(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0086958
(43) 공개일자 2014년07월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 217/12 (2006.01) *C07D 219/06* (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7008149
(22) 출원일자(국제) 2012년08월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2014년03월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/052882
(87) 국제공개번호 WO 2013/033228
국제공개일자 2013년03월07일
(30) 우선권주장
61/528,609 2011년08월29일 미국(US)

(71) 출원인
피티씨 테라퓨틱스, 인크.
미국, 뉴저지주 07080, 사우쓰 플레인필드, 코포레이트 코트 100
(72) 발명자
브랜스톰 아서
미국 08520 뉴저지주 이스트 윈저 오크몬트 테라스 18
조시울라 바라 프라사드 벤카타 나젠드라
미국 48198 미시건주 슈피리어 타운쉽 우드힐 써클 3302
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **항균 화합물 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

본 발명은, 화합물과 이의 형태 및 약학 조성물, 및 야생형 및 다약제 내성의 그람-음성 및 그람-양성의 병원체로 기인한 박테리아 감염을 치료 또는 완화하기 위한 이들의 이용 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

아놀드 마이클 앤드류

미국 08822 뉴저지주 플레밍턴 멀베리 레인 17

게라슈토 알렉세이 아이.

미국 08854 뉴저지주 피스카타웨이 칼튼 클럽 드라이브 62

카프 게리

미국 08550 뉴저지주 프린스턴 정션 카트라이트 드라이브 37

왕 쟈시

미국 08852 뉴저지주 몬마우스 정션 슈가 메이플 씨티. 2305

첸 구앙밍

미국 08807 뉴저지주 브리짓워터 선셋 릿지 932

긴즈버그 올리아

미국 07003 뉴저지주 블룸필드 데이 에스티. 73

후앙 송

미국 94579 캘리포니아주 샌 리앤드로 앵커리지 드라이브 15682

나라시만 제나

미국 07076 뉴저지주 스카치 플레인스 뉴욕 애비뉴 2257

페디 스리니바사

미국 08854 뉴저지주 피스카타웨이 노위치 씨티. 522

스미스 션 웨슬리

미국 08619 뉴저지주 해밀턴 홀리 씨티. 8

터포프 앤서니 앨런

미국 08844 뉴저지주 힐스보로우 미도우브룩 디알. 84

월 매튜 지.

미국 08812 뉴저지주 더넬렌 마운틴 뷰 테라스 413

쟝 난징

미국 08540 뉴저지주 프린스턴 피커링 서클 4

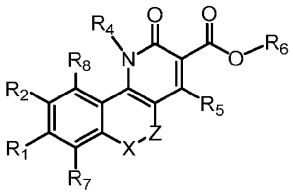
쟝 시아오얀

미국 08502 뉴저지주 벨 미드 리빙스턴 디알. 7

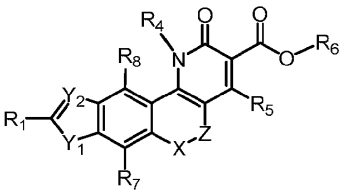
특허청구의 범위

청구항 1

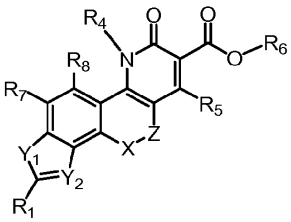
식 (I), 식 (II) 또는 식 (III)의 화합물, 및 이의 형태:



(I)



(II)



(III)

상기 식들에서,

X는 결합, $N(R_{14})$, S, O, $-CH(R_9)-$, $-CH(R_9)-CH(R_{10})-$, $-CH(R_9)-CH(R_{10})-CH(R_{11})-$, $-C(R_9)=C(R_{10})-$, $-C(R_9)=C(R_{10})-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-C(R_{10})=C(R_{11})-$, $-O-CH(R_{10})-$, $-CH(R_9)-O-$, $-N(R_{14})-CH(R_{10})-$, $-CH(R_9)-N(R_{14})-$, $-S-CH(R_{10})-$, $-CH(R_9)-S-$, $-O-CH(R_{10})-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-O-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-CH(R_{10})-O-$, $-N(R_{14})-CH(R_{10})-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-N(R_{14})-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-CH(R_{10})-N(R_{14})-$, $-S-CH(R_{10})-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-S-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-CH(R_{10})-S-$; $-O-C(O)-CH(R_{11})-$, $-C(O)-O-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-O-C(O)-$, $-CH(R_9)-C(O)-O-$, $-N(R_{14})-C(O)-CH(R_{11})-$, $-C(O)-N(R_{14})-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-N(R_{14})-C(O)-$, $-CH(R_9)-C(O)-N(R_{14})-$, $-S-C(O)-CH(R_{11})-$, $-C(O)-S-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-S-C(O)-$ 또는 $-CH(R_9)-C(O)-S-$이고;

Y_1은 $-N(R_{12})-$ 또는 $-O-$이고;

Y_2는 $-C(R_{13})-$, $-N(R_{12})-$ 또는 $-O-$이고; 이때 파선 (dashed line)은 Y_2가 $-C(R_{13})-$일 경우에는 존재하지만 Y_2가 $-N(R_{12})-$ 또는 $-O-$일 경우에는 존재하지 않는 이중 결합이고;

Z는 $N(R_{14})$, S, O, C(O) 또는 $-CH(R_3)-$이고;

R_1은 수소, 할로겐, 하이드록실, 옥소, 시아노, 니트로, C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, 할로-C_{1-8}알콕시, C_{1-8}알킬-티오, 카르복실, C_{1-8}알킬-카르보닐, C_{1-8}알콕시-카르보닐, 아미노-카르보닐, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노, C_{2-8}알케닐-아미노, $(C_{2-8}$알케닐$)_2$-아미노, C_{2-8}알키닐-아미노, $(C_{2-8}$알키닐$)_2$-아미노, 아미노-C_{1-8}알킬, C_{1-10}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬, C_{2-8}알케닐-아미노-C_{1-8}알킬, $(C_{2-8}$알케닐$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬, C_{2-8}알키닐-아미노-C_{1-8}알킬, $(C_{2-8}$알키닐$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬-아미노, (할로-C_{1-8}알킬$)_2$-아미노, 할로-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (할로-C_{1-8}알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬-아미노, (C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)-아미노, (C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬$)_2$-아미노, C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)-아미노-C_{1-8}알킬, (C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 아미노-C_{1-8}알킬-아미노, (아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노, C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬-아미노, (C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노, (C_{1-8}알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬-아미노, [(C_{1-8}알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬]아미노, 아미노-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, (C_{1-8}알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, [(C_{1-8}알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬]아미노-C_{1-8}알킬, 하이드록실-아미노, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노, (하이드록실-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노, (하이드록실-C_{1-8}알킬$)_2$-아미노, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (하이드록실-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬-아미노, (하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노, (하이드록실-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬-아미노, [(하이드록실-C_{1-}

$_{8}$알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬]아미노, (C_{1-8}알킬-카르보닐,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알킬-아미노-카르보닐, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-카르보닐, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-카르보닐-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, C_{3-14}사이클로알킬, C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알킬, C_{3-14}사이클로알킬-옥시, C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알콕시, C_{3-14}사이클로알킬-아미노, C_{3-14}사이클로알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (C_{3-14}사이클로알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, (C_{3-14}사이클로알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬, C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, (C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 아릴, 아릴-C_{1-8}알킬, 아릴-아미노, (아릴,C_{1-8}알킬)아미노, (아릴)$_2$-아미노, 아릴-아미노-C_{1-8}알킬, (아릴,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, (아릴)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 아릴-C_{1-8}알킬-아미노, (아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노, (아릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노, 아릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, (아릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C_{1-8}알킬, 헤테로아릴-아미노, 헤테로아릴-C_{1-8}알킬-아미노, (헤테로아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노, (헤테로아릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노, 헤테로아릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (헤테로아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬, 헤테로사이클릴-옥시, 헤테로사이클릴-C_{1-8}알콕시, 헤테로사이클릴-아미노, (헤테로사이클릴,C_{1-8}알킬)아미노, (헤테로사이클릴)$_2$-아미노, 헤테로사이클릴-아미노-C_{1-8}알킬, (헤테로사이클릴,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, (헤테로사이클릴)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬, (헤테로사이클릴,C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, 헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, (헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 헤테로사이클릴-옥시-아미노, (헤테로사이클릴-옥시,C_{1-8}알킬)아미노, (헤테로사이클릴-옥시)$_2$-아미노, (헤테로사이클릴-옥시-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노, 헤테로사이클릴-카르보닐 또는 헤테로사이클릴-카르보닐-옥시이되;

