틸옥사졸로[4,5-b]피리딘(중간체 69b) 간의 변위에 있어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 88과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{25}H_{25}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 459.61; 확인된 m/z , 460.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 8H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 4H).

[2406]

실시예 196: 3-(5-(3-아미노-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



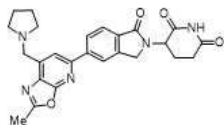
[2407]

[2408]

표제 화합물은, 피롤리딘-3-올과 3-아미노-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 27) 간의 환원성 아미노화에 있어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 회색 고형분(TFA 염)으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{24}H_{25}N_7O_4$, 475.20; 확인된 m/z , 476.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.58 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H), 3.59 (s, 4H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.64 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -73.61 (ppm).

[2409]

실시예 197: 3-(5-(2-메틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)옥사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



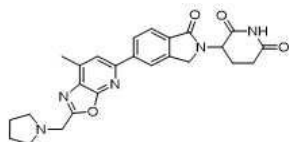
[2410]

[2411]

표제 화합물은, 피롤리딘과 7-(브로모메틸)-5-클로로-2-메틸옥사졸로[5,4-b]피리딘(중간체 70a) 간의 변위에 있어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 88과 유사한 방식으로, 연황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{25}H_{25}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 459.2; 확인된 m/z , 460.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.24 - 5.19

(m, 1H), 4.63 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.06 - 2.93 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.71 (s, 1H), 2.63 (s, 4H), 2.50 (dd, $J = 13.0, 4.6$ Hz, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.80 (s, 4H).

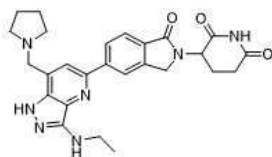
[2412] 실시예 198: 3-(5-(7-메틸-2-(피롤리딘-1-일메틸)옥사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2413]

[2414] 표제 화합물은, 피롤리딘과 2-(브로모메틸)-5-클로로-7-메틸옥사졸로[5,4-b]피리딘(중간체 70b) 간의 변위에 있어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 88과 유사한 방식으로, 연황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{25}H_{25}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 459.2; 확인된 m/z , 460.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.25 - 5.20 (m, 1H), 4.63 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.71 - 2.66 (m, 8H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.81 (s, 4H).

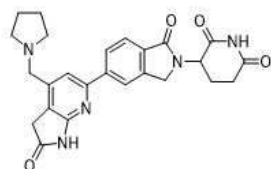
[2415] 실시예 199: 3-(5-(3-(에틸아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2416]

[2417] 표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-3-(에틸아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 71) 간의 환원성 아미노화에 있어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 녹색 오일(TFA 염)으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{26}H_{29}N_7O_3$, 487.23; 확인된 m/z , 488.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.06 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.57 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.14 - 1.86 (m, 7H), 1.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -74.26 (ppm).

[2418] 실시예 200: 3-(1-옥소-5-(2-옥소-4-(피롤리딘-1-일메틸)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2419]

[2420] 단계 A: 3-(1-옥소-5-(2-옥소-4-(피롤리딘-1-일메틸)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

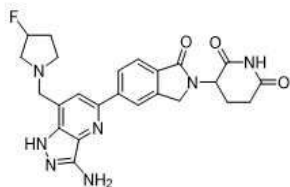
[2421] 1,4-디옥산(2.00 mL) 및 물(0.20 mL) 중 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,3-디하이드로-2H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-온(중간체 72, 15.0 mg, 39.3 μ mol, 1.0당량)의 용액에 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13, 17.4 mg,

47.1 μmol , 1.2당량), 제삼인산칼륨(25.0 mg, 118 μmol , 3당량), 및 1,1'-비스(디-*t*-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드(2.56 mg, 3.93 μmol , 0.1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 95°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 3-(1-옥소-5-(2-옥소-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(10.0 mg, 수율 43%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}$, 589.77; 확인된 m/z , 590.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2422] 단계 B: 3-(1-옥소-5-(2-옥소-4-(피롤리딘-1-일메틸)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2423] DCM(2.00 mL) 중 3-(1-옥소-5-(2-옥소-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(10.0 mg, 17.0 μmol , 1.0당량)의 용액에 TFA(1.00 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 미정제 생성물을 분취-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart C18(5 μm , 21.2 x 250 mm); 이동상: 15분에 걸쳐 물(0.1% FA) 중 5~35% ACN, 5분에 걸쳐 35~95%, 이어서 3분 동안 95% ACN 유지; 유속: 20 mL/분)로 정제하여 3-(1-옥소-5-(2-옥소-4-(피롤리딘-1-일메틸)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 포르메이트(1.10 mg, 수율 14%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$, 459.51; 확인된 m/z , 460.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 31.2, 8.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.15 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 24.4 Hz, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 5H), 2.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 1.75 (s, 4H).

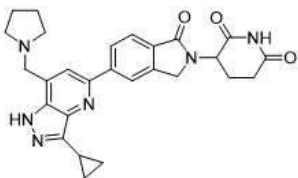
[2424] 실시예 201: 3-(5-(3-아미노-7-((3-플루오로피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2425]

[2426] 표제 화합물은, 3-플루오로피롤리딘 HCl 염과 3-아미노-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 27) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_7\text{O}_3$, 477.19; 확인된 m/z , 478.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.77 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.30 - 5.12 (m, 2H), 4.55 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.02 - 2.71 (m, 5H), 2.62 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.44 - 2.40 (m, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 1H). ^{19}F NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -166.88 (ppm).

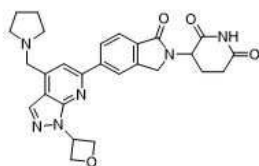
[2427] 실시예 202: 3-(5-(3-시클로프로필-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2428]

[2429] 표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-3-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 73) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{27}H_{28}N_6O_3$ 에 대해 계산된 질량: 484.22; 확인된 m/z , 485.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.87 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.58 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.63 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.56 (s, 4H), 2.46 - 2.41 (m, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.75 (s, 4H), 1.28 - 1.24 (m, 2H), 1.09 - 1.05 (m, 2H).

[2430] 실시예 203: 3-(5-(1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2431]

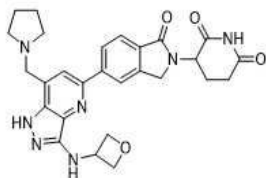
[2432] 단계 A: 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘

[2433] DMF(5.00 mL) 중 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(중간체 36, 200 mg, 845 μ mol, 1.0당량) 및 3-요오드옥세탄(233 mg, 1.27 mmol, 1.5당량)의 용액에 탄산칼륨(350 mg, 2.53 mmol, 3.0당량)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물(6 mL) 속에 붓고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(EA, 100% v/v)로 정제하여 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(70.0 mg, 수율 25%) 및 6-클로로-2-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘(20.0 mg, 수율 7%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{14}H_{17}ClN_4O$, 292.1; 확인된 m/z , 293.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.45 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.08 - 6.04 (m, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.73 (t, J = 3.4 Hz, 4H).

[2434] 단계 B: 3-(5-(1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2435] 디옥산(2 mL) 및 물(0.2 mL) 중 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(70.0 mg, 239 μ mol, 1.0당량) 및 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13, 106 mg, 287 μ mol, 1.2당량)의 용액에 $PdCl_2(dppf)$ (15.6 mg, 23.9 μ mol, 0.1당량) 및 인산칼륨(152 mg, 717 μ mol, 3.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 95°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(5 mL) 속에 붓고 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 8/1 v/v)로 정제하여 3-(5-(1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(27.9 mg, 수율 22%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{27}H_{28}N_6O_4$, 500.1; 확인된 m/z , 501.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.33 - 6.28 (m, 1H), 5.21 - 5.16 (m, 1H), 5.13 - 5.08 (m, 4H), 4.59 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.92 (dd, J = 12.9, 4.6 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 17.8 Hz, 3H), 2.47 - 2.39 (m, 3H), 2.06 - 2.03 (m, 1H), 1.78 (s, 4H).

[2436] 실시예 204: 3-(5-(3-(옥세탄-3-일아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



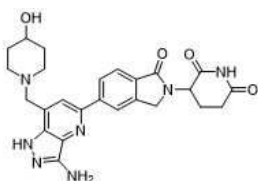
[2437]

[2438]

표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-3-(옥세탄-3-일아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 74) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{27}H_{29}N_7O_4$, 515.23; 확인된 m/z , 516.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.30 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.25 - 5.16 (m, 1H), 4.73 (d, J = 18.6 Hz, 3H), 4.62 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 6H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 2.94 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 5H).

[2439]

실시예 205: 3-(5-(3-아미노-7-((4-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



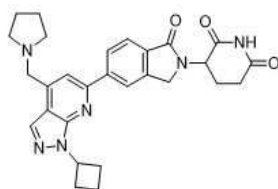
[2440]

[2441]

표제 화합물은, 피페리딘-4-올과 3-아미노-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 27) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 회색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{25}H_{27}N_7O$, 489.21; 확인된 m/z , 490.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.69 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.33 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.56 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.78 - 2.73 (m, 2H), 2.63 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.16 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.49 - 1.44 (m, 2H).

[2442]

실시예 206: 3-(5-(1-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2443]

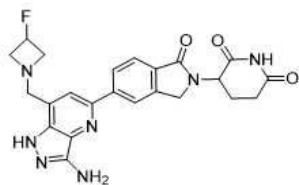
[2444]

표제 화합물은, 브로모시클로부탄에 의한 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(중간체 36)의 알킬화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 203과 유사한 방식으로, 백색 고형분(TFA 염)으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{30}N_6O_3$, 498.2; 확인된 m/z , 499.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.71 - 5.55 (m, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.61

(d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.24 (s, 4H), 2.93 (dd, $J = 22.0$, 8.8 Hz, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.64 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.06 (d, $J = 12.8$ Hz, 3H), 1.98 - 1.83 (m, 4H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -73.57 (ppm).

[2445]

실시예 207: 3-(5-(3-아미노-7-((3-플루오로아제티딘-1-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2446]

[2447]

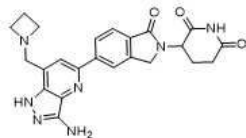
표제 화합물은, 3-플루오로아제티딘 염산염과 3-아미노-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 27) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로,

[2448]

황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_3$, 463.18; 확인된 m/z , 464.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.55 - 5.38 (m, 1H), 5.19 - 5.13 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.59 - 4.42 (m, 8H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -74.07 (ppm).

[2449]

실시예 208: 3-(5-(3-아미노-7-(아제티딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



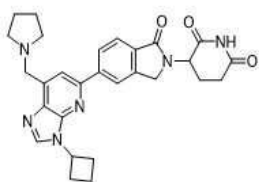
[2450]

[2451]

표제 화합물은, 아제티딘과 3-아미노-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 27) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3$, 445.19; 확인된 m/z , 446.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.89 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (t, $J = 15.2$ Hz, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.21 - 3.94 (m, 2H), 3.58 - 3.46 (m, 4H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 2.05 - 2.02 (m, 1H).

[2452]

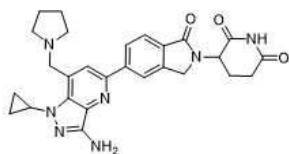
실시예 209: 3-(5-(3-시클로부틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2453]

[2454] 표제 화합물은, 피롤리딘과 7-(브로모메틸)-5-클로로-3-시클로부틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(중간체 75) 간의 변위에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 88과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{30}N_6O_3$, 498.59; 확인된 m/z , 499.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.34 - 5.23 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.59 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.93 (dd, J = 21.8, 9.0 Hz, 3H), 2.82 - 2.74 (m, 2H), 2.60 (dd, J = 26.6, 11.8 Hz, 3H), 2.43 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.88 (s, 4H), 1.55 - 1.42 (m, 1H), 1.30 - 1.26 (m, 1H).

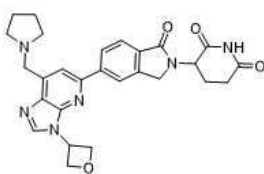
[2455] 실시예 210: 3-(5-(3-아미노-1-시클로프로필-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2456]

[2457] 표제 화합물은, 5-클로로-1-시클로프로필-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(중간체 76)을 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과 스즈키 커플링하는 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{27}H_{29}N_7O_3$ 에 대해 계산된 질량, 499.2; 확인된 m/z , 500.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 4.56 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 1H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 5H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.74 (s, 4H), 1.21 - 1.13 (m, 2H), 1.07 - 0.95 (m, 2H).

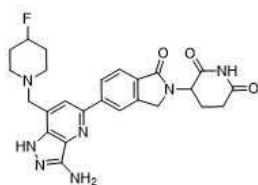
[2458] 실시예 211: 3-(5-(3-(옥세탄-3-일)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b] 피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2459]

[2460] 표제 화합물은, 피롤리딘과 7-(브로모메틸)-5-클로로-3-(옥세탄-3-일)-3H-이미다조[4,5-b] 피리딘(중간체 77) 간의 변위에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 88과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{27}H_{28}N_6O_4$, 500.22; 확인된 m/z , 501.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.98 - 5.91 (m, 1H), 5.24 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 5.06 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 5H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.07 - 2.03 (m, 1H), 1.74 (s, 4H).

[2461] 실시예 212: 3-(5-(3-아미노-7-((4-플루오로피페리딘-1-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



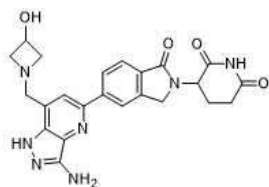
[2462]

[2463]

표제 화합물은, 4-플루오로피페리딘과 3-아미노-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 27) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{25}H_{26}FN_7O_3$, 491.21; 확인된 m/z , 492.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.99 (d, J = 45.4 Hz, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 3H), 4.45 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.49 - 3.22 (m, 4H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.63 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 13.0, 8.6 Hz, 1H), 2.15 - 1.94 (m, 5H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -74.04, -187.41 (ppm).

[2464]

실시예 213: 3-(5-(3-아미노-7-((3-하이드록시아세티딘-1-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



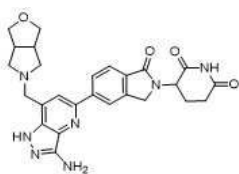
[2465]

[2466]

표제 화합물은, 아세티딘-3-올 염산염과 3-아미노-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 27) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{23}H_{23}N_7O_4$, 461.18; 확인된 m/z , 462.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.45 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 4.39 - 4.33 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.93 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.43 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H).

[2467]

실시예 214: 3-(5-(3-아미노-7-((테트라하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤-5(3H)-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2468]

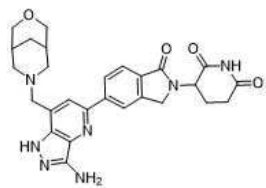
[2469]

표제 화합물은, 헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤 염산염과 3-아미노-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 27) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{26}H_{27}N_7O_4$, 501.21; 확인된 m/z , 502.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.6 Hz, 3H), 4.47 (s, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 4H), 2.95 (d, J = 4.8 Hz,

5H), 2.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 3H).

[2470]

실시예 215: 3-(5-(7-((3-옥사-7-아자바이시클로[3.3.1]노난-7-일)메틸)-3-아미노-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2471]

[2472]

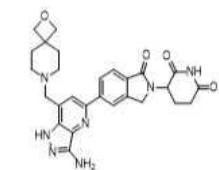
표제 화합물은, 3-옥사-7-아자바이시클로[3.3.1]노난 염산염과 3-아미노-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 27) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로,

[2473]

황색 고형분(TFA 염)으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{27}H_{29}N_7O_4$, 515.23; 확인된 m/z , 516.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 3H), 4.45 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.73 - 3.60 (m, 6H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.93 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.82 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ -74.95 (ppm).

[2474]

실시예 216: 3-(5-(7-((2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)-3-아미노-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



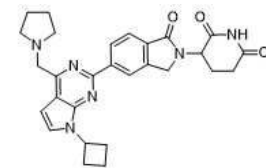
[2475]

[2476]

표제 화합물은, 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난과 3-아미노-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 27) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 회색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{27}H_{29}N_7O_4$, 515.23; 확인된 m/z , 516.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.05 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.60 - 4.31 (m, 8H), 3.58 (s, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 3H), 2.64 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.45 - 2.42 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 3H), 1.83 (s, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -73.71 (ppm).

[2477]

실시예 217: 3-(5-(7-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



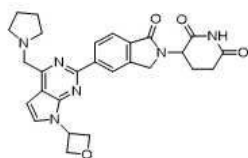
[2478]

[2479]

표제 화합물은, 브로모시클로부탄에 의한 -클로로-4-(피롤리딘-1-일)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(중간체 78)의 알킬화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-

2,6-디온(중간체 13)과 스즈키 커플링에 의해 실시예 203과 유사한 방식으로, 황백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{30}N_6O_3$ 에 대해 계산된 질량: 498; 확인된 m/z , 499.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.67 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.46 - 5.40 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.60 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 8H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.74 (s, 4H).