여기에서, 각각의 C_{3-14}사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 R_{15}으로부터 각각 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되며;

여기에서, 각각의 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 R_{16}으로부터 선택되는 하나의 부가적인 치환기로 선택적으로 치환되며;

R_2는 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-8}알킬, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노 또는 (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노이고;

R_3는 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-8}알킬, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노 또는 (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노이고;

R_4는 수소, 하이드록실, C_{1-8}알킬, 아릴-C_{1-8}알킬이되, 아릴은 C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시 또는 C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬로부터 선택되는 하나의 부가적인 치환기로 선택적으로 치환되며;

R_5는 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, 카르복실, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노 또는 C_{1-8}알킬-SO_2-아미노이고;

R_6는 수소 또는 C_{1-8}알킬이고;

R_7은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-8}알킬, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노 또는 (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노이고;

R_8은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-8}알킬, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노 또는 (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노이고;

R_9은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-8}알킬, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노 또는 (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노이고;

R_{10}은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-8}알킬, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노 또는 (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노이고;

R_{11}은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-8}알킬, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노 또는 (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노이고;

R_{12}은 수소, C_{1-8}알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되, 아릴 및 헤테로아릴은 C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시 또는 C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬로부터 선택되는 하나의 부가적인 치환기로 선택적으로 치환되며;

R_{13}은 수소, 시아노, 할로겐, 하이드록실 또는 C_{1-8}알킬이고;

R_{14}은 수소, C_{1-8}알킬, C_{1-8}알킬-카르보닐, C_{1-8}알콕시-카르보닐, 아릴 또는 헤테로아릴이되, 아릴 및 헤테로아릴은 C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시 또는 C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬로부터 선택되는 하나의 부가적인 치환기로 선택적으로 치환되며;

R_{15}은 아지도, 할로겐, 하이드록실, 시아노, 니트로, C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, 할로-C_{1-8}알콕시, 하이드록실-C_{1-8}알콕시, 카르복실, C_{1-8}알킬-카르보닐, C_{1-8}알콕시-카르보닐, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노, 할로-C_{1-8}알킬-아미노, (할로-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노, 할로-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (할로-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 아미노-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬, [(C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬]아미노-C_{1-8}알킬 C_{1-8}알킬-티오, 아미노-카르보닐, C_{1-8}알킬-아미노-카르보닐, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-카르보닐, C_{1-8}알킬-카르보닐-아미노 또는 (카르복실-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-카르보닐-아미노이고;

R_{16}은 C_{3-14}사이클로알킬, C_{3-14}사이클로알킬-아미노, 아릴, 아릴-C_{1-8}알킬, 아릴-아미노, (아릴,C_{1-8}알킬)아미노, (아릴)$_2$-아미노, 아릴-C_{1-8}알킬-아미노, (아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노, (아릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노, 아릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, (아릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 아릴-아미노-C_{1-8}알킬, (아릴,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, (아릴)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 아릴-아미노-카르보닐, 아릴-C_{1-8}알콕시, 아릴-C_{1-8}알콕시-카르보닐-아미노, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C_{1-8}알킬, 헤테로아릴-아미노, (헤테로아릴)$_2$-아미노, 헤테로아릴-C_{1-8}알킬-아미노, (헤테로아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노, (헤테로아릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노, 헤테로아릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (헤테로아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, (헤테로아릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬, 헤테로사이클릴-아미노-C_{1-8}알킬 또는 헤테로사이클릴-옥시이되;

여기에서, 각각의 C_{3-14}사이클로알킬은 R_{18}으로부터 선택되는 하나의 치환기로 선택적으로 치환되며;

여기에서, 각각의 아릴은 R_{19}으로부터 선택되는 하나의 치환기로 선택적으로 치환되며;

R_{17}은 아지도, 할로겐, 하이드록실, 시아노, 니트로, C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알콕시, 카르복실, C_{1-8}알콕시-카르보닐, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노, C_{1-8}알킬-티오, 아릴, 아릴-C_{1-8}알콕시, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬 또는 헤테로사이클릴-옥시이고;

R_{18}은 아미노, C_{1-8}알킬-아미노, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노, 아미노-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬 또는 아릴-C_{1-8}알킬-아미노이고;

R_{19}은 할로겐임.

청구항 2

제1항에 있어서, R_1이,

존재하는 경우, 각각 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸로부터 선택되는, C_{3-14}사이클로알킬;

존재하는 경우, 각각 페닐로부터 선택되는, 아릴;

존재하는 경우, 각각 피롤릴, 티아졸릴, 1H-1,2,3-트리아졸릴, 1H-테트라졸릴, 2H-테트라졸릴, 이미다졸릴 또는 피리디닐로부터 선택되는, 헤테로아릴;

존재하는 경우, 각각 아제티디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 1,4-디아제파닐, 1,3-디옥솔라닐, 2,5-디하이드로-1H-피롤릴, 디하이드로-1H-이미다졸릴, 1,4,5,6-테트라하이드

로피리미디니, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐,; 테트라하이드로-2H-피라닐, 인돌리닐, 2,3-디하이드로벤조[d]옥사졸릴, 3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사지닐, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-(1H)-일, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살리닐, 헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-(2H)-일, (4aR,7aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-(4aH)-일, 3,4-디하이드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사지닐, (cis)-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤릴, 헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-(1H)-일, (3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-(1H)-일, (3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-(1H)-일, 5H-피롤로[3,4-b]피리딘-(7H)-일, 5,7-디하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리디닐, 테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H,7H,7aH)-일, 헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H)-일, (4aR,7aR)-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H)-일, 옥타하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리디닐, 2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸릴, 1,2,3,4-테트라하이드로피라지노[1,2-a]인돌-8-일, 2,3-디하이드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌릴, (3aR,6aR)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,4R,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,4S,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,5r,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, 1,3-디하이드로-2H-이소인돌릴, 옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aS)-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4R,7aS)-1H-이소인돌-(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-일, (3aR,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4R,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4S,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-에닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (cis,cis)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3,6-디아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (1S,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵타닐, (1S,5R,6S)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵타닐, 5-아자스피로[2.4]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 2,5-디아자스피로[3.4]옥타닐, 2,6-디아자스피로[3.4]옥타닐, 2,7-디아자스피로[3.5]노나닐, 2,7-디아자스피로[4.4]노나닐, 2-아자스피로[4.5]데카닐 또는 2,8-디아자스피로[4.5]데카닐로부터 선택되는, 헤테로사이클릴;

인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

R_2가 수소, C_{1-8}알킬, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노 또는 $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노이고;

R_3가 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-8}알킬, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노 또는 $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노이고; 및

R_4가 수소 또는 C_{1-8}알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R_1이,

C_{3-14}사이클로알킬이 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실로부터 선택되는 것인, C_{3-14}사이클로알킬-아미노-C_{1-8}알킬;

C_{3-14}사이클로알킬이 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸로부터 선택되는 것인, (C_{3-14}사이클로알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬;

C_{3-14}사이클로알킬이 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸로부터 선택되는 것인, C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬;

아릴이 페닐로부터 선택되는 것인, 아릴;

아릴이 페닐로부터 선택되는 것인, 아릴-아미노;

아릴이 페닐로부터 선택되는 것인, (아릴,C_{1-8}알킬)아미노;

아릴이 페닐로부터 선택되는 것인, 아릴-아미노-C_{1-8}알킬;

아릴이 페닐로부터 선택되는 것인, 아릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬;

아릴이 페닐로부터 선택되는 것인, (아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬;

아릴이 페닐로부터 선택되는 것인, (아릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬;

피롤릴, 티아졸릴, 1H-1,2,3-트리아졸릴, 1H-테트라졸릴, 2H-테트라졸릴, 이미다졸릴 또는 피리디닐로부터 선택되는, 헤테로아릴;

헤테로아릴이 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일로부터 선택되는 것인, 헤테로아릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬;

헤테로아릴이 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일로부터 선택되는 것인, (헤테로아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬;

아제티디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 1,4-디아제파닐, 1,3-디옥솔라닐, 2,5-디하이드로-1H-피롤릴, 디하이드로-1H-이미다졸릴, 1,4,5,6-테트라하이드로피리미디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로-2H-피라닐, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-(1H)-일, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-(2H)-일, (4aR,7aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-(4aH)-일, (cis)-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤릴, 헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-(1H)-일, (3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-(1H)-일, (3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-(1H)-일, 5H-피롤로[3,4-b]피리딘-(7H)-일, 5,7-디하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리디닐, 테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H,7H,7aH)-일, 헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H)-일, (4aR,7aR)-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H)-일, 옥타하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리디닐, (3aR,6aR)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,4R,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,4S,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,5r,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일, 1,3-디하이드로-2H-이소인돌릴, 옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aS)-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4R,7aS)-1H-이소인돌-(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-일, (3aR,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4R,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4S,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-에닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (cis,cis)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3,6-디아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (1S,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵타닐, (1S,5R,6S)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵타닐, 5-아자스피로[2.4]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 2,5-디아자스피로[3.4]옥타닐, 2,6-디아자스피로[3.4]옥타닐, 2,7-디아자스피로[3.5]노나닐, 2,7-디아자스피로[4.4]노나닐, 2-아자스피로[4.5]데카닐 또는 2,8-디아자스피로[4.5]데카닐로부터 선택되는, 헤테로사이클릴;

헤테로사이클릴이 아제티디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 1,4-디아제파닐, 1,3-디옥솔라닐, 2,5-디하이드로-1H-피롤릴, 디하이드로-1H-이미다졸릴, 1,4,5,6-테트라하이드로피리미디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로-2H-피라닐, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-(1H)-일, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-(2H)-일, (4aR,7aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-(4aH)-일, (cis)-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤릴, 헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-(1H)-일, (3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-(1H)-일, (3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-(1H)-일, 5H-피롤로[3,4-b]피리딘-(7H)-일, 5,7-디하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리디닐, 테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H,7H,7aH)-일, 헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H)-일, (4aR,7aR)-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H)-일, 옥타하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리디닐, (3aR,6aR)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,4R,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,4S,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,5r,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일, 1,3-디하이드로-2H-이소인돌릴, 옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aS)-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4R,7aS)-1H-이소인돌-(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-일, (3aR,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4R,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4S,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-에닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (cis,cis)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3,6-디아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (1S,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵타닐, (1S,5R,6S)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵타닐, 5-아자스피로[2.4]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 2,5-디아자스피로[3.4]옥타닐, 2,6-디아자스피로[3.4]옥타닐, 2,7-디아자스피로[3.5]노나닐, 2,7-디아자스피로[4.4]노나닐, 2-아자스피로[4.5]데카닐 또는 2,8-디아자스피로[4.5]데카닐로부터 선택되는 것

인, 헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬;

헤테로사이클릴이 아제티딘-1-일 또는 피페리딘-4-일로부터 선택되는 것인, 헤테로사이클릴-아미노-C_{1-8}알킬;

헤테로사이클이 피페리딘-3-일 또는 피페리딘-4-일로부터 선택되는 것인, (헤테로사이클릴,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬;

헤테로사이클릴이 피페리딘-3-일 또는 피페리딘-4-일로부터 선택되는 것인, (헤테로사이클릴,C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬;

헤테로사이클릴이 피롤리딘-2-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일 또는 테트라하이드로-2H-피란-4-일로부터 선택되는 것인, 헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬; 및

테트라하이드로-2H-피란-2-일-옥시-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노로부터 선택되는, (헤테로사이클릴-옥시-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R_{16}이

사이클로프로필 또는 사이클로부틸로부터 선택되는, C_{3-14}사이클로알킬;

C_{3-14}사이클로알킬이 사이클로프로필로부터 선택되는 것인, C_{3-14}사이클로알킬-아미노;

페닐로부터 선택되는, 아릴;

아릴이 페닐로부터 선택되는 것인, 아릴-C_{1-8}알킬;

아릴이 페닐로부터 선택되는 것인, 아릴-아미노;

아릴이 페닐로부터 선택되는 것인, (아릴,C_{1-8}알킬)아미노;

아릴이 페닐로부터 선택되는 것인, 아릴-C_{1-8}알킬-아미노;

아릴이 페닐로부터 선택되는 것인, (아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노;

아릴이 페닐로부터 선택되는 것인, (아릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노;

아릴이 페닐로부터 선택되는 것인, 아릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬;

아릴이 페닐로부터 선택되는 것인, (아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬;

아릴이 페닐로부터 선택되는 것인, (아릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬;

아릴이 페닐로부터 선택되는 것인, 아릴-C_{1-8}알콕시;

아릴이 페닐로부터 선택되는 것인, 아릴-C_{1-8}알콕시-카르보닐-아미노;

피리딘-2-일, 피리딘-4-일, 티아졸-2-일 또는 1H-1,2,3-트리아졸-1-일로부터 선택되는, 헤테로아릴;

헤테로아릴이 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일로부터 선택되는 것인, 헤테로아릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬;

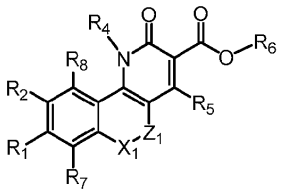
피롤리딘-1-일 또는 모르폴린-4-일로부터 선택되는, 헤테로사이클릴;

헤테로사이클릴이 피롤리딘-1-일로부터 선택되는 것인, 헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬; 및

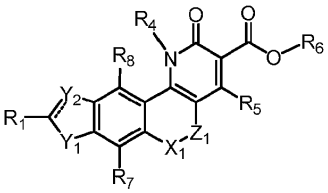
헤테로사이클릴이 테트라하이드로-2H-피란-2-일-옥시로부터 선택되는 것인, 헤테로사이클릴-옥시인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

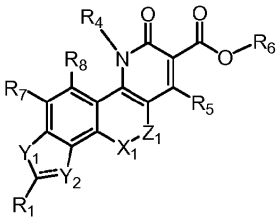
제1항에 있어서, 상기 식 (I), 식 (II) 또는 식 (III)의 화합물이 각각 식 (Ia), 식 (IIa) 또는 식 (IIIa)의 화합물 또는 이들의 형태인 것을 특징으로 하는 화합물:



(Ia)



(IIa)



(IIIa)

상기 식 (Ia), 식 (IIa) 및 식 (IIIa)에서,

파선 (dashed line)은 선택적으로 존재하는 이중 결합을 나타내고;

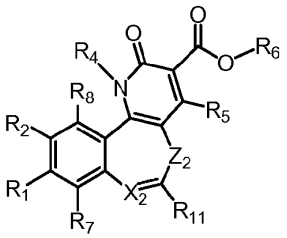
X_1은 결합, $N(R_{14})$, S, O 또는 $-CH(R_9)-$이고;

Z_1은 X_1이 결합 또는 $-CH(R_9)-$일 경우에는 $N(R_{14})$, S, O, C(O) 또는 $-CH(R_3)-$이고, X_1이 $N(R_{14})$, S, 또는 O일 경우에는 $-CH(R_3)-$이며;

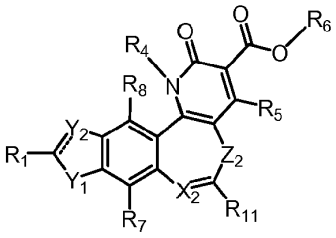
그외 모든 변수들은 상기에서 정의된 바와 같이 정의됨.