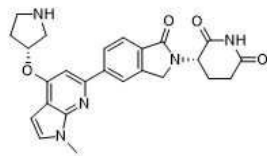
[2480] 실시예 218: 3-(5-(7-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2481]

[2482] 표제 화합물은, 옥세탄-3-일 메탄설포네이트에 의한 -클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (중간체 78)의 알킬화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과 스즈키 커플링에 의해 실시예 203과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{27}H_{28}N_6O_4$, 500.22; 확인된 m/z , 501.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.26 - 6.11 (m, 1H), 5.23 - 5.21 (m, 1H), 5.17 - 5.08 (m, 4H), 4.66 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 5H), 2.53 - 2.41 (m, 1H), 2.13 - 2.10 (m, 1H), 1.81 (s, 4H).

[2483] 실시예 219: (S)-3-(5-(1-메틸-4-(((R)-피롤리딘-3-일)옥시)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2484]

[2485] 단계 A: 4,6-디클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[2486] DMF(15.0 mL) 중 4,6-디클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(1.00 g, 5.35 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 K_2CO_3 (2.22 g, 16.0 mmol, 3.0당량) 및 MeI(1.52 g, 669 μ L, 10.7 mmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (50 mL)로 희석하고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1 v/v)로 정제하여 4,6-디클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(1.00 g, 수율 93%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS: 201 (M+H)⁺. 다음과 같이 수정됨: LC-MS (ESI): $C_8H_6Cl_2N_2$ 에 대해 계산된 질량, 199.99; 확인된 m/z , 201.2 $[M+H]^+$.

[2487] 단계 B: 삼차-부틸 (R)-3-((6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트

[2488] DMF(10.0 mL) 중 삼차-부틸 (R)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트(300 mg, 1.60 mmol, 1.0당량)의 용액에 수소화 나트륨(오일에 현탁된 60%)(57.6 mg, 2.40 mmol, 1.5당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 4,6-디클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(386 mg, 1.92 mmol, 1.2당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액(20 mL)으로 퀀칭시키고 EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EA/PE = 1/5 v/v)로 정제하여 삼차-부틸 (R)-3-((6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트

이트(128 mg, 수율 23%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{17}H_{22}ClN_3O_3$ 에 대해 계산된 질량, 351.13; 확인된 m/z , 352.2 $[M+H]^+$.

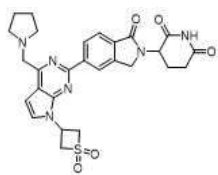
[2489] 단계 C: 삼차-부틸 (R)-3-((6-(2-((S)-1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트

[2490] 1,4-디옥산(6.00 mL) 및 H_2O (0.60 mL) 중 삼차-부틸 (R)-3-((6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트(128 mg, 364 μmol , 1.0당량), 삼차-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트(중간체 33, 210 mg, 473 μmol , 1.3당량), 1,1'-비스(디-*t*-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드(23.7 mg, 36.4 μmol , 0.1당량), 및 제삼인산칼륨(232 mg, 1.09 mmol, 3.0당량)의 혼합물을 N_2 하에 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석하고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 분취-TLC(100% EA)로 정제하여 삼차-부틸 (R)-3-((6-(2-((S)-1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트(138 mg, 수율 60%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{34}H_{43}N_5O_7$ 에 대해 계산된 질량, 633.32; 확인된 m/z , 634.3 $[M+H]^+$.

[2491] 단계 D: (S)-3-(5-(1-메틸-4-(((R)-피롤리딘-3-일)옥시))-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2492] MeCN(10.0 mL) 중 삼차-부틸 (R)-3-((6-(2-((S)-1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트(50.0 mg, 78.9 μmol , 1.0당량)의 용액에 무수 벤젠설포산(37.4 mg, 237 μmol , 3.0당량)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 85°C미만에서 16시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 미정제 생성물을 분취-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart C18(5 μm , 21.2 x 250 mm); 이동상: 23분에 걸쳐 물(0.1% FA) 중 5~95% ACN, 이어서 3분 동안 95% ACN 유지; 유속: 20 mL/분)로 정제하여 (S)-3-(5-(1-메틸-4-(((R)-피롤리딘-3-일)옥시))-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 포르메이트(5.00 mg, 수율 14%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{25}H_{25}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 459.19; 확인된 m/z , 460.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.48 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.50 - 5.48 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.26 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.16 (dd, J = 15.4, 7.8 Hz, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.63 (dd, J = 13.0, 2.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.29 - 2.24 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 2H).

[2493] 실시예 220: 3-(5-(7-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2494]

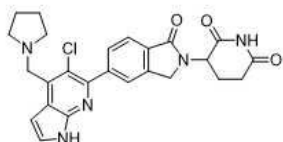
[2495] 표제 화합물은, 3-브로모티에탄 1,1-디옥사이드에 의한 -클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(중간체 78)의 알킬화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과 스즈키 커플링에 의해 실시예 203과 유사한 방식으로, 백색 고형분(TFA 염)으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{27}H_{28}N_6O_5S$, 548.18; 확인된 m/z , 549.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.88 - 8.80 (m, 2H), 7.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.89 - 5.79 (m, 1H), 5.18 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.97 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 4.60 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J =

17.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 2.44 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 5H). ^{19}F NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -73.67 (ppm).

[2496]

실시예 221: 3-(5-(5-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



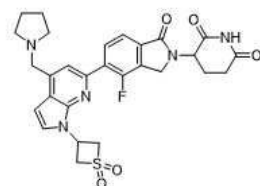
[2497]

[2498]

표제 화합물은, 5,6-디클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (중간체 79)과 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_3$, 477.95; 확인된 m/z , 478.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.90 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 6.75 (dd, $J = 3.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.55 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.62 (d, $J = 12.0$ Hz, 5H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.71 (s, 4H).

[2499]

실시예 222: 3-(5-(1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



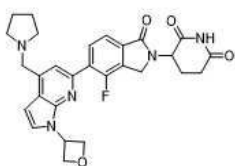
[2500]

[2501]

표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드 (중간체 35) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 14)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$, 565.62; 확인된 m/z , 566.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.82 - 5.74 (m, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.89 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H), 4.66 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.57 (s, 4H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.07 - 2.03 (m, 1H), 1.74 (s, 4H). ^{19}F NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -123.93 (ppm).

[2502]

실시예 223: 3-(4-플루오로-5-(1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



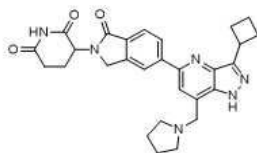
[2503]

[2504]

표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드 (중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 14)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으

로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{28}FN_5O_4$, 517.2; 확인된 m/z , 518.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.09 - 6.05 (m, 1H), 5.17 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 4.67 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.29 (d, J = 2.2 Hz, 4H), 2.92 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.85 (s, 4H).

[2505] 실시예 224: 3-(5-(3-시클로부틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2506]

[2507] 단계 A: 5-클로로-3-시클로부틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘

[2508] DCM(5.0 mL) 중 5-클로로-3-시클로부틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 80, 90 mg, 281 μ mol, 1.0당량)의 용액에 피롤리딘(60 mg, 844 μ mol, 3.0당량) 및 AcOH(33.8 mg, 563 μ mol, 2.0당량)를 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 그런 다음, $NaBH(OAc)_3$ (89.5 mg, 422 μ mol, 1.5당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1 v/v)로 정제하여 5-클로로-3-시클로부틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(30 mg, 수율 28%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{20}H_{27}ClN_4O$ 에 대해 계산된 질량, 374.2; 확인된 m/z , 375.2 $[M+H]^+$.

[2509] 단계 B: 3-(5-(3-시클로부틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2510] 1,4-디옥산(3.0 mL) 및 H_2O (0.2 mL) 중 5-클로로-3-시클로부틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(30 mg, 80 μ mol, 1.0당량) 및 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13, 44.4 mg, 120 μ mol, 1.5당량)의 용액에 K_3PO_4 (51 mg, 240 μ mol, 3.0당량) 및 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (10.4 mg, 16 μ mol, 0.2당량)를 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 95°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 3-(5-(3-시클로부틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(30 mg, 수율 64%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{33}H_{38}N_6O_4$ 에 대해 계산된 질량, 582.3; 확인된 m/z , 583.3 $[M+H]^+$.

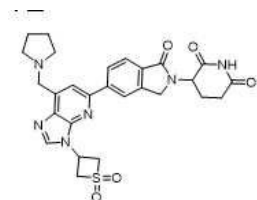
[2511] 단계 C: 3-(5-(3-시클로부틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2512] DCM(3.0 mL) 중 3-(5-(3-시클로부틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(30 mg, 51.5 μ mol, 1.0당량)의 용액에 TFA(1.0 mL, 13.1 mmol, 255당량)를 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 3-(5-(3-시클로부틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(4.1 mg, 수율 16%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{30}N_6O_3$ 에 대해 계산된 질량, 498.2; 확인된 m/z , 499.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ 13.05 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.24 - 5.20 (m, 1H), 4.64 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 7H), 2.50 - 2.45 (m, 3H), 2.21 - 2.06 (m, 3H), 1.83 - 1.80 (m, 4H).

[2513]

실시예 225: 3-(5-(3-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b] 피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



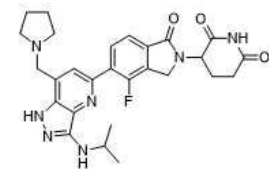
[2514]

[2515]

표제 화합물은, 피롤리딘과 3-(7-(브로모메틸)-5-클로로-3H-이미다조[4,5-b] 피리딘-3-일) 티에탄 1,1-디옥사이드(중간체 81) 간의 알킬화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 203과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{27}H_{28}N_6O_5S$, 548.18; 확인된 m/z , 549.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.70 - 5.63 (m, 1H), 5.20 - 5.08 (m, 3H), 4.91 (dd, J = 15.0, 9.2 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.93 (dd, J = 21.8, 9.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 5H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.09 2.01 (m, 1H), 1.75 (s, 4H).

[2516]

실시예 226: 3-(4-플루오로-5-(3-(이소프로필아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



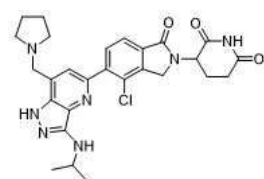
[2517]

[2518]

표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-3-(이소프로필아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 25) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)과의 스즈키 커플링 및 이어지는 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{27}H_{30}FN_7O_3$, 519.24; 확인된 m/z , 520.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 15.0, 7.4 Hz, 2H), 5.65 (s, 1H), 5.16 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.02 - 4.00 (m, 1H), 3.38 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.62 (d, J = 17.0 Hz, 5H), 2.46 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.76 (s, 4H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -73.42, -124.58 (ppm).

[2519]

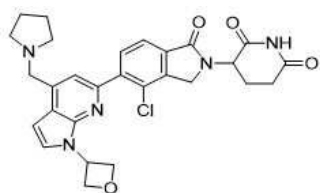
실시예 227: 3-(4-클로로-5-(3-(이소프로필아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2520]

[2521] 표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-3-(이소프로필아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로 [4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 25) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-클로로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 32)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{27}H_{30}ClN_7O_3$, 535.21; 확인된 m/z , 536.21 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 5.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.21 - 5.16 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.62 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.56 (s, 4H), 2.46 (s, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.74 (s, 4H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

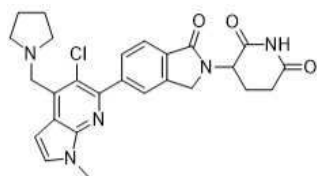
[2522] 실시예 228: 3-(4-클로로-5-(1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2523]

[2524] 표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-클로로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 32)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{28}ClN_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 533.18; 확인된 m/z , 534.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.04 - 5.93 (m, 1H), 5.21 - 5.15 (m, 1H), 5.06 - 5.00 (m, 4H), 4.57 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 4H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 1.75 - 1.69 (m, 4H).

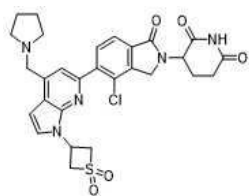
[2525] 실시예 229: 3-(5-(5-클로로-1-메틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2526]

[2527] 표제 화합물은, 피롤리딘과 5,6-디클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 107) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{26}H_{26}ClN_5O_3$, 491.98; 확인된 m/z , 492.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.56 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 4H), 2.43 (dd, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.72 - 1.68 (m, 4H).

[2528] 실시예 230: 3-(4-클로로-5-(1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



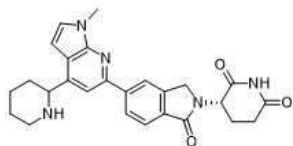
[2529]

[2530]

표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드 (중간체 35) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-클로로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 32)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{28}ClN_5O_5S$, 582.07; 확인된 m/z , 582.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 7.90 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.75 - 5.67 (m, 1H), 5.20 - 5.16 (m, 1H), 4.85 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 4.57 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.69 - 2.52 (m, 5H), 2.46 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.09 - 2.04 (m, 1H), 1.74 (s, 4H).

[2531]

실시예 231: (3S)-3-(5-(1-메틸-4-(피페리딘-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2532]

[2533]

단계 A: 4,6-디클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[2534]

DMF(40.0 mL) 중 4,6-디클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(4.00 g, 21.4 mmol, 1.0당량)의 용액에 NaH(오일에 현탁된 60%)(1.28 g, 32.1 mmol, 1.5당량)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 그런 다음, MeI(4.55 g, 2.01 mL, 32.1 mmol, 1.5당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액(40 mL)으로 퀀칭시키고 아세트산 에틸(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1 v/v)로 정제하여 4,6-디클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(3.70 g, 수율 86%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_8H_6Cl_2N_2$ 에 대해 계산된 질량: 200; m/z 확인된 값, 201.1 $[M+H]^+$

[2535]

단계 B: (1-(삼차-부톡시카르보닐)-4,4-디메틸피페리딘-2-일)염화 아연(II)

[2536]

THF(50.0 mL) 중 삼차-부틸 피페리딘-1-카르복실레이트(4.00 g, 21.6 mmol, 1.0당량) 및 TMEDA(3.01 g, 3.88 mL, 25.9 mmol, 1.2당량)의 용액에 이차-부틸리튬(THF 중 1.4 M)(23.1 mL, 32.4 mmol, 1.5당량)을 N_2 하에 -70°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 -70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 염화 아연(II)(THF 중 0.7 M)(46.3 mL, 32.4 mmol, 1.5당량)을 상기 혼합물에 적가하고, 생성된 혼합물을 -70°C에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 N_2 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[2537]

단계 C: 삼차-부틸 2-(6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)피페리딘-1-카르복실레이트

[2538]

THF(30.0 mL) 중 4,6-디클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(2.00 g, 9.95 mmol, 1.0당량)의 용액에 트리-삼차-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트(1.15 g, 3.98 mmol, 0.4당량), (1-(삼차-부톡시카르보닐)피페리딘-2-일)염화 아연(II) 용액(단계 B)(2.84 g, 9.95 mmol, 1.1당량), 및 디아세톡시팔라듐(447 mg, 1.99 mmol, 0.2당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH_4OH (30 mL)로 퀀칭시키고 아세트산 에틸(40 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc =

2/1 v/v)로 정제하여 삼차-부틸 2-(6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (320 mg, 수율 9%)를 연황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{18}H_{24}ClN_3O_2$ 에 대해 계산된 질량, 349; 확인된 m/z , 350.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.22 - 4.04 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.16 - 3.00 (m, 1H), 2.96 - 2.75 (m, 2H), 2.10 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.61 (d, J = 20.4 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 9.8 Hz, 9H).

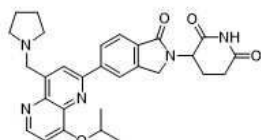
[2539] 단계 D: 삼차-부틸 2-(6-(2-((S)-1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)피페리딘-1-카르복실레이트

[2540] 1,4-디옥산(4.00 mL) 및 H_2O (0.40 mL) 중 삼차-부틸 2-(6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)피페리딘-1-카르복실레이트(100 mg, 286 μ mol, 1.0당량)의 용액에 삼차-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트(중간체 33, 165 mg, 372 μ mol, 1.3당량), 제삼인산칼륨(182 mg, 857 μ mol, 3.0당량), 및 1,1'-비스(디-*t*-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드(18.6 mg, 28.6 μ mol, 0.1당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 95°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 H_2O (5 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1 v/v)로 정제하여 삼차-부틸 2-(6-(2-((S)-1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)피페리딘-1-카르복실레이트(80.0 mg, 수율 44%)를 연황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{35}H_{45}N_5O_6$ 에 대해 계산된 질량, 631; 확인된 m/z , 632.1 $[M+H]^+$.

[2541] 단계 E: (3S)-3-(5-(1-메틸-4-(피페리딘-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2542] ACN(10.0 mL) 중 삼차-부틸 2-(6-(2-((S)-1-아미노-5-(삼차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)피페리딘-1-카르복실레이트(80.0 mg, 127 μ mol, 1.0당량)의 교반 용액에 벤젠설폰산(60.0 mg, 380 μ mol, 3.0당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 95°C에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart 18C(5 μ m, 20 x 250 mm); 이동상: 10분에 걸쳐 물(0.1% TFA) 중 5~99% ACN, 이어서 2분 동안 100% ACN 유지; 유속: 25 mL/분)로 정제하여 (3S)-3-(5-(1-메틸-4-(피페리딘-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 트리플루오로아세트레이트(23.0 mg, 수율 40%)를 연황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): $C_{26}H_{27}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 457; 확인된 m/z , 458.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.92 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.66 - 4.52 (m, 1H), 4.45 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.48 - 3.37 (m, 4H), 3.08 - 2.92 (m, 2H), 2.63 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.11 - 1.78 (m, 5H). ^{19}F NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ -73.84 (ppm).

[2543] 실시예 232: 3-(5-(8-이소프로폭시-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



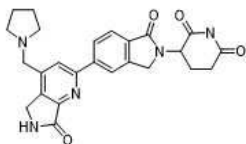
[2544]

[2545] 표제 화합물은, 피롤리딘과 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-이소프로폭시-1,5-나프티리딘(중간체 82) 간의 알킬화에서 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 203과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다 음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{31}N_5O_4$, 513.6; 확인된 m/z , 514.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (d, J

= 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 5.08 - 5.02 (m, 1H), 4.63 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.81 (s, 4H), 2.64 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.84 (s, 4H), 1.48 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

[2546]

실시예 233: 3-(1-옥소-5-(7-옥소-4-(피롤리딘-1-일메틸)-6,7-디하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



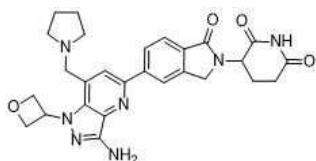
[2547]

[2548]

표제 화합물은, 4-메톡시피페리딘과 2-클로로-7-옥소-6,7-디하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-4-카르브알데히드 (중간체 83) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{25}H_{25}N_5O_4$, 459.19; 확인된 m/z , 460.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 3H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.58 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.19 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.95 (s, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ -73.53 (ppm).

[2549]

실시예 234: 3-(5-(3-아미노-1-(옥세탄-3-일)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



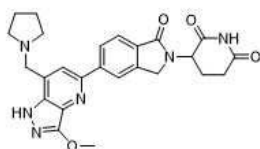
[2550]

[2551]

표제 화합물은, 5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민 (중간체 84)과 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{27}H_{29}N_7O_4$ 에 대해 계산된 질량, 515.2; 확인된 m/z , 516.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.15 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.86 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.93 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.47 - 2.44 (m, 5H), 2.03 (s, 1H), 1.71 (s, 4H).

[2552]

실시예 235: 3-(5-(3-메톡시-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



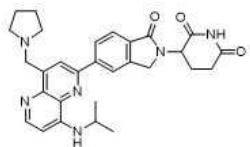
[2553]

[2554]

표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-3-메톡시-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드 (중간체 85) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 13)과 스즈키 커플링 및 N-THP 기의 탈보호에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{25}H_{26}N_6O_4$,

474.2; 확인된 m/z , 475.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.55 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.62 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.43 (dd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.75 (s, 4H).

[2555] 실시예 236: 3-(5-(8-(이소프로필아미노)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2556]

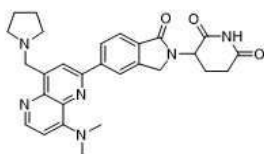
[2557] 단계 A: 6-클로로-N-이소프로필-8-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-4-아민

[2558] DCM(2.00 mL) 중 6-클로로-8-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 91, 70.0 mg, 177 μ mol, 1.0당량)의 용액에 프로판-2-아민(105 mg, 1.77 mmol, 10.0당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 미정제 생성물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-N-이소프로필-8-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-4-아민(20.0 mg, 수율 37%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{16}H_{21}ClN_4$, 304.82; 확인된 m/z , 305.2 $[M+H]^+$.

[2559] 단계 B: 3-(5-(8-(이소프로필아미노)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2560] 1,4-디옥산(2.00 mL) 및 물(0.20 mL) 중 6-클로로-N-이소프로필-8-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-4-아민(20.0 mg, 65.6 μ mol, 1당량)의 용액에 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13, 29.1 mg, 78.7 μ mol, 1.2당량), 제삼인산칼륨(41.8 mg, 197 μ mol, 3.0당량), 및 1,1'-비스(디-*t*-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드(4.28 mg, 6.56 μ mol, 0.1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 95°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart C18(5 μ m, 21.2 x 250 mm); 이동상: 23분에 걸쳐 물(0.1% HCOOH) 중 5-95% ACN, 이어서 3분 동안 95% ACN 유지)로 정제하여 3-(5-(8-(이소프로필아미노)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(1.50 mg, 4% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{29}N_5O_4$, 511.58; 확인된 m/z , 512.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 - 8.42 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.61 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.93 (dd, J = 14.6, 6.4 Hz, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.64 (s, 5H), 2.47 - 2.42 (dd, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.79 (s, 4H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[2561] 실시예 237: 3-(5-(8-(디메틸아미노)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



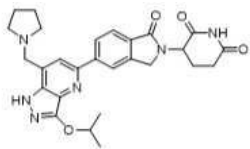
[2562]

[2563] 표제 화합물은, 6-클로로-8-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 91)와 디메틸 아민과의 변위에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 236과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대

해 계산된 질량: $C_{28}H_{30}N_6O_3$, 498.1; 확인된 m/z , 499.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 - 8.30 (m, 3H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.60 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.26 (m, 3H), 3.46 (s, 6H), 2.93 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 25.8 Hz, 5H), 2.43 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.84 (s, 4H).

[2564]

실시예 238: 3-(5-(3-이소프로폭시-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



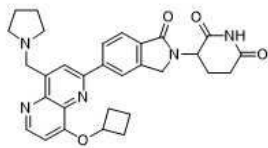
[2565]

[2566]

표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-3-이소프로폭시-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 86) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과 스즈키 커플링 및 N-THP 기의 탈보호에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{27}H_{30}N_6O_4$, 502.2; 확인된 m/z , 503.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.62 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.58 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.63 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 3H), 1.91 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

[2567]

실시예 239: 3-(5-(8-시클로부톡시-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



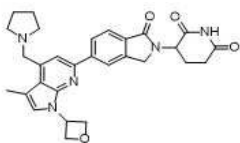
[2568]

[2569]

표제 화합물은, 피롤리딘과 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-시클로부톡시-1,5-나프티리딘(중간체 87) 간의 알킬화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 203과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{30}H_{31}N_5O_4$, 525.61; 확인된 m/z , 526.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.21 - 5.16 (m, 1H), 5.12 - 5.03 (m, 1H), 4.63 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.57 - 4.46 (m, 3H), 3.01 - 2.81 (m, 5H), 2.64 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 5H), 1.80 - 1.72 (m, H).

[2570]

실시예 240: 3-(5-(3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



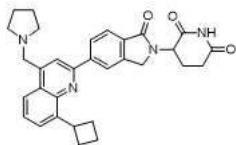
[2571]

[2572]

표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 88) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서

제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{31}N_5O_4$, 513.2; 확인된 m/z , 514.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 6.13 - 6.05 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.92 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.54 (s, 7H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.72 (s, 4H).

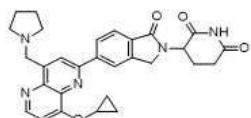
[2573] 실시예 241: 3-(5-(8-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)퀴놀린-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2574]

[2575] 표제 화합물은, 8-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)퀴놀린-2-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 89)와 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{31}H_{32}N_4O_3$, 508.62; 확인된 m/z , 509.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 2H), 4.49 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.69 - 2.53 (m, 7H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.00 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.94 - 1.89 (m, 1H), 1.74 (s, 4H).

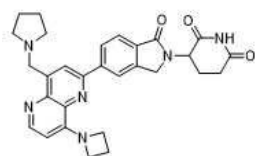
[2576] 실시예 242: 3-(5-(8-시클로프로폭시-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2577]

[2578] 표제 화합물은, 피롤리딘과 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-시클로프로폭시-1,5-나프티리딘(중간체 90) 간의 알킬화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 203과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{29}N_5O_4$, 511.58; 확인된 m/z , 512.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.61 (t, J = 11.0 Hz, 3H), 4.49 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 5H), 2.64 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.88 (s, 4H), 1.00 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 0.92 (s, 2H).

[2579] 실시예 243: 3-(5-(8-(아제티딘-1-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



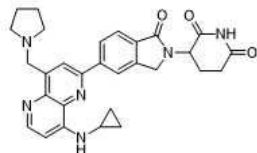
[2580]

[2581] 표제 화합물은, 6-클로로-8-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 91)와 아제티딘과의 변위에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 236과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조

하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{30}N_6O_3$, 510.24; 확인된 m/z , 511.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 17.6, 11.2 Hz, 3H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 5.23 Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.59 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.34 - 3.91 (m, 4H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.76 (s, 4H), 2.63 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.82 (s, 4H).

[2582]

실시예 244: 3-(5-(8-(시클로프로필아미노)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



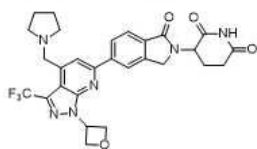
[2583]

[2584]

표제 화합물은, 6-클로로-8-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 91)와 시클로프로판아민과의 변위에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 236과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{30}N_6O_3$, 510.2; 확인된 m/z , 511.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 14.6, 6.8 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.59 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.65 (s, 6H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.79 (s, 4H), 0.93 - 0.86 (m, 2H), 0.71 (d, J = 2.8 Hz, 2H).

[2585]

실시예 245: 3-(5-(1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



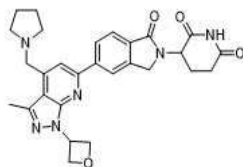
[2586]

[2587]

표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 92) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-클로로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{27}F_3N_6O_4$, 568.2; 확인된 m/z , 569.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 5.12 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 4.61 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.63 (d, J = 17.6 Hz, 5H), 2.43 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.08 - 2.04 (m, 1H), 1.76 (s, 4H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -73.43 (ppm).

[2588]

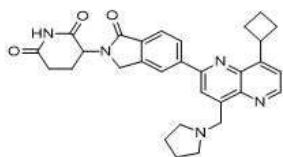
실시예 246: 3-(5-(3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2589]

[2590] 표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 93) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{30}N_6O_4$, 514.23; 확인된 m/z , 515.23 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.31 - 6.17 (m, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 5.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 5.04 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.63 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.46 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.73 (s, 4H).

[2591] 실시예 247: 3-(5-(8-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2592]

[2593] 단계 A: 2-클로로-8-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘

[2594] 건조 THF(20 mL) 중 시클로부틸마그네슘 브로마이드(THF 중 0.5 M)(30 mL, 15 mmol, 1.0당량)의 용액에 $ZnCl_2$ (THF 중 0.5 M)(30 mL, 15 mmol, 1.0당량)를 N_2 하에 0°C에서 적가하고, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

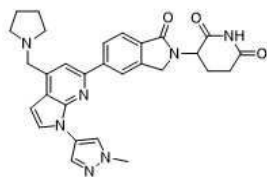
[2595] THF(10.0 mL) 및 NMP(2.0 mL) 중 6-클로로-8-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 91, 200 mg, 505 μ mol, 1.0당량), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드(74.0 mg, 101 μ mol, 0.2당량), 및 염화리튬(64.3 mg, 1.52 mmol, 3.0당량)의 용액에 시클로부틸염화아연(II)(630 mg, 4.04 mmol, 8.0 당량)을 N_2 하에 0°C에서 적가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액(20 mL)으로 퀀칭시키고 EA(30 mL x 4)로 추출하였다. 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 15/1 v/v)로 정제하여 2-클로로-8-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘(25.0 mg, 수율 16%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS(ESI): $C_{17}H_{20}ClN_3$ 에 대해 계산된 질량, 301.13; 확인된 m/z , 302.1 $[M+H]^+$.

[2596] 단계 B: 3-(5-(8-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2597] 1,4-디옥산(2.0 mL) 및 H_2O (0.2 mL) 중 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13, 29.4 mg, 79.5 μ mol, 1.2당량), 2-클로로-8-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘(20.0 mg, 66.3 μ mol, 1.0당량), 및 K_3PO_4 (42.2 mg, 199 μ mol, 3.0당량)의 용액에 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (8.6 mg, 13.3 μ mol, 0.2당량)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(5 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(5 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 3-(5-(8-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 포르메이트(5.5 mg, 16% 수율)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS(ESI): $C_{30}H_{31}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 509.2; 확인된 m/z , 510.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.19 - 5.15 (m, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 2H), 4.50 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.94 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.69 - 2.65 (m, 4H), 2.63 - 2.54 (m, 3H), 2.45 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.35 - 2.28 (m, 2H), 2.20 (dd, J = 18.6, 9.2 Hz, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.95

- 1.90 (m, 1H), 1.81 - 1.76 (m, 4H).

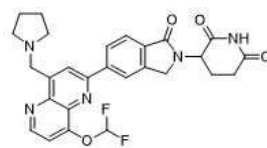
[2598] 실시예 248: 3-(5-(1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2599]

[2600] 표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 94) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{29}N_7O_3$, 523.23; 확인된 m/z , 524.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 2H), 6.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.59 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.64 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.56 (s, 4H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.75 (s, 4H).

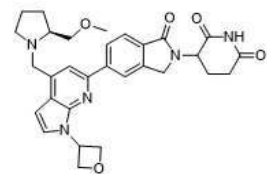
[2601] 실시예 249: 3-(5-(8-(디플루오로메톡시)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2602]

[2603] 표제 화합물은, 피롤리딘과 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-(디플루오로메톡시)-1,5-나프티리딘(중간체 95) 간의 알킬화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 203과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{27}H_{25}F_2N_5O_4$, 521.52; 확인된 m/z , 522.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.21 - 5.16 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.64 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.11 - 2.87 (m, 5H), 2.64 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.07 (dt, J = 10.2, 5.0 Hz, 1H), 1.89 (s, 4H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -83.57 (ppm).

[2604] 실시예 250: 3-(5-(4-(((S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



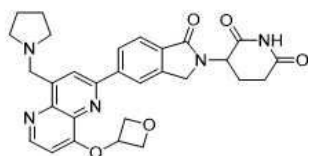
[2605]

[2606] 표제 화합물은, (S)-2-메톡시메틸-피롤리딘과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분(TFA 염)으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{30}H_{33}N_5O_5$, 543.25; 확인된 m/z ,

544.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.18 - 6.14 (m, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 5.13 - 5.03 (m, 4H), 4.92 - 4.89 (m, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 1H), 4.59 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.68 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 3.40 (s, 5H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.63 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 2H), 1.87 (s, 1H), 1.74 (s, 1H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -73.55 (ppm).

[2607]

실시예 251: 3-(5-(8-(옥세탄-3-일옥시)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



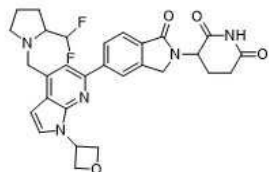
[2608]

[2609]

표제 화합물은, 피롤리딘과 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-(옥세탄-3-일옥시)-1,5-나프티리딘(중간체 96) 간의 알킬화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 203과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{29}N_5O_5$, 527.22; 확인된 m/z , 528.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.70 - 5.62 (m, 1H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 5.117 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.80 - 4.75 (m, 2H), 4.63 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 18.4 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.99 - 2.90 (m, 5H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.87 (s, 4H).

[2610]

실시예 252: 3-(5-(4-((2-(디플루오로메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



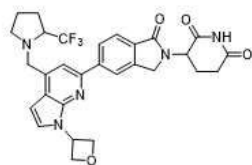
[2611]

[2612]

표제 화합물은, 2-(디플루오로메틸)피롤리딘과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 29) 용액 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{29}F_2N_5O_4$, 549.22; 확인된 m/z , 550.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.15 - 6.01 (m, 2H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 5.08 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 2H), 3.93 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 2H), 2.04 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.76 (m, 1H), 1.75 - 1.58 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -125.30 ~ -124.46 (ppm).

[2613]

실시예 253: 3-(5-(1-(옥세탄-3-일)-4-((2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



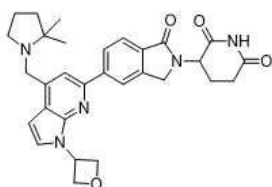
[2614]

[2615]

표제 화합물은, 2-(트리플루오로메틸)피롤리딘과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 29) 용액 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{28}F_3N_5O_4$, 567.21; 확인된 m/z , 568.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.75 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.17 - 6.09 (m, 1H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 5.08 - 5.06 (m, 4H), 4.58 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.05 (m, 2H), 4.04 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.84 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.27 (m, 2H), 2.17 - 1.99 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -74.59 (ppm).

[2616]

실시예 254: 3-(5-(4-((2,2-디메틸피롤리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



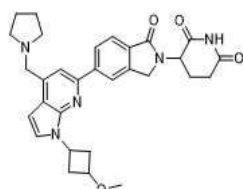
[2617]

[2618]

표제 화합물은, 2,2-디메틸-피롤리딘과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 29) 용액 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{30}H_{33}N_5O_4$, 527.25; 확인된 m/z , 528.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.78 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.16 - 6.08 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 5.07 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 4.57 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 3H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.67 (s, 4H), 1.16 (s, 6H).