청구항 7

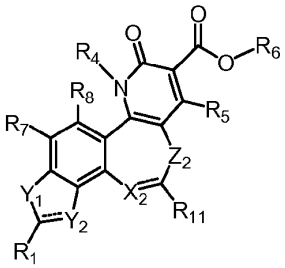
제1항에 있어서, 상기 식 (I), 식 (II) 또는 식 (III)의 화합물이 각각 식 (Ib), 식 (IIb) 또는 식 (IIIb)의 화합물 또는 이들의 형태인 것을 특징으로 하는 화합물:



(Ib)



(IIb)



(IIIb)

상기 식 (Ib), 식 (IIb) 및 식 (IIIb)에서,

파선은 선택적으로 존재하는 이중 결합을 나타내고;

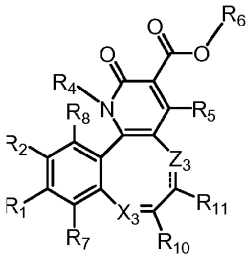
X_2는 이중 결합이 존재하지 않을 경우에는 $N(R_{14})$, S, O 또는 $-CH(R_9)-$이고, 이중 결합이 존재할 경우에는 N 또는 $-C(R_9)-$이되, Z_2가 $N(R_{14})$, S, O 또는 C(O)일 경우에는 $-CH(R_9)-$이며;

Z_2는 $N(R_{14})$, S, O, C(O) 또는 $-CH(R_3)-$이되, X_2가 $N(R_{14})$, S 또는 O일 경우에는 Z_2는 $-CH(R_3)-$이며;

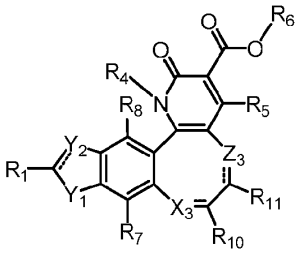
그외 모든 변수들은 상기에서 정의된 바와 같이 정의됨.

청구항 8

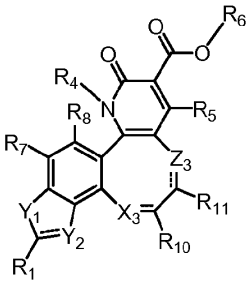
제1항에 있어서, 상기 식 (I), 식 (II) 또는 식 (III)의 화합물이 각각 식 (Ic), 식 (IIc) 또는 식 (IIIc)의 화합물 또는 이들의 형태인 것을 특징으로 하는 화합물:



(Ic)



(IIc)



(IIIc)

상기 식 (Ic), 식 (IIc) 및 식 (IIIc)에서,

파선은 선택적으로 존재하는 이중 결합을 나타내고;

X_3는 이중 결합이 존재하지 않을 경우에는 $N(R_{14})$, S, O 또는 $-CH(R_9)-$이고, 이중 결합이 존재할 경우에는 N, S, O 또는 $-C(R_9)-$이되, Z_2가 $N(R_{14})$, S, O 또는 C(O)일 경우에는 $-CH(R_9)-$이며;

Z_3는 이중 결합이 존재하지 않을 경우에는 $N(R_{14})$, S, O, C(O) 또는 $-CH(R_3)-$이고; 이중 결합이 존재할 경우에는 N 또는 $-CH(R_3)-$이되, X_2가 $N(R_{14})$, S 또는 O일 경우에는 Z_2는 $-CH(R_3)-$이며;

그외 모든 변수들은 상기에서 정의된 바와 같이 정의됨.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 화합물 또는 이의 형태가 하기 화합물들로부터 선택되며,

상기 화합물의 형태가 이의 유리 산, 유리 염기, 염, 수화물, 용매화물, 포접 화합물, 동위 이성질체, 라세메이트, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 입체 이성질체, 다형체 또는 호변 이성질체 형태로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

8-(디메틸아미노)-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실산;

9-(디메틸아미노)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산;

9-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산;

10-(디메틸아미노)-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산;

10-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산;

4-하이드록시-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산;

4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산;

4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산;

8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산;

1-벤질-8-클로로-5-메틸-2-옥소-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실산;

5-메틸-2-옥소-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실산;

5-메틸-2-옥소-8-(피롤리딘-1-일)-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실산;

9-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산;

4-하이드록시-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산;

2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산;

4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산;

4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산;

4-하이드록시-7-메틸-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산;

4-하이드록시-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산;

4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-h]퀴놀린-3-카르복실산;

4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-8-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실산;

8-(디메틸아미노)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실산;

4-하이드록시-2-옥소-10-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산;

4-하이드록시-2-옥소-10-(프로필아미노)-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산;

10-(에틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산;

1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산;

4-하이드록시-1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산;

1-에틸-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산;

1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산;

4-하이드록시-1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산;

4-하이드록시-1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9,10,11-옥타하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산;

9-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]티에피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산; 및

4-하이드록시-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]티에피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 화합물 또는 이의 형태가 하기 화합물들로부터 선택되며,

상기 화합물의 형태가 이의 유리 산, 유리 염기, 수화물, 용매화물, 포접 화합물, 동위 이성질체, 라세메이트, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 입체 이성질체, 다형체 또는 호변 이성질체 형태로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산트리플루오로아세테이트;

9-((cis,cis)-6-(벤질(메틸)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1;H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-((cis,cis)-6-(메틸아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4,7-디하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산트리플루오로아세테이트;

9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4,7-디하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

2-((에틸아미노)메틸)-8-하이드록시-1-메틸-6-옥소-1,5,6,9-테트라하이드로피리도[3',2':4,5]사이클로펜타[1,2-f]인돌-7-카르복실산하이드로클로라이드

4-하이드록시-8-메틸-9-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,8-테트라하이드로-1H-인돌로[6,5-h]퀴놀린-3-카르복실산하이드로클로라이드;

9-(아제티딘-1-일메틸)-4-하이드록시-8-메틸-2-옥소-2,5,6,8-테트라하이드로-1H-인돌로[6,5-h]퀴놀린-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((사이클로부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-(아제티딘-1-일메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-10-((이소프로필아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((tert-부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-10-((4-하이드록시피페리딘-1-일)-메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드;

10-((4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드;

10-((3-아미노피페리딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드;

10-(((사이클로프로필메틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-10-(((1-메틸사이클로프로필)아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((벤질아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-(아미노메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((사이클로프로필아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-(((사이클로부틸메틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-10-((((2-메틸사이클로프로필)메틸)아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-(((피리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-(피페리딘-1-일메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-10-(모르폴리노메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-10-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드;

10-((디에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-((프로필아미노)메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-((프로프-2-인-1-일아미노)메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

(R)-10-((3-플루오로피롤리딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드;

10-((디메틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카복실산하이드로클로라이드;

(S)-10-((3-아미노피롤리딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-(피롤리딘-1-일메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-10-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-(((피리딘-3-일메틸)아미노)메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

9-메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((에틸아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((이소프로필아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((tert-부틸아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-(아제티딘-1-일메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-10-메틸-11-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[3',2':7,8]사이클로옥타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

11-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[3',2':7,8]사이클로옥타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

7-하이드록시-1-메틸-2-((메틸아미노)메틸)-9-옥소-1,4,5,6,9,10-헥사하이드로피리도[2',3':3,4]사이클로헵타[1,2-e]인돌-8-카르복실산하이드로클로라이드;

2-((에틸아미노)메틸)-7-하이드록시-1-메틸-9-옥소-1,4,5,6,9,10-헥사하이드로피리도[2',3':3,4]사이클로헵타[1,2-e]인돌-8-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-7,9-디메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-10-((이소프로필아미노)메틸)-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((tert-부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-7,9-디메틸-10-(((1-메틸사이클로프로필)아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-5,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

(cis)-10-((에틸아미노)메틸)-4,6,7-트리하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

8-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-5-메틸-2-옥소-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

9-((cis,cis)-6-(디벤질아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산트리플루오로아세테이트;

9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

9-((cis,cis)-6-(디벤질아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-10-((이소프로필아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-(아제티딘-1-일메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-5,9-디메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산하이드로클로라이드;

9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산하이드로클로라이드;

9-(헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-10-((이소프로필아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((tert-부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-10-메틸-11-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]아조시노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

11-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1h-피리도[2',3':4,5]아조시노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-11-((이소프로필아미노)메틸)-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]아조시노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

8-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실산하이드로클로라이드;

8-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실산트리플루오로아세테이트;

9-(1,4-디아제판-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

9-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

9-((4aR,7aR)-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-((4aR,7aR)-1-메틸헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

9-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

9-(3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-2-옥소-9-(피페리딘-4-일아미노)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-2-옥소-9-(피페라진-1-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-2-옥소-9-(2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-2-옥소-9-(2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-(7-메틸-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-10,11-디플루오로-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-11-플루오로-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-((펜틸아미노)메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((헥실아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((헵틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-10-((옥틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-10-((노닐아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-(((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-10-(((2-(메틸아미노)에틸)아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드;

10-(((2-아미노에틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드;

10-(((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드;

10-((sec-부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-10-(((2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-10-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-10-(((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-10-(((1-메톡시프로판-2-일)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-10-(((1-하이드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-(((2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드;