[2619]

실시예 255: 3-(5-(1-(3-메톡시시클로부틸)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



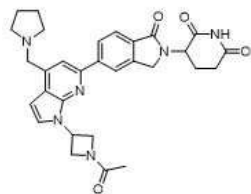
[2620]

[2621]

표제 화합물은, 6-클로로-1-(3-메톡시시클로부틸)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(중간체 97)과 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{30}H_{33}N_5O_4$, 527.25; 확인된 m/z , 528.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 6.69 (d, J =

3.6 Hz, 1H), 5.66 - 5.50 (m, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.59 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.92 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 7H), 2.44 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 6.45 Hz, 1H), 1.74 (s, 4H).

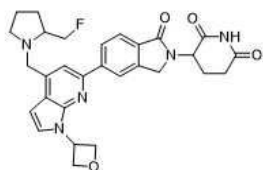
[2622] 실시예 256: 3-(5-(1-(1-아세틸아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2623]

[2624] 표제 화합물은 1-(3-(6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)아제티딘-1-일)에탄-1-온 (중간체 98)과 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{30}H_{32}N_6O_4$ 에 대해 계산된 질량, 540.3; 확인된 m/z , 541.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 9.6, 5.4 Hz, 3H), 6.74 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.76 - 5.64 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.70 - 4.64 (m, 2H), 4.55 (dd, J = 17.2, 3.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 3H), 3.98 (s, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 5H), 2.47 - 2.44 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.88 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.77 - 1.71 (m, 4H).

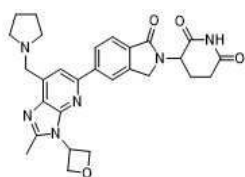
[2625] 실시예 257: 3-(5-(4-((2-(플루오로메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2626]

[2627] 표제 화합물은 16-클로로-4-((2-(플루오로메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (중간체 99)와 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{30}FN_5O_4$, 531.1; 확인된 m/z , 532.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 11.2, 3.4 Hz, 1H), 6.17 - 6.08 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 5.07 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 4.79 - 4.50 (m, 2H), 4.41 (dd, J = 25.0, 15.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.81 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 25.4, 13.6 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.85 - 1.41 (m, 4H), 1.16 (dd, J = 12.2, 7.2 Hz, 1H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -220.85 (ppm).

[2628] 실시예 258: 3-(5-(2-메틸-3-(옥세탄-3-일)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

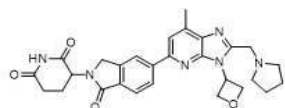


[2629]

[2630] 표제 화합물은, 피롤리딘과 7-(브로모메틸)-5-클로로-2-메틸-3-(옥세탄-3-일)-3H-이미다조[4,5-b] 피리딘 (중간

체 100a) 간의 알킬화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 203과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{30}N_6O_4$ 에 대해 계산된 질량, 514.23; 확인된 m/z , 515.34 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.88 - 5.79 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 5.00 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.66 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.56 (s, 4H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.73 (s, 4H).

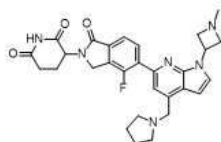
[2631] 실시예 259: 3-(5-(7-메틸-3-(옥세탄-3-일)-2-(피롤리딘-1-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2632]

[2633] 표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-7-메틸-3-(옥세탄-3-일)-2-(피롤리딘-1-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(중간체 100b) 간의 알킬화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 203과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{30}N_6O_4$ 에 대해 계산된 질량, 514.23; 확인된 m/z , 515.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 2.43 (s, 5H), 2.06 (s, 1H), 1.71 (s, 4H).

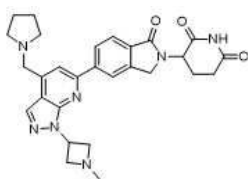
[2634] 실시예 260: 3-(4-플루오로-5-(1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2635]

[2636] 표제 화합물은 -클로로-1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(중간체 101)과 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{29}H_{31}FN_6O_3$ 에 대해 계산된 질량, 530.2; 확인된 m/z , 531.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.52 - 5.39 (m, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.66 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.92 (dd, J = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 4H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.42 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.75 - 1.70 (m, 4H).

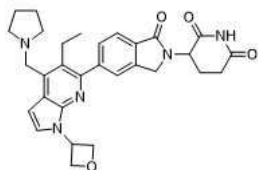
[2637] 실시예 261: 3-(5-(1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2638]

[2639] 표제 화합물은, 66-클로로-1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(중간체 102)과 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{31}N_7O_3$, 513.25; 확인된 m/z , 514.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.59 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.02 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.65 - 2.50 (m, 5H), 2.52 (s, 3H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.76 (s, 4H).

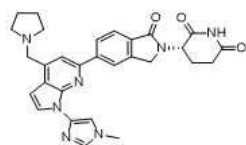
[2640] 실시예 262: 3-(5-(5-에틸-1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2641]

[2642] 표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-5-에틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 103) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{30}H_{33}N_5O_4$, 527.25; 확인된 m/z , 528.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.94 - 5.90 (m, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.96 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 4.54 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.93 (dd, J = 21.8, 9.0 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.62 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.50 - 2.48 (m, 4H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.69 (s, 4H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2643] 실시예 263: (S)-3-(5-(1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2644]

[2645] 단계 A: 6-클로로-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[2646] 1,4-디옥산(7.00 mL) 중 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(중간체 31, 100 mg, 424 μ mol, 1.0당량)의 용액에 4-요오드-1-메틸-1H-이미다졸(132 mg, 636 μ mol, 1.5당량), 제삼인산칼륨(180 mg, 849 μ mol, 2.0당량), (1S,2S)-시클로헥산-1,2-디아민(9.69 mg, 84.9 μ mol, 0.2당량), 및 CuI(8.08 mg, 42.4 μ mol, 0.1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(130 mg, 수율 97%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{16}H_{18}ClN_5$, 315.81; 확인된 m/z , 316.2 $[M+H]^+$.

[2647] 단계 B: 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-(1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트

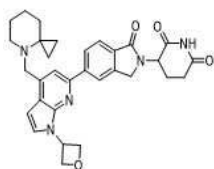
[2648] 1,4-디옥산(5.00 mL) 및 물(0.50 mL) 중 6-클로로-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(130 mg, 412 μ mol, 1.0당량)의 용액에 삼차-부틸 (R)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-

(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트(중간체 33, 274 mg, 617 μmol , 1.5당량), 제삼인산칼륨(262 mg, 1.23 mmol, 3.0당량), 및 1,1'-비스(디-*t*-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드(26.8 mg, 41.2 μmol , 0.1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 95°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 15/1 v/v)로 정제하여 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-(1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(160 mg, 수율 65%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_4$, 597.72; 확인된 m/z , 598.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2649] 단계 C: (S)-3-(5-(1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2650] ACN(4.00 mL) 중 삼차-부틸 (R)-5-아미노-4-(5-(1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(160 mg, 268 μmol , 1.0당량)의 용액에 벤젠설폰산(127 mg, 803 μmol , 3.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 95°C 에서 8시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart 18C(5 μm , 20 x 250 mm); 이동상: 10분에 걸쳐 물(0.1% FA) 중 5~99% ACN, 이어서 2분 동안 100% ACN 유지; 유속: 25 mL/분)로 정제하여 (S)-3-(5-(1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(72.0 mg, 수율 51%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3$, 523.6; 확인된 m/z , 524.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.60 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.98 - 2.90 (m, 5H), 2.63 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.85 (s, 4H).

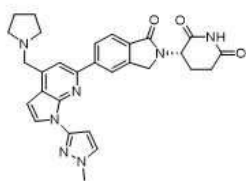
[2651] 실시예 264: 3-(5-(4-((4-아자스피로[2.5]옥탄-4-일)메틸)-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2652]

[2653] 표제 화합물은, 4-아자스피로[2.5]옥탄 하이드로클로라이드와 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4$, 539.25; 확인된 m/z , 540.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.17 - 6.06 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 5.06 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 4.57 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 3H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.69 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.52 - 1.49 (m, 4H), 0.65 (s, 2H), 0.42 (s, 2H).

[2654] 실시예 265: (S)-3-(5-(1-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



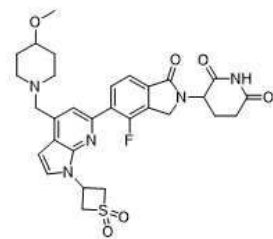
[2655]

[2656]

표제 화합물은, 3-요오드-1-메틸-1H-피라졸과 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(중간체 31)과의 올만 커플링에 이어서, 삼차-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트(중간체 33)와의 스즈키 커플링, 및 벤젠설폰산을 이용한 산-촉매된 환화에 의해 실시예 263과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{29}H_{29}N_7O_3$ 에 대해 계산된 질량, 523.2; 확인된 m/z , 524.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.19 - 5.15 (m, 1H), 4.60 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.04 - 2.92 (m, 5H), 2.63 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.43 (t, J = 17.6 Hz, 1H), 2.06 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 4H).

[2657]

실시예 266: 3-(5-(1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-4-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2658]

[2659]

단계 A: 6-클로로-4-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[2660]

DCM(10.0 mL) 및 MeOH(1.00 mL) 중 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b] 피리딘-4-카르보알데히드(중간체 9, 200 mg, 1.11 mmol, 1.0당량) 및 4-메톡시피페리딘(191 mg, 1.66 mmol, 1.5당량)의 용액에 아세트산(333 mg, 318 μ L, 5.54 mmol, 5.0당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 나트륨 트리 아세톡시보로하이드라이드(469 mg, 2.21 mmol, 2.0당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 60/1 v/v)로 정제하여 6-클로로-4-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(114 mg, 수율 37%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{14}H_{18}ClN_3O$, 279.11; 확인된 m/z , 280.1 $[M+H]^+$.

[2661]

단계 B: 3-(6-클로로-4-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)티에탄 1,1-디옥사이드

[2662]

DMF(6 mL) 중 6-클로로-4-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(114 mg, 407 μ mol, 1.0당량)의 용액에 수소화나트륨(오일에 현탁된 60%)(24.4 mg, 611 μ mol, 1.5당량)을 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, DMF(4 mL) 중 3-브로모티에탄 1,1-디옥사이드(98.0 mg, 530 μ mol, 1.3당량)의 용액을 0°C에서 상기 혼합물에 적가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(10 mL)로 쿼칭시키고 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL x 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 3-(6-클로로-4-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)티에탄 1,1-디옥사이드(120 mg, 수율 77%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{17}H_{22}ClN_3O_3S$, 383.11; 확인된 m/z , 384.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.68 - 5.61 (m, 1H), 4.90 (dd, J = 13.8, 9.6 Hz, 2H), 4.70 (dd, J = 14.4, 3.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.18 - 3.14 (m, 1H), 2.65 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.16 (t, J

= 9.8 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 2H).

[2663]

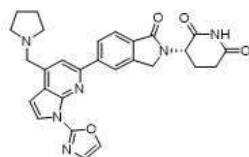
단계 C: 3-(5-(1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-4-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2664]

1,4-디옥산(4.00 mL) 및 물(0.40 mL) 중 3-(6-클로로-4-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b] 피리딘-1-일) 티에탄 1,1-디옥사이드(20.0 mg, 52.1 μ mol, 1.0당량), 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 14, 30.3 mg, 78.1 μ mol, 1.5당량), 및 제삼인산칼륨(33.2 mg, 156 μ mol, 3.0 당량)의 현탁액에 1,1'-비스(디-*t*-부틸포스포노) 페로센 팔라듐 디클로라이드(3.40 mg, 5.21 μ mol, 0.1당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 95°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 9/1 v/v)로 정제하여 불순한 생성물을 황색 고형분으로서 수득하였다. 불순한 생성물을 분취-HPLC(컬럼: Kromasil EternityXT C18(10 μ m, 21.2 x 250 mm); 이동상: 10분에 걸쳐 물(0.1% FA) 중 5~95% ACN, 이어서 3분 동안 100% ACN 유지; 유속: 30 mL/분)로 정제하여 3-(5-(1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-4-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 포르메이트(9.90 mg, 수율 31%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{30}H_{32}FN_5O_6S$, 609.21; 확인된 m/z , 610.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.84 - 5.73 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.89 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 4.67 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.22 (s, 4H), 2.94 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.63 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 1.86 - 1.82 (m, 2H), 1.50 - 1.45 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -123.94 (ppm).

[2665]

실시예 267: (S)-3-(5-(1-(옥사졸-2-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



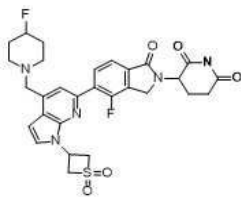
[2666]

[2667]

표제 화합물은, 2-요오드옥사졸과 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(중간체 31)과의 올만 커플링에 이어서, 삼차-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트(중간체 33)와의 스즈키 커플링, 및 벤젠설폰산을 이용한 산-촉매된 환화에 의해 실시예 263과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{26}N_6O_4$, 510.20; 확인된 m/z , 511.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.41 - 8.32 (m, 2H), 8.24 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.60 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.93 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.07 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.92 (s, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO) δ -73.73 (ppm).

[2668]

실시예 268: 3-(5-(1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-4-((4-플루오로피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2669]

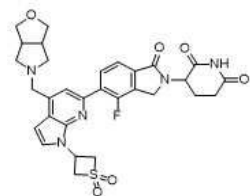
[2670]

표제 화합물은, 4-플루오로피페리딘과 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 9) 간의 환원

성 아미노화에 이어서 3-브로모티에탄 1,1-디옥사이드와의 변위, 및 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 266과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS: 598 (M+H)⁺. 다음과 같이 수정됨: LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₂₉H₂₉F₂N₅O₅S, 597.1; 확인된 m/z, 598.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.82 - 5.73 (m, 1H), 5.17 (dd, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 4.81 - 4.61 (m, 2H), 4.50 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.95 (t, J = 12.89 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 2.44 (d, J = 24.4 Hz, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.87 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 1.75 (s, 2H). ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ -123.95 (ppm).

[2671]

실시예 269: 3-(5-(1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-4-((테트라하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤-5(3H)-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



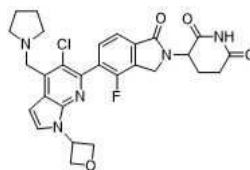
[2672]

[2673]

표제 화합물은, 헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤과 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 9) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-브로모티에탄 1,1-디옥사이드와의 변위, 및 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 266과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₃₀H₃₀FN₅O₆S, 607.66; 확인된 m/z, 608.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.30 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.82 - 5.75 (m, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.89 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 4.67 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.63 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 2.46 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 1H). ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ -124.02 (ppm).

[2674]

실시예 270: 3-(5-(5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2675]

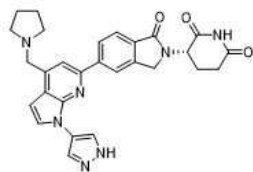
[2676]

표제 화합물은, 5,6-디클로로-1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(중간체 104)과 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: C₂₈H₂₇Cl₂FN₅O₄, 552.00; 확인된 m/z, 552.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.02 - 5.91 (m, 1H), 5.20 - 5.16 (m, 1H), 5.04 - 4.96 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 4.68 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.95 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.89 (d, J = 4.6 Hz, 2H). ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ -73.80, -121.53 (ppm).

[2677]

실시예 271: (S)-3-(5-(1-(1H-피라졸-4-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소

인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



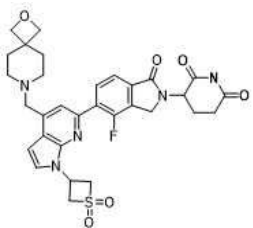
[2678]

[2679]

표제 화합물은, 4-요오드-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸과 6-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(중간체 31)과의 울만 커플링에 이어서, 삼차-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트(중간체 33)와의 스즈키 커플링, 및 벤젠설폰산을 이용한 산-촉매된 환화에 의해 실시예 263과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{27}N_7O_3$, 509.22; 확인된 m/z , 510.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.96 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.19 - 5.15 (m, 1H), 4.59 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.94 (t, J = 14.0 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 24.8 Hz, 5H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.78 (s, 4H).

[2680]

실시예 272: 3-(5-(4-((2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)-1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



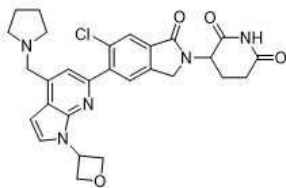
[2681]

[2682]

표제 화합물은, 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난과 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 9) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-브로모티에탄 1,1-디옥사이드와의 변위, 및 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)와의 스즈키 커플링에 의해 실시예 266과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{31}H_{32}FN_5O_6S$, 621.2; 확인된 m/z , 622.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.82 - 5.72 (m, 1H), 5.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 4.66 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.80 (s, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.63 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 4H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.80 (s, 4H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -123.95 (ppm).