10-((알릴아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-10-((이소부틸아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-10-((네오펜틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-10-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-10-(((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드;

4-하이드록시-10-((3-메톡시피롤리딘-1-일)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((3-아세타미도피롤리딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-(((1-(디메틸아미노)프로판-2-일)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-((((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)아미노)메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-10-((1-메틸헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드;

10-(((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-(2-(에틸아미노)에틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산트리플루오로아세테이트;

10-(2-(에틸아미노)에틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산트리플루오로아세테이트;

4-하이드록시-9-(((cis)-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-4-일)-(cis)-아미노)-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-10-(((1-메틸사이클로프로필)아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((sec-부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-((프로필아미노)메틸)-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-(((2,4-디메톡시벤질)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((사이클로프로필아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((사이클로부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((디메틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-(피롤리딘-1-일메틸)-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

10-((tert-부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-10-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드;

4-하이드록시-10-(((2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-10-(((1-하이드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-(((2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)메틸)-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드;

10-(((2-아미노에틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드;

4-하이드록시-9-메틸-10-(((2-(메틸아미노)에틸)아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드;

10-(((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드;

4-하이드록시-10-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드; 및

4-하이드록시-10-(((1-메톡시프로판-2-일)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드.

청구항 11

제1항의 화합물을 유효량으로 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요한 개체에서 박테리아 감염을 치료 또는 완화하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 박테리아 감염이 그람-음성 또는 그람-양성 타입의 박테리아에 의해 발생하는 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 박테리아 감염이 그람-음성 또는 그람-양성 타입의 다약제 내성 박테리아에 의해 발생하는 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 박테리아 감염이, 액시도박테리아 (Acidobacteria); 액티노박테리아 (Actinobacteria); 아퀴피케 (Aquificae); 박테로이데테스 (Bacteroidetes); 칼디세리카 (Caldiserica); 클라미디에 (Chlamydiae); 클로로비 (Chlorobi); 클로로플렉시 (Chloroflexi); 크리시오게네테스 (Chrysiogenetes); 시아노박테리아 (Cyanobacteria); 데페리박테레스 (Deferribacteres); 데이노코커스-써무스 (Deinococcus-Thermus); 딕티오글로미 (Dictyoglomi); 엘루시마이크로비아 (Elusimicrobia); 파이브로박테레스 (Fibrobacteres); 퍼미쿠테스 (Firmicutes); 푸조박테리아 (Fusobacteria); 게마티모나데테스 (Gemmatimonadetes); 렌티스페레 (Lentisphaerae); 니트로스피라 (Nitrospira); 플란크토마이세테스 (Planctomycetes); 프로테오박테리아 (Proteobacteria); 스피로헤테스 (Spirochaetes); 시너지스테테스 (Synergistetes); 테너리쿠테스 (Tenericutes); 퍼미쿠테스; 서모데설포박테리아 (Thermodesulfobacteria); 서모마이크로비아 (Thermomicrobia); 서모토게 (Thermotogae); 또는 베루코마이크로비아 (Verrucomicrobia)로부터 선택되는 문 (phyla)에 속하는 박테리아에 의해 발생하는 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 박테리아 감염이 프로테오박테리아, 스피로헤테스, 박테리오데테스, 클라미디에, 퍼미쿠테스 또는 액티노박테리아로부터 선택되는 문의 박테리아에 의해 발생하는 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

제11항에 있어서, 상기 박테리아 감염이 아시네토박터 바우마니 (*Acinetobacter baumannii*), 바실러스 안트라시스 (*Bacillus anthracis*), 바실러스 섭틸리스 (*Bacillus subtilis*), 엔테로박터 spp. (*Enterobacter* spp), 엔테로코커스 패칼리스 (*Enterococcus faecalis*), 엔테로코커스 패칼리스 (*Enterococcus faecalis*), 엔테로코커스 패슘 (*Enterococcus faecium*), 에스케리키아 콜라이 (*Escherichia coli*), 프란시셀라 툴라렌시스 (*Francisella tularensis*), 헤모필러스 인플루엔자 (*Haemophilus influenzae*), 클렙시엘라 뉴모니아 (*Klebsiella pneumoniae*), 모락셀라 카타르할리스 (*Moraxella catarrhalis*), 미코박테리움 투베르쿨로시스 (*Mycobacterium tuberculosis*), 나이세리아 spp. (*Neisseria* spp.), 슈도모나스 에어루지노사 (*Pseudomonas*

aeruginosa), 쉬겔라 spp. (*Shigella* spp.), 스타필로코커스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*), 스트렙토코커스 피오게네스 (*Streptococcus pyogenes*), 스트렙토코커스 뉴모니아 (*Streptococcus pneumoniae*) 및 예르시니아 페스티스 (*Yersinia pestis*)로부터 선택되는 박테리아 종에 의해 발생하는 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제11항에 있어서, 제1항의 화합물 또는 이의 형태의 상기 유효량이 0.001 mg/Kg/day - 500 mg/Kg/day의 범위인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

제1항의 화합물 또는 이의 형태를 유효량으로 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하여 포함하는, 약학 조성물.

청구항 19

유효량의 제1항의 화합물 또는 이의 형태와, 유효량의 항생제 또는 항균제를 포함하는 조합 치료제.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 항생제 또는 항균제가 시프로플록사신, 에녹사신, 가티플록사신, 레보플록사신, 로메플록사신, 목시플록사신, 날리딕스산, 노르플록사신 또는 오플록사신 중 하나 이상으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조합 치료제.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 항생제 또는 항균제가 아미카신 (Amikacin), 아목시실린 (Amoxicillin), 암피실린 (Ampicillin), 아르스펜아민 (Arsphenamine), 아지트로마이신 (Azithromycin), 아즐록실린 (Azlocillin), 아즈트레오남 (Aztreonam), 박시트라신 (Bacitracin), 카프레오마이신 (Capreomycin), 카르베니실린 (Carbenicillin), 세파클러 (Cefaclor), 세파드록실 (Cefadroxil), 세팔렉신 (Cefalexin), 세팔로틴 (Cefalothin), 세파만돌 (Cefamandole), 세파졸린 (Cefazolin), 세프디니르 (Cefdinir), 세프디토렌 (Cefditoren), 세픽심 (Cefixime), 세포페라존 (Cefoperazone), 세포탁심 (Cefotaxime), 세폭시틴 (Cefoxitin), 세프포드옥심 (Cefpodoxime), 세프프로질 (Cefprozil), 세프타지딤 (Ceftazidime), 세프티부텐 (Ceftibuten), 세프티족심 (Ceftizoxime), 세프트리악손 (Ceftriaxone), 세푸로옥심 (Cefuroxime), 클로람페니콜 (Chloramphenicol), 실라스타틴 (Cilastatin), 클라리트로마이신 (Clarithromycin), 클라불라네이트 (Clavulanate), 클린다마이신 (Clindamycin), 클로파지민 (Clofazimine), 클록사실린 (Cloxacillin), 콜리스틴 (Colistin), 사이클로세린 (Cycloserine), 달포프리스틴 (Dalfopristin), 답손 (Dapsone), 답토마이신 (Daptomycin), 디클록사실린 (Dicloxacillin), 디리트로마이신 (Dirithromycin), 도리페넴 (Doripenem), 독시사이클린 (Doxycycline), 에리트로마이신 (Erythromycin), 에탐부톨 (Ethambutol), 에티온아미드 (Ethionamide), 플루클록사실린 (Flucloxacillin), 포스포마이신 (Fosfomycin), 푸라졸리돈 (Furazolidone), 푸시딘산 (Fusidic acid), 겐타마이신 (Gentamicin), 이미페넴 (Imipenem), 이소니아지드 (Isoniazid), 카나마이신 (Kanamycin), 린코마이신 (Lincomycin), 리네졸리드 (Linezolid), 로라카르베프 (Loracarbef), 마페나이드 (Mafenide), 메로페넴 (Meropenem), 메티실린 (Methicillin), 메트로니다졸 (Metronidazole), 메즐록실린 (Mezlocillin), 미노사이클린 (Minocycline), 무피로신 (Mupirocin), 나프실린 (Nafcillin), 네오마이신 (Neomycin), 네틸마이신 (Netilmicin), 니트로푸란토인 (Nitrofurantoin), 옥사실린 (Oxacillin), 옥시테트라사이클린 (Oxytetracycline), 파로모마이신 (Paromomycin), 페니실린 G, 페니실린 V, 피페라실린 (Piperacillin), 플라텐시마이신 (Platensimycin), 폴리믹신 B (Polymyxin B), 피라진아미드, 퀴누프리스틴 (Quinupristin), 라파마이신 (Rapamycin), 리파부틴 (Rifabutin), 리팜피신 (Rifampicin), 리팜핀 (Rifampin), 리파펜틴 (Rifapentine), 리팍시민 (Rifaximin), 록시트로마이신 (Roxithromycin), 실버 설파디아진 (Silver sulfadiazine), 스펙티노마이신 (Spectinomycin), 스트렙토마이신 (Streptomycin), 설박탐 (Sulbactam), 설프아세타미드 (Sulfacetamide), 설파디아진 (Sulfadiazine), 설파메티졸 (Sulfamethizole), 설파메톡사졸 (Sulfamethoxazole), 설파닐리미드 (Sulfanilimide), 설파살라진 (Sulfasalazine), 설프이속사졸 (Sulfisoxazole), 타조박탐 (Tazobactam), 테이코플라닌 (Teicoplanin), 텔라반신 (Telavancin), 텔리트로마이신 (Telithromycin), 테모실린 (Temocillin), 테트라사이클린 (Tetracycline), 티암페니콜 (Thiamphenicol), 티카르실린 (Ticarcillin), 티게사이클린 (Tigecycline), 티니다졸 (Tinidazole), 토브라마이신 (Tobramycin),