[2683]

실시예 273: 3-(6-클로로-5-(1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



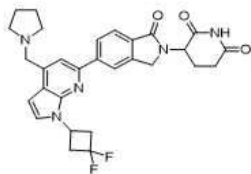
[2684]

[2685]

표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(6-클로로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 34)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서

제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{28}ClN_5O_4$, 533.2; 확인된 m/z , 534.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.05 - 5.95 (m, 1H), 5.16 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 16.0, 7.2 Hz, 4H), 4.55 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.92 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.74 (s, 4H), 2.62 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.79 (s, 4H).

[2686] 실시예 274: 3-(5-(1-(3,3-디플루오로시클로부틸)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

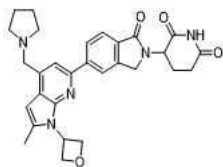


[2687]

[2688] 표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-(3,3-디플루오로시클로부틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드 (중간체 105) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{29}F_2N_5O_3$, 533.22; 확인된 m/z , 534.3 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (t, J = 10.0 Hz, 3H), 6.73 (s, 1H), 5.37 - 5.27 (m, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 2.94 (t, J = 14.2 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 13.2 Hz, 5H), 2.45 - 2.42 (m, 1H), 2.06 - 2.02 (m, 1H), 1.76 (s, 4H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -82.4 - 82.9; 98.1 - 98.6 (ppm).

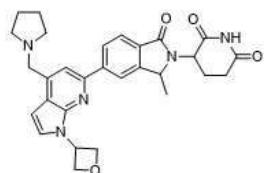
[2689] 실시예 275: 3-(5-(2-메틸-1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2690]

[2691] 표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-2-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드 (중간체 106) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{31}N_5O_4$, 513.6; 확인된 m/z , 514.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.87 - 5.75 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.14 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.57 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.93 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.60 (s, 5H), 2.49 (s, 2H), 2.44 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.75 (s, 4H).

[2692] 실시예 276: 3-(3-메틸-5-(1-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



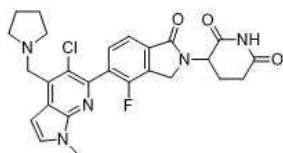
[2693]

[2694]

표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 29) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(3-메틸-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 28)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{31}N_5O_4$, 513.24; 확인된 m/z , 514.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.95 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 6.78 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.20 - 6.10 (m, 1H), 5.08 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 4.89 - 4.75 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.65 - 2.62 (m, 2H), 2.56 (s, 4H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.74 (s, 4H), 1.56 - 1.52 (m, 3H).

[2695]

실시예 277: 3-(5-(5-클로로-1-메틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



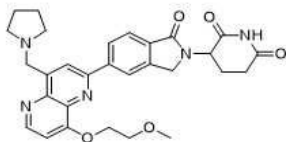
[2696]

[2697]

표제 화합물은, 피롤리딘과 5,6-디클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 107) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{26}H_{25}ClFN_5O_3$, 509.16; 확인된 m/z , 510.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 10.4, 5.2 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.67 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.63 (d, J = 17.8 Hz, 5H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 1.71 (s, 4H). ^{19}F NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ -121.73 (ppm).

[2698]

실시예 278: 3-(5-(8-(2-메톡시에톡시)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

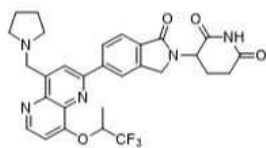


[2699]

[2700]

표제 화합물은, 피롤리딘과 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘(중간체 108) 간의 알킬화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 203과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{31}N_5O_5$, 529.23; 확인된 m/z , 530.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 8.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 4.62 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 3.90 - 3.84 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.74 (s, 4H), 2.63 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.41 - 2.39 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.81 (s, 4H).

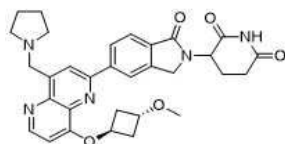
[2701] 실시예 279: 3-(1-옥소-5-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-8-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)옥시)-1,5-나프티리딘-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2702]

[2703] 표제 화합물은, 피롤리딘과 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)옥시)-1,5-나프티리딘 (중간체 109) 간의 알킬화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 203과 유사한 방식으로, 분홍색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{28}F_3N_5O_4$, 567.57; 확인된 m/z , 568.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.92 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.87 - 5.75 (m, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.64 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 4H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.63 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.91 (s, 4H), 1.64 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ -77.12 (ppm).

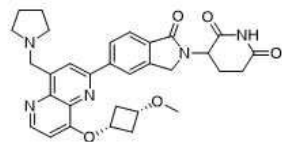
[2704] 실시예 280: 3-(5-(8-((1r,3r)-3-메톡시시클로부톡시)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2705]

[2706] 표제 화합물은, 피롤리딘과 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-((1r,3r)-3-메톡시시클로부톡시)-1,5-나프티리딘 (중간체 110) 간의 알킬화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 203과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{31}H_{33}N_5O_5$, 555.1; 확인된 m/z , 556.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.21 - 5.16 (m, 2H), 4.63 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.4 Hz, 3H), 4.17 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.93 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 2H), 2.64 (d, J = 16.8 Hz, 5H), 2.55 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.09 - 2.04 (m, 1H), 1.85 (s, 4H).

[2707] 실시예 281: 3-(5-(8-((1s,3s)-3-메톡시시클로부톡시)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

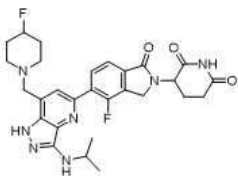


[2708]

[2709] 표제 화합물은, 피롤리딘과 4-(브로모메틸)-2-클로로-8-((1r,3s)-3-메톡시시클로부톡시)-1,5-나프티리딘 (중간체 111) 간의 알킬화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 203과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{31}H_{33}N_5O_5$, 555.1; 확인된 m/z , 556.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H),

4.80 - 4.72 (m, 1H), 4.63 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.35 (m, 3H), 3.75 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.07 (s, 2H), 2.93 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.81 - 2.63 (m, 5H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 3H), 1.82 (s, 4H).

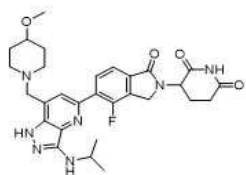
[2710] 실시예 282: 3-(4-플루오로-5-(7-((4-플루오로피페리딘-1-일)메틸)-3-(이소프로필아미노)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2711]

[2712] 표제 화합물은, 4-플루오로피페리딘과 5-클로로-3-(이소프로필아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 25 또는 중간체 26) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{31}F_2N_7O_3$, 551.25; 확인된 m/z , 552.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.05 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.13 - 5.08 (m, 1H), 4.92 (d, J = 46.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 17.4 Hz, 3H), 4.43 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 4H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.56 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 13.4, 4.4 Hz, 1H), 2.11 - 1.71 (m, 5H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -73.87, -124.23, -187.32 (ppm).

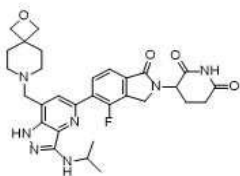
[2713] 실시예 283: 3-(4-플루오로-5-(3-(이소프로필아미노)-7-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2714]

[2715] 표제 화합물은, 4-메톡시피페리딘과 5-클로로-3-(이소프로필아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 25 또는 중간체 26) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{34}FN_7O_4$, 563.63; 확인된 m/z , 564.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.10 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.24 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.66 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.51 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.46 - 3.02 (m, 7H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.64 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.80 (s, 1H), 1.54 (s, 1H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -74.54, -124.21 (ppm).

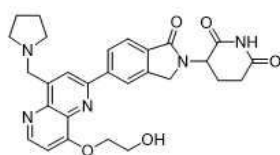
[2716] 실시예 284: 3-(5-(7-((2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)-3-(이소프로필아미노)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2717]

[2718] 표제 화합물은, 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난과 5-클로로-3-(이소프로필아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 25 또는 중간체 26) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{30}H_{34}FN_7O_4$, 575.65; 확인된 m/z , 576.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.10 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.24 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.66 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.51 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 3H), 2.64 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 13.8, 4.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.83 (s, 2H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -74.71, -124.20 (ppm).

[2719] 실시예 285: 3-(5-(8-(2-하이드록시에톡시)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2720]

[2721] 단계 A: 8-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-2-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘

[2722] DCM(10.00 mL) 중 4-(브로모메틸)-8-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-2-클로로-1,5-나프티리딘(중간체 112, 180 mg, 417 μ mol, 1.0당량)의 용액에 DIPEA(162 mg, 1.25 mmol, 3.0당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 피롤리딘(44.5 mg, 625 μ mol, 1.5당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 물(5 mL) 속에 붓고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 8-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-2-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘(70.0 mg, 수율 36%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{21}H_{32}ClN_3O_2Si$, 421.20; m/z 확인된 값, 422.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.37 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.33 (m, 2H), 4.16 - 4.01 (m, 4H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 1.83 (s, 4H), 0.85 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

[2723] 단계 B: 3-(5-(8-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2724] 디옥산(2 mL) 및 물(0.2 mL) 중 8-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-2-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘(70.0 mg, 166 μ mol, 1.0당량) 및 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13, 73.7 mg, 199 μ mol, 1.2당량)의 용액에 1,1'-비스(디-*t*-부틸포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드(10.8 mg, 16.6 μ mol, 0.1당량) 및 제삼인산칼륨(106 mg, 498 μ mol, 3.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 95°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(5 mL) 속에 붓고 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 10/1 v/v)로 정제하여 3-(5-(8-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(30.0 mg, 수율 26%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{34}H_{43}N_5O_5Si$, 629.30; 확인된 m/z , 630.2 $[M+H]^+$.

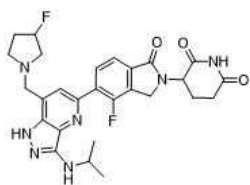
[2725] 단계 C: 3-(5-(8-(2-하이드록시에톡시)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[2726] DCM(2.00 mL) 중

3-(5-(8-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(30.0 mg, 47.6 μmol , 1.0당량)의 용액에 TFA(0.5 mL)를 25°C에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 미정제 생성물을 분취-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart 18C(5 μm , 20 x 250 mm); 이동상: 10분에 걸쳐 물(0.1% FA) 중 5~99% ACN, 이어서 2분 동안 100% ACN 유지; 유속: 25 mL/분)로 정제하여 3-(5-(8-(2-하이드록시에톡시)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1,5-나프티리딘-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 포르메이트(4.90 mg, 수율 18%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5$, 515.22; 확인된 m/z , 516.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 16.8, 8.2 Hz, 3H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.62 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 4H), 3.93 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 5H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.79 (s, 4H).

[2727]

실시예 286: 3-(5-(7-((2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메틸)-3-(이소프로필아미노)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



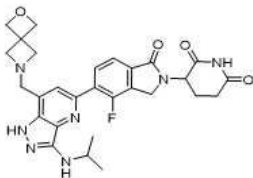
[2728]

[2729]

표제 화합물은, 3-플루오로피롤리딘 염산염과 5-클로로-3-(이소프로필아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 25 또는 중간체 26) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{27}\text{HF}_2\text{N}_7\text{O}_3$, 537.23; 확인된 m/z , 538.3 $[\text{M}+\text{H}]$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.11 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.47 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 4.76 - 4.61 (m, 3H), 4.50 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.03 - 4.01 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.07 - 2.03 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -74.08, -124.24, -171.75 (ppm).

[2730]

실시예 287: 3-(5-(7-((2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메틸)-3-(이소프로필아미노)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2731]

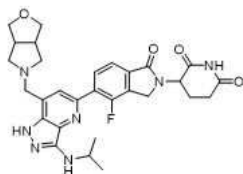
[2732]

표제 화합물은, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄과 5-클로로-3-(이소프로필아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 25 또는 중간체 26) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{FN}_7\text{O}_4$, 547.23; 확인된 m/z , 548.3 $[\text{M}+\text{H}]$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.06 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.70 - 4.52 (m, 7H), 4.50 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.07 - 3.94 (m, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.63 (d, J

= 15.0 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.09 - 2.04 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO) δ -73.90, -124.32 (ppm).

[2733]

실시예 288: 3-(4-플루오로-5-(3-(이소프로필아미노)-7-((테트라하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤-5(3H)-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



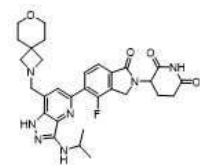
[2734]

[2735]

표제 화합물은, 헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤과 5-클로로-3-(이소프로필아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 25 또는 중간체 26) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{FN}_7\text{O}_4$, 561.25; 확인된 m/z , 562.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.08 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.66 (d, J = 17.4 Hz, 3H), 4.50 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 1H), 3.78 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.09 - 2.84 (m, 4H), 2.63 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -74.50, -124.18 (ppm).

[2736]

실시예 289: 3-(5-(7-((7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)메틸)-3-(이소프로필아미노)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



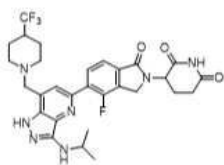
[2737]

[2738]

표제 화합물은, 7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난과 5-클로로-3-(이소프로필아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 25 또는 중간체 26) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{FN}_7\text{O}_4$, 575.26; 확인된 m/z , 576.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.12 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.66 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.19 - 3.96 (m, 5H), 3.47 (s, 4H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.63 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.80 (s, 4H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -74.28, -124.23 (ppm).

[2739]

실시예 290: 3-(4-플루오로-5-(3-(이소프로필아미노)-7-((4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



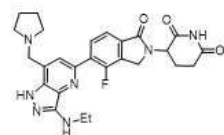
[2740]

[2741]

표제 화합물은, 4-(트리플루오로메틸)피페리딘과 5-클로로-3-(이소프로필아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 25 또는 중간체 26) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{31}F_4N_7O_3$, 601.2; 확인된 m/z , 602.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.16 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.64 (t, J = 17.4 Hz, 3H), 4.50 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.18 - 2.98 (m, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.63 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 2.45 (dd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 11.0, 5.8 Hz, 3H), 1.74 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ -74.23, -124.21 (ppm).

[2742]

실시예 291: 3-(5-(3-(에틸아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



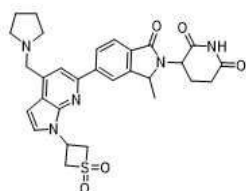
[2743]

[2744]

표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-3-(에틸아미노)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 113) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)과의 스즈키 커플링 및 이어지는 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{26}H_{28}FN_7O_3$, 505.3; 확인된 m/z , 506.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.16 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.66 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.20 (d, J = 21.8 Hz, 4H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.64 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ -74.04, -124.31 (ppm).

[2745]

실시예 292: 3-(5-(1-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-3-메틸-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



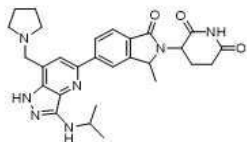
[2746]

[2747]

표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 9) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-브로모티에탄 1,1-디옥사이드와의 변위, 및 3-(3-메틸-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 28)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 266과 유사한 방식으로, 백색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{29}H_{31}N_5O_5S$, 561.20; 확인된

m/z , 562.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 6.75 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.84 - 5.74 (m, 1H), 5.03 (td, J = 13.6, 6.2 Hz, 2H), 4.92 - 4.73 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 2.91 - 2.77 (m, 1H), 2.76 - 2.60 (m, 2H), 2.56 (s, 4H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.74 (s, 4H), 1.57 - 1.53 (m, 3H).

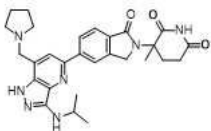
[2748] 실시예 293: 3-(5-(3-(이소프로필아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-3-메틸-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2749]

[2750] 표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-3-(이소프로필아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 25) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(3-메틸-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 28)과의 스즈키 커플링 및 이어지는 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{33}N_7O_3$, 515.26; 확인된 m/z , 516.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.14 (s, 1H), 10.96 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.92 - 4.74 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.93 - 2.55 (m, 3H), 2.18 - 1.99 (m, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.54 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -74.55 (ppm).

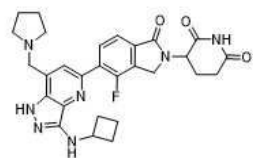
[2751] 실시예 294: 3-(5-(3-(이소프로필아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메틸피페리딘-2,6-디온



[2752]

[2753] 표제 화합물은, 5-클로로-N-이소프로필-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-아민(중간체 25)과 3-메틸-3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 114)과의 스즈키 커플링에 이어서 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{33}N_7O_3$, 515.26; 확인된 m/z , 516.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.78 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.76 (q, J = 17.2 Hz, 2H), 4.01 (dd, J = 13.6, 6.4 Hz, 3H), 2.81 - 2.66 (m, 5H), 2.56 (s, 2H), 1.94 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.78 (s, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[2754] 실시예 295: 1,3-(5-(3-(시클로부틸아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

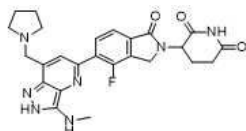


[2755]

[2756] 표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-3-(시클로부틸아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(중간체 115) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)과의 스즈키 커플링

링 및 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{30}FN_7O_3$, 531.24; 확인된 m/z , 532.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.17 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.66 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.34 - 2.28 (m, 2H), 2.10 - 2.05 (m, 5H), 1.88 (s, 2H), 1.72 - 1.67 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ -73.81, -124.29 (ppm).

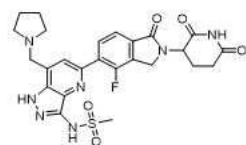
[2757] 실시예 296: 3-(4-플루오로-5-(3-(메틸아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2758]

[2759] 표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-3-(메틸아미노)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 116) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)과의 스즈키 커플링 및 이어지는 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{25}H_{26}FN_7O_3$, 491.21; 확인된 m/z , 492.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.15 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.67 (d, $J = 17.4$ Hz, 3H), 4.51 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 4H), 2.63 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 3H), 1.89 (s, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ -74.19, -124.35 (ppm).

[2760] 실시예 297: N-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-5-일)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)메탄설폰아미드



[2761]

[2762] 단계 A: N-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-5-일)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)메탄설폰아미드

[2763] 1,4-디옥산(4.00 mL) 및 물(0.40 mL) 중 N-(5-클로로-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)메탄설폰아미드(중간체 117, 110 mg, 239 μ mol, 1.0당량), 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14, 139 mg, 359 μ mol, 1.5당량), 및 제삼인산칼륨(152 mg, 717 μ mol, 3.0당량)의 용액에 1,1'-비스(디-*t*-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드(15.6 mg, 23.9 μ mol, 0.1당량)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 95°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 혼합물을 분취-TLC(DCM/MeOH = 20/1 v/v)로 정제하여 N-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-5-일)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)메탄설폰아미드(35.0 mg, 수율 21%)를 갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{31}H_{40}FN_7O_6SSi$, 685.25; 확인된 m/z , 686.3 $[M+H]^+$.

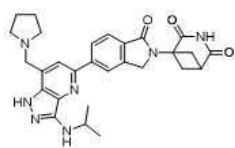
[2764] 단계 B: N-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-5-일)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)메탄설폰아미드

[2765] DCM(5.00 mL) 중 N-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-5-일)-7-(피롤리딘-1-일메

틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)메탄설폰아미드(40.0 mg, 58.3 μ mol, 1.0당량)의 용액에 TFA(1.50 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 27℃에서 5시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 미정제 생성물을 분취-HPLC(컬럼: YMC TA C18(250 x 21.2 mm, 5 μ m); 이동상: 10분에 걸쳐 물(0.1% TFA) 중 5~99% ACN, 이어서 2분 동안 100% ACN 유지; 유속: 25 mL/분)로 정제하여 N-(5-(2-(2,6-디옥스포피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-5-일)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)메탄설폰아미드 트리플루오로아세테이트(10.4 mg, 수율 32%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{25}H_{26}FN_7O_5S$, 555.17; 확인된 m/z , 556.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.55 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.20 - 8.02 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.67 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.63 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.89 (s, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -73.64, -124.30 (ppm).

[2766]

실시예 298: 1-(5-(3-(이소프로필아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온



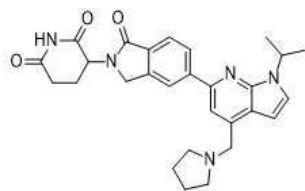
[2767]

[2768]

표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-3-(이소-프로필아미노)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 25) 간의 환원성 아미노화에 이어서 1-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온(중간체 118)과의 스즈키 커플링 및 이어지는 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{28}H_{31}N_7O_3$, 513.6; 확인된 m/z , 514.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.15 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.94 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -73.77 (ppm).

[2769]

실시예 299: 3-(5-(1-이소프로필-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2770]

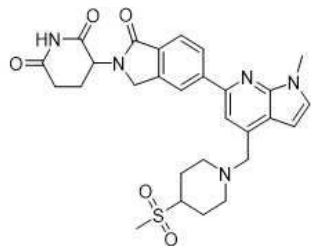
[2771]

표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-이소프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 120) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{31}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 485.6; 확인된 m/z , 486.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.28 - 5.21 (m, 1H), 5.17 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.88 (s, 4H), 2.63 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.85 (s, 4H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[2772]

실시예 300: 3-(5-(1-메틸-4-((4-(메틸설포닐)피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소

인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



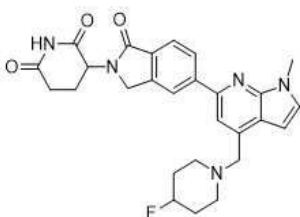
[2773]

[2774]

표제 화합물은, 4-(메틸설포닐)피페리딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{31}N_5O_5S$ 에 대해 계산된 질량, 549.6; 확인된 m/z , 550.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.45 - 8.26 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 15.0 Hz, 5H), 3.07 (ddd, J = 23.6, 10.7, 7.4 Hz, 3H), 2.98 - 2.87 (m, 4H), 2.63 (dd, J = 15.0, 4.3 Hz, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 5H), 1.67 (dt, J = 21.3, 10.7 Hz, 2H).

[2775]

실시예 301: 3-(5-(4-((4-플루오로피페리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



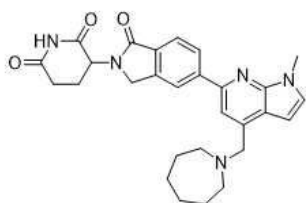
[2776]

[2777]

표제 화합물은, 4-플루오로-피페리딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{27}H_{28}N_5O_3F$ 에 대해 계산된 질량, 489.5; 확인된 m/z , 490.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 45.5, 10.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 3H), 2.48 - 2.33 (m, 3H), 2.06 (dd, J = 10.6, 5.4 Hz, 1H), 1.94 - 1.70 (m, 4H).

[2778]

실시예 302: 3-(5-(4-(아제판-1-일메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2779]

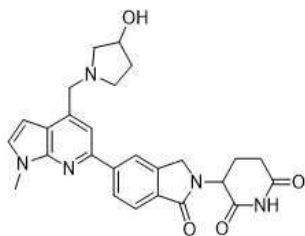
[2780]

표제 화합물은, 아제판과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{31}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 485.6; 확인된 m/z , 486.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s,

1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.69 (s, 4H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.06 (dd, $J = 13.0, 7.8$ Hz, 1H), 1.60 (s, 9H).

[2781]

실시예 303: 3-(5-(4-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2782]

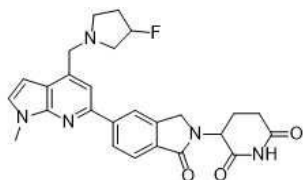
[2783]

표제 화합물은, 피롤리딘-3-올과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다.

LC-MS (ESI): $C_{26}H_{27}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 473.5; 확인된 m/z , 474.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.16 (dd, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.60 - 4.41 (m, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.99 - 2.55 (m, 5H), 2.49 - 2.35 (m, 3H), 2.05 (dd, $J = 10.8, 5.4$ Hz, 2H), 1.61 (s, 1H).

[2784]

실시예 304: 3-(5-(4-((3-플루오로피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2785]

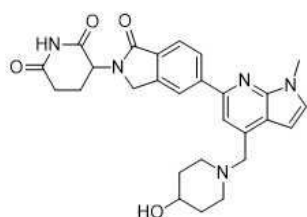
[2786]

표제 화합물은, 3-플루오로피롤리딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다.

LC-MS (ESI): $C_{26}H_{26}FN_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 475.5; 확인된 m/z , 476.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.32 - 5.10 (m, 2H), 4.51 (dd, $J = 52.6, 17.3$ Hz, 2H), 4.01 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.98 - 2.82 (m, 3H), 2.78 - 2.58 (m, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 2.25 - 2.08 (m, 1H), 2.05 (dd, $J = 8.9, 3.7$ Hz, 1H), 2.00 - 1.82 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -166.54 (s).

[2787]

실시예 305: 3-(5-(4-((4-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



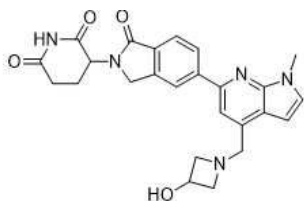
[2788]

[2789]

표제 화합물은, 4-하이드록시-피페리딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{27}H_{29}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 487.5; 확인된 m/z , 488.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.63 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 2.05 (dd, $J = 10.8, 5.5$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 1.45 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H).

[2790]

실시예 306: 3-(5-(4-((3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



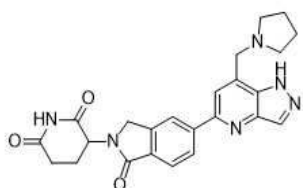
[2791]

[2792]

표제 화합물은, 아제티딘-3-올과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르보알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{25}H_{25}N_5O_4$ 에 대해 계산된 질량, 459.5; 확인된 m/z , 460.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.16 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 3H), 2.63 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H).

[2793]

실시예 307: 3-(1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



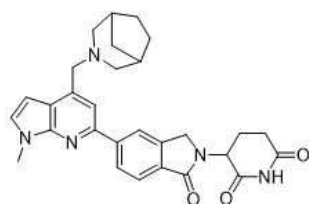
[2794]

[2795]

표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-1H-피라졸[4,3-b]피리딘-7-카르보알데히드(상업적으로 이용 가능함) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{24}H_{24}N_6O_3$ 에 대해 계산된 질량, 444.5; 확인된 m/z , 445.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.60 - 13.21 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 13.5, 5.1$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.92 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.58 (s, 4H), 2.43 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.76 (s, 4H).

[2796]

실시예 308: 3-(5-(4-((3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)메틸)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



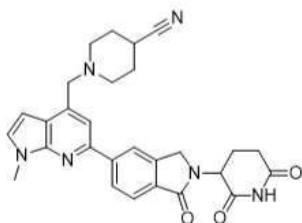
[2797]

[2798]

표제 화합물은, 3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{29}H_{31}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 497.6; 확인된 m/z , 498.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 53.8, 17.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.01 - 2.86 (m, 1H), 2.64 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.44 (dd, J = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 5H), 1.70 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 10.8 Hz, 1H).

[2799]

실시예 309: 1-((6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카르보니트릴



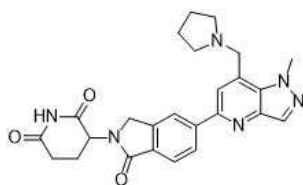
[2800]

[2801]

표제 화합물은, 피페리딘-4-카르보니트릴과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{28}N_6O_3$ 에 대해 계산된 질량, 496.5; 확인된 m/z , 497.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 52.4, 17.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.01 - 2.86 (m, 2H), 2.63 (d, J = 14.9 Hz, 3H), 2.46 - 2.32 (m, 3H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.88 (s, 2H), 1.76 (s, 2H).

[2802]

실시예 310: 3-(5-(1-메틸-7-(피롤리딘-1-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



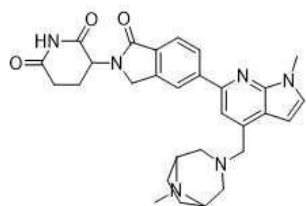
[2803]

[2804]

표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 121a) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{25}H_{26}N_6O_3$ 에 대해 계산된 질량, 458.5; 확인된 m/z , 459.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 - 8.27 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 4.10 (s, 2H),

3.03 - 2.84 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 2.56 (s, 4H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.16 - 1.92 (m, 1H), 1.74 (s, 4H).

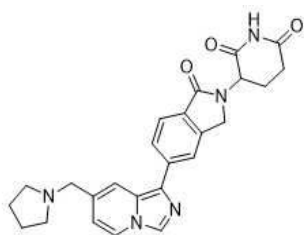
[2805] 실시예 311: 3-(5-(1-메틸-4-((8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2806]

[2807] 표제 화합물은, 8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄과 6-클로로-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 8) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{29}H_{32}N_6O_3$ 에 대해 계산된 질량, 512.6; 확인된 m/z , 513.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.92 (dd, $J = 17.6, 4.9$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.44 (dd, $J = 13.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.88 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 1.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H).

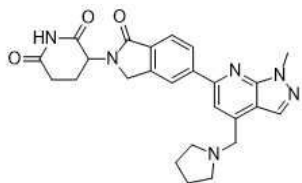
[2808] 실시예 312: 3-(1-옥소-5-(7-(피롤리딘-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피리딘-1-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2809]

[2810] 표제 화합물은, 피롤리딘과 1-브로모이미다조[1,5-a]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 123) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{25}H_{25}N_5O_3$ 에 대해 계산된 질량, 443.2; 확인된 m/z , 444.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.54 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.95 (dd, $J = 22.3, 9.2$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 2.50 - 2.46 (m, 4H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.72 (s, 4H).

[2811] 실시예 313: 3-(5-(1-메틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



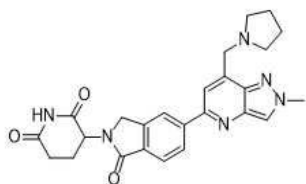
[2812]

[2813] 표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 122a) 간의 환

원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{25}H_{26}N_6O_3$ 에 대해 계산된 질량, 458.5; 확인된 m/z , 459.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 2H), 5.16 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 2.92 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.43 (s, 1H), 2.03 (dd, $J = 5.9, 2.8$ Hz, 1H), 1.75 (s, 4H).

[2814]

실시예 314: 3-(5-(2-메틸-7-(피롤리딘-1-일메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



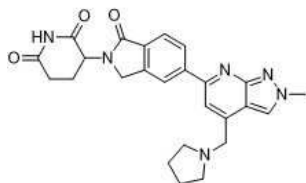
[2815]

[2816]

표제 화합물은, 피롤리딘과 5-클로로-2-메틸-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 121b) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{25}H_{26}N_6O_3$ 에 대해 계산된 질량, 458.5; 확인된 m/z , 459.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.05 - 2.83 (m, 1H), 2.63 (s, 5H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 2.17 - 1.93 (m, 1H), 1.77 (s, 4H).

[2817]

실시예 315: 3-(5-(2-메틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



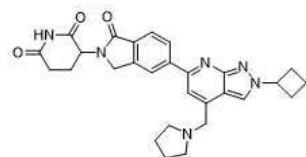
[2818]

[2819]

표제 화합물은, 피롤리딘과 6-클로로-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-카르브알데히드(중간체 122b) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{25}H_{26}N_6O_3$ 에 대해 계산된 질량, 458.5; 확인된 m/z , 459.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.19-5.14 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 2.93 (dd, $J = 21.6, 9.5$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.45 (dd, $J = 13.0, 4.3$ Hz, 3H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.76 (s, 4H).

[2820]

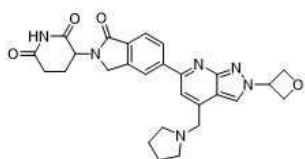
실시예 316: 3-(5-(2-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2821]

[2822] 표제 화합물은, 6-클로로-2-시클로부틸-4-(피롤리딘-1-일메틸)-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘(중간체 206, 부산물)과 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과의 스즈키 커플링에 의해 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{28}H_{30}N_6O_3$ 에 대해 계산된 질량, 498.6; 확인된 m/z , 499.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.27 - 5.20 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.92 (dd, J = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 6H), 2.60 (s, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.43 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.93 (ddd, J = 13.7, 8.6, 3.4 Hz, 2H), 1.80 (s, 4H).

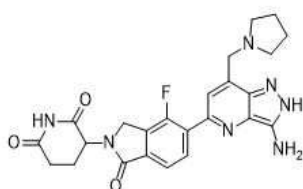
[2823] 실시예 317: 3-(5-(2-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2824]

[2825] 표제 화합물은, 6-클로로-2-(옥세탄-3-일)-4-(피롤리딘-1-일메틸)-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘(실시예 203, 단계 A, 부산물)을 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 13)과 스즈키 커플링하는 실시예 1과 유사한 방식으로, 갈색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): $C_{27}H_{28}N_6O_4$ 에 대해 계산된 질량, 500.6; 확인된 m/z , 501.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.96 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 13.1, 5.1 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 6.1 Hz, 4H), 4.59 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.92 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 18.9 Hz, 3H), 2.46 - 2.39 (m, 3H), 2.05 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.77 (s, 4H).

[2826] 실시예 318: 3-(5-(3-아미노-7-(피롤리딘-1-일메틸)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2827]

[2828] 표제 화합물은, 피롤리딘과 3-아미노-5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-7-카르브알데히드(중간체 27) 간의 환원성 아미노화에 이어서 3-(4-플루오로-1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(중간체 14)과의 스즈키 커플링 및 N-SEM 기의 탈보호에 의해 실시예 173과 유사한 방식으로, 황색 고형분으로서 제조하였다. LC-MS (ESI): 다음에 대해 계산된 질량: $C_{24}H_{24}FN_7O_3$, 477.5; 확인된 m/z , 478.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.17 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.18 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.18 (dd, J = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 17.1 Hz, 3H), 4.51 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.94 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.90 (s, 2H).