트리메토프림 (Trimethoprim), 트롤레안도마이신 (Troleandomycin) 또는 반코마이신 (Vancomycin) 중 하나 이상으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조합 치료제.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 박테리아 감염을 치료 또는 완화하기 위한, 화합물, 및 이의 형태 (form) 및 약제학적 조성물, 및 이러한 화합물, 이의 형태 또는 조성물의 사용 방법에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은, 박테리아 감염을 치료 또는 완화하거나, 또는 다약제 내성 (multi-drug resistance, MDR)의 박테리아 감염을 치료 또는 완화하기 위한, 화합물, 및 이의 형태 및 약제학적 조성물, 및 이러한 화합물, 이의 형태 또는 조성물의 사용 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 현재 시판 중인 항미생물제는, 2가지 주요 효소인 DNA 자이라제 (gyrase)와 토포이소머라제 (topoisomerase) IV에 작용하여, 박테리아의 DNA 합성을 저해한다 (Mitscher, L.A. Bacterial topoisomerase inhibitors: quinolone and pyridone antibacterial agents, *Chem. Rev.* 2005, *105*, 559-592; Hooper, D. C.; Rubinstein, E. Quinolone antimicrobial agents / edited by David C. Hooper 및 에탄 Rubinstein; 또는 De Souza, M. V. New fluoroquinolone: a class of potent antibiotics. *Mini. Rev. Med. Chem.* 2005, *5 (11),* 1009-1017 참조).

[0003] DNA 자이라제와 토포이소머라제 IV 효소 둘 다, 헤테로다이머 (heterodimer) (A_2B_2)로서 활성을 나타내는 2개의 단백질 서브유닛으로 구성된 II형 토포이소머라제이다. ATPase 도메인이 하나의 폴리펩타이드 (DNA 자이라제에서는 GyrB, 토포이소머라제 IV에서는 ParE)에 존재하고, DNA 절단 코어 (cleavage core)는 제2 폴리펩타이드 (DNA 자이라제에서는 GyrA, 토포이소머라제 IV에서는 ParC)에 존재한다. 아미노쿠마린 노보비오신 (aminocoumarin novobiocin)을 비롯한 현행 치료법은, GyrB에 있는 ATPase 활성 부위에 결합함으로써 DNA 자이라제의 에너지 전이에 대해 경쟁적 저해제로서 작용한다 (Maxwell, A. The interaction between coumarin drugs and DNA gyrase. *Mol. Microbiol.* 1993, *9* (4), 681-686; Flatman, R. H.; Eustaquio, A.; Li, S. M.; Heide, L.; Maxwell, A. Structure-activity relationship of aminocoumarine-타입 gyrase and topoisomerase IV inhibitors obtained by combinatorial biosynthesis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006, *50* (4), 1136-1142)

[0004] 반면에, 날리딕스산 (nalidixic acid), 시프로플록사신 (ciprofloxacin) 및 목시플록사신 (moxifloxacin)은 이들 효소의 절단 코어 (GyrA 및 ParC)에 우선적으로 결합하여, 복제되는 DNA의 데카테네이션 (decatenation)을 방지한다 (Hooper, D. C. Quinolone mode of action. *Drugs* 1995, *49 Suppl 2*, 10-15). 제1 부위 내성 돌연변이 (resistance mutation)는 일반적으로 *gyr*A에서 발생하지만, *gyr*B에서의 돌연변이 역시 퀴놀론 감수성을 저하시키는 것으로 확인된 바 있다 (Yoshida, H.; Bogaki, M.; Nakamura, M.; Yamanaka, L. M.; Nakamura, S. Quinolone resistance-determining region in the DNA gyrase *gyr*B gene of *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991, *35* (8), 1647-1650 참조).

[0005] 박테리아 DNA 합성 저해제 (예를 들어, 플루오로퀴놀론)는 주로 그람-음성 감염을 치료하는 데 사용되어 왔으며, 역사적으로 뚜렷한 임상적 성과를 달성하였다 (Emmerson, A.M.; Jones, A.M. The quinolones: decades of development and use. *J. Antimicrobial Chemotherapy,* 2003, *51 (S1)*, 13-20 참조). 생체이용성, 조직 분포, PK/PD 상관성 및 광독성(photoxicity)을 비롯하여, 퀴놀론 클래스의 화합물에 대해서는, 상당히 많은 정보가 존재한다 (Hooper, D. C.; Rubinstein, E. Quinolones antimicrobial agents / edited by David C. Hooper 및 Ethan Rubinstein). 구조적으로, 퀴놀론 항생제는, 아민 작용기가 병합된 비환식(acyclic) 고리를 포함하는 아릴 측쇄를 가진 이환식 고리 구조 (시프로플록사신 및 목시플록사신) 또는 삼환식 고리 구조 (레보플록사신(levofloxacin))를 가진다.

[0006] 2-피리돈 (단환식 및 이환식) (Chu, D. T. Recent progress in novel macrolides, quinolones, and 2-pyridones to overcome bacterial resistance. *Med. Res. Rev.* 1999, *19* (6), 497-520 참조), 퀴나졸린디온 (Ellsworth, E. L.; Tran, T. P.; Showalter, H. D.; Sanchez, J. P.; Watson, B. M.; Stier, M. A.; Domagala, J. M.; Gracheck, S. J.; Joannides, E. T.; Shapiro, M. A.; Dunham, S. A.; Hanna, D. L.; Huband, M. D.; Gage, J. W.; Bronstein, J. C.; Liu, J. Y.; Nguyen, D. Q.; Singh, R. 3-

aminoquniazolinediones as a new class of antibacterial agents demonstrating excellent antibacterial activity against wild-type and multidrug resistance organisms. *J. Med. Chem.* 2006, *49* (22), 6435-6438; 및 Tran, T. P.; Ellsworth, E. L.; Stier, M. A.; Domagala, J. M.; Hollis Showalter, H. D.; Gracheck, S. J.; Shapiro, M. A.; Joannides, T. E.; Singh, R. Synthesis and structural-activity relationships of 3-hydroxyquinazoline-2,4-dione antibacterial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, *14* (17), 4405-4409 참조) 및 삼환식 이소퀴놀론과 같은 다른 고리 구조들도 문헌에 개시되어 있다.

[0007] 2-피리돈 및 4-피리돈 (예를 들어, Ro-13-5478), 이소퀴놀론 및 퀴나졸린디온과 같은 이들 분자들 중 일부는 전임상 후기 단계까지 진행되었지만, 어느 것도 시판되지 못하였다. 1980년대에, 단환식 2-피리돈과 4-피리돈이 DNA 자이라제를 저해하는 것으로 보고되었다 (Georgopapadakou, N. H.; Dix, B. A.; Angehrn, P.; Wick, A.; Olson, G. L. monocyclic and tetracyclic analogs of quinolones: mechanism of action. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1987, *31* (4), 614-616 참조).