[2829] II. 생물학적 검정

[2830] 시험관 내 검정: CRBN/DDB1에 대한 결합에 대한 IC_{50} 측정(표 E1)

[2831] 결합 효능은 HTRF 검정 기술(Perkin Elmer)을 사용하여 결정하였다. 화합물을 DMSO 중에서 연속 희석하고, 0.2 μ L 부피를 백색 384-웰 플레이트에 옮겼다. 2 nM His 태그된 CRBN+DDB-DLS7+CXU4(Wuxi, 카탈로그 #

RP210521GA)를 화합물에 첨가하고, 이어서 60 nM 형광 프로브 Cy5-표지된 탈리도마이드(Tenova Pharma, 카탈로그 # T52461), 및 검정 완충액(50 mM HEPES pH 7.5, 1 mM TCEP, 0.01% Brij-35, 50 mM NaCl, 및 0.1% BSA) 중 0.4 nM의 Mab 항-6HIS Tb 크립테이트 골드(Cisbio, 카탈로그 # 61HI2TLA)를 첨가하여, 총 20 μ L 부피로 반응을 수행하였다. 실온에서 1시간 인큐베이션한 후, Envision 판독기(Perkin Elemer)를 이용해 HTRF 신호를 판독하였다. 4개의 파라미터 투여량 반응 곡선을 사용하는 XLfit을 사용해 데이터를 분석하여 IC₅₀을 결정하였다. A: IC₅₀ < 0.1 mM; B: 0.1 mM < IC₅₀ < 0.5 mM; C: 0.5 mM < IC₅₀ < 1 mM; D: 1 mM < IC₅₀ < 5 mM; E: 5 mM < IC₅₀ < 10 mM

[표 E1] CRBN 결합 IC₅₀

화합물 번호	CRBN 결합 IC ₅₀ (μ M)	화합물 번호	CRBN 결합 IC ₅₀ (μ M)
1	B	41	B
2	B	42	A
3	B	43	A
4	D	44	B
5	D	45	B
6	B	46	B
7	C	47	A
8	D	48	A
9	C	49	B
10	C	50	D
11	C	51	B
12	B	52	C
13	B	53	E
14	B	54	D
15	D	55	B
16	C	56	A
17	D	57	B
18	C	58	C
19	D	59	B
20	D	60	C
21	B	61	C
22	D	62	B
23	D	63	B
24	D	64	B
25	B	65	B
26	B	66	B
27	C	67	C
28	C	68	D
29	D	69	B
30	D	70	D
31	B	71	B
32	B	72	B
33	B	73	B
34	A	74	C

화합물 번호	CRBN 결합 IC ₅₀ (μM)	화합물 번호	CRBN 결합 IC ₅₀ (μM)
35	B	75	B
36	B	76	D
37	A	77	D
38	B	78	C
39	A	79	B
40	B	80	B
81	E	171	B
82	E	172	D
83	D	173	D
84	A	174	C
85	B	175	D
87	B	176	C
88	D	177	C
89	C	178	C
90	B	179	E
91	C	184	C
92	A	185	C
93	B	186	B
94	A	187	B
95	B	188	C
96	B	189	B
97	A	190	B
98	A	191	D
99	B	192	D
100	B	193	D
101	B	194	D
102	B	195	D
103	B	196	D
104	C	197	C
105	C	200	B
106	B	201	C
107	B	204	D
108	C	205	C
109	B	207	B
110	C	208	A
111	B	209	D

[2834]

화합물 번호	CRBN 결합 IC ₅₀ (μM)	화합물 번호	CRBN 결합 IC ₅₀ (μM)
112	B	210	C
113	D	211	C
114	D	212	A
115	C	213	B
116	B	214	B
117	B	215	B
118	C	216	D
119	D	217	C
120	B	218	C
121	D	219	D
122	D	221	B
123	B	222	B
124	D	223	B
125	B	224	D
126	B	225	C
127	B	226	B
128	B	227	C
129	B	228	B
130	B	229	B
131	D	230	B
132	E	231	B
133	B	232	C
139	C	233	D
140	B	234	D
141	D	235	E
142	C	236	D
143	D	237	D
144	B	238	D
145	D	239	D
146	B	299	C
147	B	300	D
148	B	301	D
149	D	302	D
154	C	170	C
155	B	303	D
156	D	304	D

화합물 번호	CRBN 결합 IC ₅₀ (μM)	화합물 번호	CRBN 결합 IC ₅₀ (μM)
157	C	305	D
158	B	306	B
159	B	307	B
160	A	308	B
161	B	309	D
162	B	310	C
163	B	311	C
164	B	312	D
165	B	313	D
166	B	314	B
167	B	315	B
168	C	316	B
169	A	317	B

[2837] 시험관 내 IKZF2 웨스턴 블롯 검정

[2838] RPMI1640 + 10% FBS + 1% P/S에서 Jurkat 세포(ATCC, Cat # HB-8065)를 배양하였다. 세포를 원하는 화합물 농도(0.001, 0.01, 0.1, 1, 및 10 μ M) 및 비히클 대조군으로서의 DMSO로 24시간 동안 처리하였다. 24시간의 처리 후, 원심분리에 의해 세포를 수집하고 얼음을 이용해 RIPA 용해 완충액에서 10분 동안 용해시켰다. BCA 검정(Pierce)에 의해 단백질 농도를 평가한 후, 각 샘플별로 동일한 양의 단백질을 4~12% 비스-트리스 겔(Invitrogen)에 로딩하고, PVDF 멤브레인에 옮기고, IKZF2 및 액틴에 대한 항체(Cell Signaling)로 면역블롯팅하였다. IRDye800-표지된 항-토끼 IgG 이차 항체 및 IRDye680-표지된 염소 항-마우스 IgG (LI-COR) 이차 항체와 함께 인큐베이션한 후, Odyssey 검출 시스템(LI-COR Biosciences) 상에서 멤브레인을 현상하였다(developed). ImageStudio 소프트웨어를 사용하여 밴드 강도를 정량화하였다. XLfit을 사용하여 데이터를 추가로 분석하였다. IKZF2 단백질 분해 백분율: A (>50%); B (30~50%); C (<30%) (표 2).

표 2

[2839] 웨스턴 블롯에 의한 IKZF2 분해

화합물 번호	IKZF2 분해 (%) @ μ M				
	0.001	0.01	0.1	1	10
21	B	A	A	A	A
26	C	C	B	B	B
33	C	A	A	A	A
34	B	B	A	A	A
35	C	C	C	C	C
36	B	B	C	C	C
37	C	C	C	C	C
38	C	C	C	C	C
39	C	C	C	C	C
40	C	C	C	C	B
41	C	C	C	C	C
42	C	C	C	C	B
43	C	C	C	C	C
44	C	C	B	C	B
45	B	C	C	A	C
46	C	C	B	A	A
47	B	B	C	C	C
48	C	C	C	C	C
49	C	C	C	C	C

[2840] 시험관 내 IKZF2 FACS 검정

[2841] RPMI1640 + 10% FBS + 1% P/S에서 Jurkat 세포(ATCC, Cat # HB-8065)를 배양하였다. 세포를 원하는 화합물 농도(0.05 내지 10 μ M) 및 비히클 대조군으로서의 DMSO로 24시간 동안 처리하였다. 24시간의 약물 처리 후, 세포를 세척하고, 고정시키고(3.7% PFA), 투과화 완충액(1% BSA 용액 중 0.3% Triton X-100)으로 투과화시켰다. 이어서, 염색 완충액(PBS 중 1% BSA)에서 IKZF2(1:100, Cell signalling) 일차 항체 및 Alexa 488-표지된 항-토끼 IgG(1:200, Cell Signalling) 이차 항체로 세포를 염색하였다. iQue 유세포 계측기를 이용해 세포를 이미지화하고, iQue 소프트웨어를 사용하여 IKZF2 수준을 정량화하였다. 4개의 파라미터 투여량 반응 곡선을 사용하는 XLfit을 사용해 데이터를 추가로 분석하여 DC₅₀ 및 D_{max}를 결정하였다. IKZF2의 반수 최대 분해 농도 값(DC₅₀) 및 최대 분해 백분율(D_{max}, %)은 표 3에 요약되어 있다. DC₅₀, A: < 1 nM; B: 1~10 nM; C: 10~100 nM; D: 100~1000 nM; E: > 1000 nM. D_{max}, A: >80%; B: 60~80%; C: 40~60%; D: 20~40%; E: < 20%.

표 3

[2842]

FACS에 의한 IKZF2 분해

화합물 번호	IKZF2 FACS	
	DC ₅₀ (nM)	D _{max} (%)
1	C	B
2	D	C
3	C	C
4	E	D
5	C	C
6	C	B
7	C	C
8	C	C
9	C	C
10	B	C
11	D	C
12	D	C
13	C	D
14	C	C
15	C	D
16	C	C
17	C	D
18	D	C
19	D	D
20	C	D
22	E	D
23	C	D
24	C	D
25	E	E
27	C	C
31	E	E
51	E	D
52	C	C
53	E	D
54	A	A
55	A	A
56	B	B
105	B	A
116	B	A
117	B	A
119	B	A
121	C	A
128	B	A
129	B	A
151	B	A
158	C	A
161	C	B
162	C	A
163	B	A
164	C	A
170	C	B
176	B	B

180	C	A
181	B	A
182	C	B
186	B	A
187	B	A
189	B	A
193	B	C
199	C	B
203	B	A
205	D	B
206	B	A
209	C	A
210	B	A
211	C	B
212	C	A
215	C	A
216	D	B
218	C	B
220	C	C
221	B	A
222	B	A
223	B	A
226	B	A
227	C	A
228	C	B
229	B	B
230	B	A
232	C	B
236	E	E
237	C	C
239	C	B
240	B	A
242	B	A
245	B	C
246	B	A
248	A	A
249	B	A
250	B	B
254	C	B
255	B	A
260	B	A
261	B	A
264	C	C
265	B	B
266	B	A
268	B	A
269	B	A
270	B	A
272	B	A
274	B	B
275	C	B

276	B	A
277	B	A
280	C	B
282	C	A
283	B	A
284	C	B
288	C	B
289	B	A
290	C	B
291	A	A
292	B	A
293	B	A
295	B	A
307	B	A
314	B	A
318	B	A

[2843] 시험관 내 **IKZF2 HiBiT** 검정

[2844] IKZF2 유전자의 유전자좌(Neon™ 형질감염 시스템)의 N-말단에 HiBiT 단백질 태그(Promega™)의 CRISPR/Cas9-매개 삽입을 통해, HiBiT 단백질 태그화 시스템을 변형된 HEK293T Flp-in-HiBiT 세포(다클론성)에 적용하였다. 시험 화합물과 기준 화합물을 1 mM의 11회 투여량으로 3배 희석한다. 25 nL의 희석된 화합물을 0.1%의 최종 DMSO 농도의 ECHO550을 사용하여 검정 플레이트(Corning3570)에 옮긴다. 세포를 화합물 플레이트에 3000/25 mL/웰로 시딩한다. 그런 다음, 이를 TC 인큐베이터에서 6시간 동안 인큐베이션한다. 원하는 실험을 수행하는 데 필요한 Nano-Glo® HiBiT 용해 시약의 양을 계산한다. Nano-Glo® HiBiT 용해 시약을 실온으로 만든다. LgBiT 단백질을 1:100으로 희석하고, Nano-Glo® HiBiT 용해 기질을 적절한 부피의 실온 Nano-Glo® HiBiT 용해 완충액 내로 1:50으로 희석한다. 15 mL의 검출 시약을 (또는 LgBiT 없이) 레이아웃에 따라 상응하는 웰에 분배한다. 그런 다음, 플레이트를 실온에서 10분 동안 진탕한다. 잠시 원심분리한 후, 플레이트를 Envision에서 판독한다. 표시된 시점에서, 처리한 세포에서 HiBiT 태그의 생물발광을 검출하기 위해 Nano-Glo® HiBiT 용해 검출 시스템(Promega™)을 사용하였다: 태그의 풍부도는 발광 수준에 비례한다. DMSO에 대해 정규화한 후, 투여량-반응 곡선을 도표화하여(GraphPad Prism) 각 화합물에 의해 HiBiT-헬리오스 분해의 50%가 달성된 농도 지점을 결정하였다. 최고 농도 지점에서 최저 농도 지점까지의 분해 정도(발광 범위)를 계산하여 D_{max} 를 결정하였다.

[2845] 시험관 내 **IKZF1 HiBiT** 검정

[2846] IKZF2 유전자의 유전자좌(Neon™ 형질감염 시스템)의 N-말단에 HiBiT 단백질 태그(Promega™)의 CRISPR/Cas9-매개 삽입을 통해, HiBiT 단백질 태그화 시스템을 변형된 세포: 변형된 HEK293T Flp-in-HiBiT-IKZF1 안정한 세포주(다클론성)에 적용하였다.

[2847] 10 mM의 시험 화합물과 기준 화합물(50 mM의 CC-92480 및 10 mM의 I-17)을 11회 투여량으로 3배 희석한다. 25 nL의 희석된 화합물을 0.1%의 최종 DMSO 농도의 ECHO550을 사용하여 검정 플레이트(Corning3571)에 옮긴다. 세포를 화합물 플레이트에 3000/25 mL/웰로 시딩한다. 플레이트를 TC 인큐베이터에서 6시간 동안 인큐베이션한다. 원하는 실험을 수행하는 데 필요한 Nano-Glo® HiBiT 용해 시약의 양을 계산한다. Nano-Glo® HiBiT 용해 시약을 실온으로 만든다. LgBiT 단백질을 1:100으로 희석하고, Nano-Glo® HiBiT 용해 기질을 적절한 부피의 실온 Nano-Glo® HiBiT 용해 완충액 내로 1:50으로 만든다. 15 mL의 검출 시약을 (또는 LgBiT 없이) 레이아웃에 따라 상응하는 웰에 분배한다. 플레이트를 실온에서 10분 동안 진탕한다. 잠시 원심분리한 후, 플레이트를 Envision에서 판독한다. 표시된 시점에서, 처리한 세포에서 HiBiT 태그의 생물발광을 검출하기 위해 Nano-Glo® HiBiT 용해 검출 시스템(Promega™)을 사용하였다: 태그의 풍부도는 발광 수준에 비례한다. DMSO에 대해 정규화한 후, 투여량-반응 곡선을 도표화하여(GraphPad Prism) 각 화합물에 의해 HiBiT-이카로스 분해의 50%가 달성된 농도 지점을 결정하였다. 최고 농도 지점에서 최저 농도 지점까지의 분해 정도(발광 범위)를 계산하여 D_{max} 를 결정하였다.

[2848] IKZF2 및 IKZF1의 반수 최대 분해 농도 값(DC₅₀) 및 최대 분해 백분율(D_{max}, %)은 표 4에 요약되어있다. DC₅₀, A: < 1 nM; B: 1~10 nM; C: 10~100 nM; D: 100~1000 nM; E: 1000~10000 nM; F: >10,000 nM. D_{max}, A: >80%; B: 60~80%; C: 40~60%; D: 20~40%; E: < 20%.

표 4

[2849] HiBit에 의한 IKZF2 및 IKZF1의 분해

화합물 번호	IKZF2 HiBit		IKZF1 HiBit	
	DC ₅₀ (nM)	D _{max} (%)	DC ₅₀ (nM)	D _{max} (%)
1	C	B	F	E
3	C	B	F	E
6	C	B	F	E
8	C	C	F	E
10	E	C	F	E
30	E	E	F	E
52	B	B	F	E
54	E	E	F	E
55	A	A	F	D
56	A	A	F	D
57	A	A	F	D
58	B	B	F	E
59	B	A	F	D
60	B	B	F	E
61	C	C	F	E
62	B	A	F	E
63	A	A	F	D
64	A	A	F	D
65	B	A	F	D
66	A	A	F	D
67	B	B	F	D
68	D	D	F	E
69	A	A	F	D
70	B	A	F	E
71	B	A	F	D
72	A	A	F	C
73	B	A	F	D
74	B	A	F	E
75	A	A	F	D
76	A	A	F	D
77	A	A	F	D
78	A	A	F	D
79	A	A	F	D
80	A	A	FE	D
81	A	A	C	C
82	D	D	F	E
83	B	A	F	E
84	B	A	C	D
85	B	A	B	D
87	D	E	F	E
88	C	A	F	E

89	D	D	F	E
90	B	A	C	D
91	B	A	C	D
92	B	A	F	E
93	A	A	C	D
94	B	B	F	E
95	B	B	F	E
96	B	A	C	D
97	C	C	F	E
98	B	A	F	E
99	C	C	F	E
100	A	A	C	D
101	B	A	F	E
102	A	A	C	D
103	B	A	C	D
104	B	A	F	D
105	B	A	E	D
106	B	A	F	E
107	C	C	F	E
108	B	B	F	E
109	A	A	B	D
110	B	A	F	E
111	C	B	F	E
112	A	A	C	D
113	A	B	C	D
114	C	D	F	E
115	C	B	F	E
116	A	A	B	D
117	B	A	F	E
118	B	C	F	E
119	A	A	E	D
120	C	A	D	D
121	B	A	F	E
122	D	D	B	D
123	B	A	C	D
124	B	A	C	D
125	C	A	D	D
126	A	A	B	C
127	B	A	D	D
128	A	A	C	D
129	A	A	C	D
130	B	C	F	E
131	C	B	F	E
132	C	C	F	E
133	B	B	F	E
134	B	A	F	E
135	B	A	F	E
136	C	D	F	E
137	B	A	C	D
138	B	A	D	D
139	B	B	C	D

140	A	D	F	E
141	B	A	F	E
142	B	A	F	E
143	B	A	F	E
144	B	A	C	D
145	D	E	F	E
146	B	A	B	C
147	B	C	F	E
148	B	B	F	E
149	D	D	F	E
150	C	B	F	E
151	B	A	F	E
152	C	A	D	D
153	A	A	C	C
154	B	B	F	E
155	B	A	C	D
156	B	A	C	D
157	B	A	F	E
158	C	B	F	E
159	B	B	C	D
160	C	C	F	E
161	B	B	F	E
162	C	B	D	D
163	B	B	D	D
164	C	B	D	D
165	C	B	F	E
166	B	C	F	E
167	C	B	D	D
168	D	B	E	D
169	B	A	C	C
170	B	B	F	E
171	B	B	F	E
172	C	B	D	D
173	C	B	D	D
174	B	B	C	D
175	C	B	F	E
176	B	A	C	D
177	B	B	C	D
178	B	B	D	D
179	A	A	C	C
180	B	A	B	D
181	B	A	C	C
182	B	A	F	E
183	B	A	C	C
184	B	B	E	D
185	D	C	F	E
186	B	A	F	E
187	B	A	F	E
188	B	B	F	E
189	B	A	C	D
190	C	C	F	E

191	B	B	F	E
192	C	B	F	E
193	B	A	C	D
194	B	A	F	E
195	C	B	F	E
196	D	C	F	E
197	B	B	F	E
198	C	C	F	E
199	B	A	C	D
200	D	B	D	D
201	C	B	E	D
202	B	A	B	C
203	B	A	C	D
204	E	E	F	E
205	C	B	E	D
206	B	A	F	E
207	C	B	F	E
208	D	B	F	E
209	B	A	F	E
210	B	A	D	C
211	C	B	F	E
212	B	B	B	D
213	D	C	B	D
214	D	B	F	E
215	C	A	D	D
216	C	B	D	D
217	B	B	F	E
218	B	B	D	D
219	C	C	D	D
220	C	B	F	E
221	B	A	F	E
222	B	A	C	D
223	A	B	B	D
224	A	B	C	C
225	A	D	F	E
226	A	A	F	E
227	B	B	F	E
228	B	B	F	E
229	B	B	F	E
230	B	B	F	E
231	C	C	B	D
232	B	B	F	E
233	F	E	F	E
234	C	B	E	D
235	B	B	D	D
236	C	D	F	E
237	C	B	B	D
238	A	B	F	E
239	B	B	F	E
240	B	A	F	E
241	C	C	F	E

242	B	A	F	E
243	C	B	D	D
244	C	C	F	E
245	B	C	F	E
246	B	A	F	E
247	C	C	F	E
248	A	A	D	D
249	B	A	F	E
250	B	B	F	E
251	C	B	F	E
252	C	C	F	E
253	C	C	F	E
254	B	B	F	E
255	B	A	C	D
256	C	A	F	E
257	B	A	B	D
258	C	B	F	E
259	F	E	F	E
260	B	A	C	B
261	B	A	C	B
262	B	B	F	E
263	B	C	F	E
264	B	B	F	E
265	B	A	F	E
266	B	A	C	C
267	B	B	F	E
268	A	A	C	C
269	B	A	C	D
270	A	A	F	E
271	B	A	D	D
272	B	A	C	C
273	F	E	F	E
274	A	A	E	D
275	B	B	F	E
276	B	A	F	E
277	A	A	F	E
278	F	E	F	E
279	B	B	F	E
280	C	B	F	E
281	C	B	F	E
282	B	A	E	D
283	B	A	F	E
284	B	A	C	D
285	B	D	F	E
286	B	B	F	E
287	C	B	D	D
288	B	A	F	E
289	B	A	C	C
290	B	B	F	E
291	A	A	C	C
292	B	A	C	D

293	B	A	F	E
294	E	D	F	E
295	A	A	C	C
296	A	A	B	B
297	F	E	F	E
298	A	D	F	E
299	B	B	F	E
300	C	B	F	E
301	A	A	C	D
302	A	A	B	D
303	B	A	C	D
304	B	A	F	E
305	B	A	F	E
306	C	A	D	D
307	B	A	E	D
308	B	A	B	D
309	B	A	E	D
310	A	A	F	E
311	B	B	F	E
312	C	D	F	E
313	A	A	C	D
314	B	A	C	D
315	C	A	C	D
316	B	A	C	D
317	B	B	F	E
318	B	A	C	B

[2850] **IKZF2 분해 및 IL-2 생산의 평가**

[2851] IKZF2는 조절 T 세포(T_{reg} 세포)의 면역억제 활성화에 중요한데, 이는 인터류킨-2(IL-2) 억제와 연결되어 있다. IKZF2는 T_{reg} 세포에서 IL-2 프로모터에 결합하고 전사 활성화를 억제한다. IKZF2 녹아웃은 FoxP3이 IL-2 프로모터에 결합하는 것을 억제하며, 자극 후에는 IL-2를 더 많이 발현시킨다. 또한, IKZF2 녹아웃은 마우스에서 효과기 사이토카인의 생산으로 나타나는 불안정한 CD4 Treg 표현형을 초래하고, Treg에서 IKZF2 녹아웃은 종양 성장을 억제한다. (Baine I. 등의 문헌[J Immunol 190, 1008-1016 (2013)]; Nakagawa, H. 등의 문헌[Proc National Acad Sci 113, 6248-6253 (2016)]; Yates, K. 등의 문헌[Proc National Acad Sci 115, 201720447 (2018)].

[2852] 본 개시의 화합물에 의한 IKZF2 분해가 IL-2 생산에 영향을 미치는지 여부를 측정하기 위해, Jurkat 세포(ATCC, Cat # HB-8065)를 비히클 대조군(DMSO) 또는 화합물로 16~24시간 동안 처리한다. 16~24시간의 처리 후, 3:1 비율의 CD3/CD28 자극 비드로 24시간 동안 세포를 자극한다. 24시간 후, 상청액을 수집하고, MSD V-PLEX 인간 IL-2 키트(Cat# K151QQD, Mesoscale)를 사용하여 IL-2의 농도를 측정한다. 본 개시의 화합물은 IL-2 생산을 증가시킴으로써 항종양 면역을 증가시킬 것으로 예상된다.

[2853] **일차 인간 T_{reg} 세포에서 IKZF2 분해**

[2854] 본 개시의 화합물이 T_{reg} 세포에서 IKZF2의 분해를 유도할 수 있는지 여부를 측정하기 위해, Milestone Biological Science and Technology Company로부터 구입한 건강한 공여자로부터 수득된 인간 말초 골수 세포(PBMC)를 비히클 대조군(DMSO) 또는 화합물로 다양한 시점(3~24시간) 동안 치료한다. 원하는 치료 시간 후, 세포를 수집하고, 세포 염색 완충액(Biolegend, Cat#420201)에서 항-CD3-APC-Cy7(클론 SP34-2, BD), 항-CD4-FITC(클론 L200, BD), 항-CD45-BV510(클론 HI30, Biolegend), 및 항-CD25-BV421(클론 BC96, Biolegend)으로 염색하고, 세척하고, FOXP3 고정/투과화 완충액(Life Technologies, cat. #00-5523-00)으로 고정시킨 후, 항-IKZF2-APC(클론 22F6, BioLegend), 항-이카로스-PE-Cy7(클론 16B5C71, BioLegend), 및 항-FOXP3-PE(클론 206D,

Biolegend)로 세포내 염색한다. 샘플은 Thermo Attune NxT 유세포 계측기(Thermo Fisher Scientific)를 이용해 수득한다. IKZF2 평균 형광 강도(MFI) 및 IKZF1 MFI는 Treg(CD4+CD25+ FOXP3+) 세포에서 측정한다. 본 개시의 화합물은 T_{reg} 세포에서 IKZF2를 분해하여, T_{reg} 세포의 작용을 억제할 것으로 예상된다.

[2855] IKZF2 분해 및 T_{eff} 세포 증식

[2856] 본 개시의 화합물이 T_{reg} 세포의 억제를 통해 효과기 T 세포(T_{eff}) 증식을 향상시킬 수 있는지 여부를 측정하기 위해, 일치하는 인간 공여자의 T_{reg} 세포 및 T_{eff} 세포를 비히클 대조군(DMSO) 또는 화합물의 존재 하에 공동 배양한다. T_{reg} 세포는 Milestone Biological Science and Technology Company로부터 구입한, 건강한 공여자로부터 수득한 인간 말초 골수 세포(PBMC)로부터 단리한다. 음성 선택에 의한 CD4 농축에 이어서 양성 선택에 의한 CD25 농축은 Miltenyi Biotec(Cambridge, MA)의 인간 CD4 T 세포 단리 키트(cat.# 130-096-533) 및 인간 CD25 마이크로비드(cat.# 130-092-983)를 제조사의 지침에 따라 사용하여 수행한다. 단리된 T_{reg}를 500 U/mL rhIL-2의 존재 하에 각각 4:1 또는 3:1 비율의 T_{reg} 확장기 비드(ThermoFisher, cat.# 11129D) 또는 T 세포 활성화제 비드(ThermoFisher, cat.# 11161D)를 사용하여 화합물 또는 DMSO의 존재 하에 8~14일 동안 증식시켰다. 증식된 Treg 세포를, T 세포 활성화제 비드 또는 가용성 항-CD3 항체(30 ng/mL, OKT3, ThermoFisher cat.# 16-0037-81)의 존재 하에 일치하는 공여자 유래의 카르복시플루오레세인 숙신이미딜 에스테르(CFSE)-표지된 CD3+ T 세포와의 다양한 T_{reg}:CD3+ T 세포 비율의 공동 배양물로 분배한다. 3~5일의 인큐베이션 후, 유세포 계측법을 사용하여 CD8+ T 세포(항-CD8-PerCP/시아닌5.5, 클론 SK1, Biolegend)에서 CFSE 염료 희석을 분석함으로써 CD8+ T_{eff} 세포의 증식을 평가한다. 분석은 Thermo Attune NxT 유세포 계측기(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행한다. 공동 배양 동안 증식하는 T_{eff} 세포가 희석된 CFSE를 갖는 것으로서 식별하고, 데이터를 최종 배양물에서 CFSE 저증식된 세포의 비율로서 도표화한다. 본 개시의 화합물은 T_{reg} 세포를 억제하여, T_{eff} 세포 증식을 향상시킬 것으로 예상된다.

[2857] 생체 내 약리학 및 효능 연구

[2858] 시노물구스 원숭이

[2859] 본 개시의 화합물의 생체 내 효능을 결정하기 위해, 비-미노출 시노물구스 원숭이를 비히클 또는 화합물의 단일 경구 투여량으로 치료한다. 치료된 원숭이의 전혈을 시간별로 수집하고(예: 0~96시간의 다양한 시점), 세포 염색 완충액(Biolegend, 카탈로그#420201)에서 항-CD3-APC-Cy7(클론 SP34-2, BD), 항-CD4-FITC(클론 L200, BD), 항-CD45-BV786(클론 D058-1283, Biolegend), 및 항-CD25-APC(클론 BC96, Biolegend)로 염색하고, 세척하고, FOXP3 고정/투과화 완충액(Life Technologies, 카탈로그 #00-5523-00)으로 고정시킨 다음, 항-IKZF2-PE(클론 22F6, BioLegend) 및 항-FOXP3-BV421(클론 206D, Biolegend)로 세포내 염색하였다. 샘플은 Thermo Attune NxT 유세포 계측기(Thermo Fisher Scientific)를 이용해 수득한다. IKZF2 평균 형광 강도(MFI)를 T_{reg}(CD4+CD25+FOXP3+) 세포에서 측정한다. 본 개시의 화합물은 시노물구스 원숭이에서 IKZF2⁺ T_{reg}를 억제할 것으로 예상된다.

[2860] 마우스

[2861] 본 개시의 화합물의 생체 내 효능을 결정하기 위해, CRBN^{1391V} 마우스를 단일 경구 투여량의 비히클 또는 화합물로 치료한다. CRBN^{1391V} 마우스를 사용하는 이유는, CRBN-면역조절 약물(IMiD) 결합 영역 내의 단일 아미노산 차이가 마우스 CRBN을 IMiD에 의한 분해에 내성을 갖게 하기 때문이다. 마우스 CRBN에서 Ile 391에서 Val로의 변화는 IKZF3의 IMiD-유도 분해를 복원한다. Fink, E. C. 등의 문헌[Blood 132, 1535-1544 (2018)]; Gemechu, Y. 등의 문헌[P Natl Acad Sci Usa 115, 11802-11807 (2018)].

[2862] **마우스에서의 IKZF2 분해:** 다양한 투여량의 비히클 및 화합물을 마우스에서 시험하고, 시간별로 (예를 들어, 0~12시간의 다양한 시점) 분석하고, 웨스턴 블롯 검정을 사용해 분석하여 조직(예: 비장 및 흉선)에 남아 있는 IKZF2의 백분율을 측정하였다. Halt 제 프로테아제/포스포타아제 억제제 칵테일(Thermo, Cat#78440)을 함유하는 RIPA 완충액(Cell Signaling, cat#9806)에 조직을 용해시킨다. BCA 검정(Pierce)에 의해 단백질 농도를 평가한 후, 각 샘플별로 동일한 양의 단백질을 4~12% 비스-트리스 겔(Invitrogen)에 로딩하고, 니트로셀룰로오스 막에 옮기고, 헬리오스에 대한 항체(Cell Signaling, 카탈로그#4247) 및 b-액틴에 대한 항체(Cell Signaling, 카탈

로그#3700)로 면역블롯팅한다. IRDye800-표지된 항-토끼 IgG 이차 항체 및 IRDye680-표지된 염소 항-마우스 IgG (LI-COR) 이차 항체와 함께 인큐베이션한 후, Odyssey 검출 시스템(LI-COR Biosciences) 상에서 맴브레인을 현상한다. 본 개시의 화합물은 CRBN^{I391V} 마우스에서 IKZF2를 분해할 것으로 예상된다.

[2863] **마우스에서 종양 성장의 억제:** 암 세포주 이종이식편을 개발하기 위해, CRBN^{I391V} 마우스에게 MC38 세포(ATCC)를 피하 이식하여 종양 형성을 유도한다. 50% 마트리겔 중의 MC38 세포(예: 5백만 개)를 CRBN^{I391V} 마우스에게 피하 주사하여 종양 형성을 유도한다. 종양이 약 80~400 mm³에 도달한 후, 비히클 대조군(예: 5% DMSO, 10% 솔루톨, 85% 물) 또는 화합물로 마우스를 치료하고, 종양 부피가 2000 mm³에 도달했을 때 또는 연구 종료 후에(먼저 발생하는 것 기준) 마우스를 희생시킨다. 종양 크기 및 동물 체중을 주당 2~3회 측정한다. 종양 부피 (mm³) = (길이 X 폭²)/2. 종양 성장 억제는 다음을 사용해 계산한다: TGI(%) = (1 - ((T_e - T₀)/(C_e - C₀))) * 100 (여기서 T_e = 시험 종양 부피 평가변수, T₀ = 투여 시작 시 시험 종양 부피, C_e = 비히클 대조군 종양 부피 평가변수, C₀ = 투여 시작 시 비히클 대조군 종양 부피). 본 개시의 화합물은 CRBN^{I391V} 마우스에서 MC38 종양 성장을 억제할 것으로 예상된다.

[2864] **참조에 의한 통합**

[2865] 본원에 언급된 모든 간행물 및 특허는 각각의 개별 간행물 또는 특허가 구체적으로 및 개별적으로 참조로서 통합되도록 표시된 것처럼 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 상충하는 경우, 본원의 모든 정의가 포함된 본 출원이 우선한다.

[2866] **등가물**

[2867] 본원에서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태("a", "an", 및 "the")는 문맥이 명확하게 달리 언급하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "제제(an agent)"에 대한 언급은 복수의 이러한 제제를 포함하고, "세포(the cell)"에 대한 언급은 하나 이상의 세포(또는 복수의 세포) 및 당업자에게 공지된 이들의 균등물 등에 대한 언급을 포함한다.

[2868] 본 발명의 특정 구현예가 논의되었지만, 상기 명세서는 예시적인 것이며 제한적이지 않다. 본 발명의 많은 변형은 본 명세서 및 하기 청구범위를 검토한 후 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명의 전체 범주는 청구범위를 청구범위의 등가물의 전체 범주와 함께 참조하고, 명세서를 이러한 변형과 함께 참조함으로써 결정되어야 한다.