[0008] 단환식 4-피리돈 클래스의 분자들은 일반적으로 퀴놀론-내성 ($quin^R$) 균주에 대해 낮은 활성을 나타내며, CNS 부작용을 동반하며, 대부분 사례들에서, 제한적인 생체내 효능만을 나타낸다. 단환식-4-피리돈 유사체에 대한 최근의 연구들은 (Laursen, J. B.; Nielsen, J.; Haack, T.; Pusuluri, S.; David, S.; Balakrishna, R.; Zeng, Y.; Ma, Z.; Doyle, T. B.; Mitscher, L. A. Further exploration of antimicrobial ketodihydronicotinic acid derivatives by multiple parallel syntheses. *Comb. Chem. High Throughput. Screen.* **2006**, *9* (9), 663-681 참조), 이들 화합물이 시프로플록사신에 대해 교차-내성을 유도하며, 에스케리키아 콜라이 (*E. coli*)에 대해서도 미미한 항균 활성을 가지는 것으로 확인되었다.

[0009] 최근 들어, 항균성 스피로-삼환식 바르비투르산 유도체 (QPT-1) (Miller, A.A.; Bundy, G.L.; Mott, J.E.; Skepner, J.E.; Boyle, T.P.; Harris, D.W.; Hromockyj, A.E.; Marrotti, K.R.; Zurenko, G.E.; Munzner, J.B.; Sweeney, M.T.; Bammert, G.F.; Hamel, J.C.; Ford, C.W.; Zhong, W-Z.; Graber, D.R.; Martin, G.E.; Han, F.; Dolak, L.A.; Seest, E.P.; Ruble, J.C.; Kamilar, G.M.; Palmer, J.R.; Banitt, L.S.; Hurd, A.R.; Barbachyn, M.R. Discovery and characterization of QPT-1, the progenitor of a new class of bacterial topoisomerase inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52* (8), 2806-2812; 및, Ruble, J.C.; Hurd, A.R.; Johnson, T.A.; Sherry, D.A.; Barbachyn, M.R.; Toogood, P.L.; Bundy, G.L.; Graber, D.R.; Kamilar, G.M. Synthesis of (-)-PNU-286607 by asymmetric cyclization of alkylidene barbiturates. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (11), 3991-3997 참조), 테트라하이드로인다졸 및 피페리딘 모티프와 6-메톡시퀴놀린 모이어티를 가진 저해제 (예를 들어, NXL101 및 GSK299423) (Black, M. T.; Stachyra, T.; Platel, D.; Girard, A. M.; Claudon, M.; Bruneau, J. M.; Miossec, C. Mechanism of action of the antibiotic NXL101, a novel nonfluoroquinolone inhibitors of bacterial 타입 II topoisomerases. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52* (9), 3339-3349; Bax, B. D.; Chan, P. F.; Eggleston, D. S.; Fosberry, A.; Gentry, D. R.; Gorrec, F.; Giordano, I.; Hann, M. M.; Hennessy, A.; Hibbs, M.; Huang, J.; Jones, E.; Jones, J.; Brown, K. K.; Lewis, C. J.; May, E. W.; Saunders, M. R.; Singh, O.; Spitzfaden, C. E.; Shen, C.; Shillings, A.; Theobald, A. J.; Wohlkonig, A.; Pearson, N. D.; Gwynn, M. N. Type IIA topoisomerases inhibition by a new class of antibacterial agents. *Nature* **2010**, *466* (7309), 935-940; Gomez, L.; Hack, M. D.; Wu, J.; Wiener, J. J.; Venkatesan, H.; Santillan, A., Jr.; Pippel, D. J.; Mani, N.; Morrow, B. J.; Motley, S. T.; Shaw, K. J.; Wolin, R.; Grice, C. A.; Jones, T. K. Novel pyrazole derivatives as potent inhibitors of Type II topoisomerases. Part 1: Synthesis and preliminary SAR analysis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (10), 2723-2727; 및, Wiener, J. J.; Gomez, L.; Venkatesan, H.; Santillan, A., Jr.; Allison, B. D.; Schwarz, K. L.; Shinde, S.; Tang, L.; Hack, M. D.; Morrow, B. J.; Motley, S. T.; Goldschmidt, R. M.; Shaw, K. J.; Jones, T. K.; Grice, C. A. Tetrahydroindazole inhibitors of bacterial 타입 II topoisomerases. Part 2: SAR development and potency against multidrug-resistant strains. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (10), 2718-2722 참조), 및 이소티아졸로퀴놀론 (예를 들어, ACH-702)(Kim, H.Y.; Wiles, J.A.; Wang, Q.; Pais, G.C.G.; Lucien, E.; Hashimoto, A.; Nelson, D.M.; Thanassi, J.A.; Podos, S.D.; Deshpande, M.; Pucci, M.J.; Bradbury, B.J. Exploration of the activity of 7-pyrrolidino-8-methoxyisothiazoloquinolone against methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). *J. Med. Chem.*, **2010**, *54(9)*, 3268-3282 참조)이 새로운 클래스의 박테리아 토포이소머라제 저해제로서 개시된 바 있다. DNA 자이라제에 결합된 GSK299423의 X-선 결정분석 구조도 보고되었다 (Bax, B. D., et al., **2010**).

[0010] 구조적으로, 공지된 저해제들 대부분 (QPT-1, 테트라하이드로인다졸, NXL101, GSK299423 및 ACH-702은 예외)은,

DNA 자이라제 및 토포이소머라제의 활성과 관련 있으며 추측컨대 활성화된 컴플렉스의 이가 양이온에 결합하는, 케토-산 작용기, 카르복실산 (시프로플록사신 및 목시플록사신, 레보플록사신, 단환식 2-피리돈 및 4-피리돈), 하이드록실아민 (퀴나졸린디온 및 삼환식 이소퀴놀론), 또는 하이드라진 (퀴나졸린디온) 기를 가지고 있다 (Laponogov, I.; Sohi, M. K.; Veselkov, D. A.; Pan, X. S.; Sawhney, R.; Thompson, A. W.; McAuley, K. E.; Fisher, L. M.; Sanderson, M. R. Structural insight into the quinolone-DNA cleavage complex of type IIA topoisomerases. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2009**, *16* (6), 667-669 참조).

[0011] 저해제들 대부분은 또한, 이들 화합물을 성질상 양쪽성 이온으로 만들어 주는 아민 작용기를, 코어 헤테로사이클에 결합된 상태로 가지고 있다. 단환식 2-피리돈과 4-피리돈 (예를 들어, Ro-13-5478) 저해제는 이러한 아민 작용기를 페닐기에 결합된 상태로 가지고 있다 (Tesfaye, B.; Heck, J.V.; Thorsett, E.D. 유럽 특허 출원 0308022 A2, 1987; Narita, H.; Konishi, Y.; Nitta, J.; Misumi, S.; Nagaki, H.; Kitayama, I.; Nagai, Y.; Watanbe, Y.; Matsubare, N.; Minami, S.; Saikawa, I.; 영국 특허 출원 GB2130580, 1983; 및, Narita, H.; Konishi, Y.; Nitta, J.; Misumi, S.; Nagaki, H.; Kitayama, I.; Nagai, Y.; Watanbe, Y.; Matsubare, N.; Minami, S.; Saikawa, I. 미국 특허 4,698,352; 1987 참조).

[0012] 이들 저해제의 양쪽성 이온 특성은, 이들 화합물이 포린 채널 (porin channel)을 통해 그람-음성 세포의 내부로 침투하는 것과 관련 있다 (Nikaido, H.; Thanassi, D. G. Penetration of lipophilic agents with multiple protonation sites into bacterial cells: tetracyclines and fluoroquinolone as examples. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37* (7), 1393-1399; 및, Tieleman, D. P.; Berendsen, H. J. A molecular dynamics study of the pores formed by Escherichia coli OmpF porin in a fully hydrated palmitoyloleoylphosphatidylcholine bilayer. *Biophys. J.* **1998**, *74* (6), 2786-2801).

[0013] 병원과 지역 사회에서는, 시판 항생제에 대한 박테리아의 다중 내성 증가로 인해, 새롭고 특히 신규한 항생제의 발굴을 시급하게 요구하고 있다 (Bonhoeffer, S.; Lipsitch, M.; Levin, B. R. Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **1997**, *94* (22), 12106-12111; Wang, Y. C.; Lipsitch, M. Upgrading antibiotic use within a class: tradeoff between resistance and treatment success. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **2006**, *103* (25), 9655-9660; 및, Payne, D. J.; Gwynn, M. N.; Holmes, D. J.; Pompliano, D. L. Drugs for bad bugs: confronting CHallenges of antibacterial discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, *6* (1), 29-40).

[0014] 병원 감염 (nosocomial infection)을 유발하는 박테리아 균주들 중 약 70%가 이러한 감염증을 치료하는데 가장 보편적으로 사용되는 약물들 중 적어도 한가지에 대해 내성을 나타내며, 박테리아성 폐렴 사례들 중 25%에서 페니실린 내성이 확인된 바 있다 (Todar, K. Todar's Online textbook of Bacteriology, htttp://www.textbookofbacteriology.net/). 최근, 새로운 항생제의 승인 건수가 크게 감소하고 있으며, 지난 2년 동안 승인된 새로운 항생제는 2종에 불과하다.

[0015] MRSA에 대해 성공을 거둔 시판 항생제들이 일부 존재하지만 (Perry, C. M.; Jarvis, B. Linezolid: a review of their use in the management of serious Gram-positive infections. *Drugs* **2001**, *61* (4), 525-551; Peterson, L. R. A review of tigecycline--the first glycylcycline. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2008**, *32 Suppl 4*, S215-S222; Chu, D. T. Recent developments in macrolides and ketolides. *Curr. Opin. Microbiol.* **1999**, *2* (5), 467-474; Kahne, D.; Leimkuhler, C.; Lu, W.; Walsh, C. Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (2), 425-448; 및, Zhanel, G. G.; Lam, A.; Schweizer, F.; Thomson, K.; Walkty, A.; Rubinstein, E.; Gin, A. S.; Hoban, D. J.; Noreddin, A. M.; Karlowsky, J. A. Ceftobiprole: a review of a broad-spectrum and anti-MRSA cephalospoin. *Am. J. Clin. Dermatol.* **2008**, *9* (4), 245-254), 그람-음성 박테리아를 표적으로 하는 임상적으로 승인된 새로운 제제는 없는 실정이다.

[0016] 퀴놀론은 임상적으로 매우 효과적인 것으로 확인되었지만, 부분적으로는 유효한 2세대 퀴놀론 (예, 시프로플록사신)의 범용성으로 인한, 이들 현행 약물들의 광범위한 사용은, 이들의 향후 장기적인 사용을 위태롭게 한다. 퀴놀론 내성은 이미 병원과 지역사회에서 크게 증가하고 있다. 따라서, 그람-음성인 MDR 병원체를 표적으로 하는 새로운 약물이 이러한 총족되지 못한 중대한 의학적 요구를 해결하는 데 도움이 될 것으로 예상된다 (Talbot, G. H.; Bradley, J.; Edwards, J. E., Jr.; Gilbert, D.; Scheld, M.; Bartlett, J. G. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *42* (5), 657-668; 및, Rice, L. B. Unmet medical needs in antibacterial therapy. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71* (7), 991-995 참조).

[0017] 시판 항생제에 대한 내성은 계속적으로 증가하지만 제약 산업으로부터 새로운 항균제를 쉽게 공급받지 못하고 있어, 가중되는 기존 내성을 극복하기 위해서는, 새로운 항생제와 항균제의 이용가능성이 필연적이다. 효과적인 단일 치료법으로서, 에스케리키아 콜라이 및 아시네토박터 바우마니 (*A. baumannii*)의 MDR 균주 뿐만 아니라, 잠재적으로는 생물테러 제제 (bioterror agent)로서 이용가능한 것들을 비롯하여 상당한 주목을 받고 있는 기타 박테리아 균주에 대해 활성을 나타내는 신규 화합물들이 요구된다. 기존의 DNA 합성 저해제와는 차별적으로 결합하는 새로운 화합물, 및 현행 퀴놀론 항생제들의 조합을 비롯하여, 상가적인 또는 상승적인 작용을 가지는 항균제와 항생제의 조합을 이용한 새로운 치료법은, 메카니즘을 통해 검증된 표적에 대한 입증된 항균제의 임상 수명을 연장시켜 줄 것이다. 즉, 이러한 화합물들과 치료법의 이용가능성은 현재와 미래의 인간 건강에 상당한 이득이 될 것이며, 앞으로 다년간 곤란한 박테리아 감염증을 방제하기 위한 몇몇 전선들에서 성공할 확률이 높다.

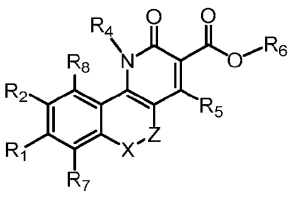
[0018] Glaxo-SmithKline, Johnson & Johnson 및 Novexel 사에서는 그람-음성에 활성을 나타내는 항균성 토포이소머라제 저해제로서 사용되는 6-메톡시퀴놀린계 화합물들을 보고하였다. Achillion 및 Rib-x 제약사들 역시 MRSA를 비롯한 그람-양성의 내성 균주에 대해 활성을 나타내는 이소티아졸로퀴놀론과 퀴놀론 (델라플록사신 (delafloxacin))을 각각 보고한 바 있다. 이 문헌에서는, 다른 예로, AM-1954 (Kyorin), DC-159a 및 DX-619 (Diaiichi), JNJ-Q2 (Johnson & Johnson), WQ-3813 (Wakunaga)이 포함되어 있다. 그러나, 이들 화합물 모두 퀴놀론 모이어티로부터 유래된 것이다. Pfizer, Astra Zeneca, Achaogen 및 Targanta 사는, 특히 그람-양성 균주에 대해 확장된 활성 스펙트럼을 가진 퀴놀론계 화합물들을 추가로 개시하였다. 최근, 2005년부터 2010년까지의 간행물들에서, AstraZeneca, Vertex Pharmacetucials 및 Pfizer 사에서 개발한 효소의 자이라제 B 서브유닛에 작용하는 화합물을 비롯하여, 새로운 퀴놀론 항생제들이 검토되었다 (Wiles, J.A.; Bradbury, B.J.; Pucci, M.J. New quinolone antibiotics: a survey of the literature from 2005 to 2010. *Expert Opin. Ther. Patents*, **2010**, *20(10)*, 1295-1319 참조).

[0019] 퀴놀론계 제제의 유용성에도 불구하고, 이러한 제제들에 대해 가중되고 있는 기존 내성으로 인해, 이용가능한 새로운 항생제와 항균제가 요구되고 있다. 하지만, DNA 자이라제와 토포이소머라제 IV 효소 간에 서열 동일성이 높은 수준으로 보존되어 있어, 이들 표적에 대해 넓은 활성 스펙트럼을 가진 비-퀴놀론계 저해제를 발굴하고 개발할 수 있는 기회가 계속적으로 주어지고 있다. 본 발명은 야생형 박테리아 및 MDR 박테리아에 대해 활성을 나타내는 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한, (MDR 균주를 비롯하여) 퀴놀론-내성의 그람-음성 균주에 대한 활성, 및 (MRSA 균주를 비롯하여) MDR 내성의 그람-양성 병원체에 대한 항균 활성을 가지는 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 인간 토포이소머라제 II 효소의 저해와 비교하여, 박테리아 토포이소머라제 IV와 DNA 자이라제 효소의 저해에 대해 선택성을 나타내는 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 공지된 항균제와 조합하여 상가적인 또는 상승적인 활성을 제공할 수 있으며, 따라서 그람-음성 (특히, MDR 균주) 감염과 그람-양성 감염을 치료하기 위한 조합 산물을 개발할 수 있게 하는, 화합물에 관한 것이다.

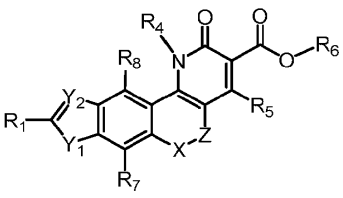
[0020] 본원에 언급된 그외 모든 문헌들은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

발명의 내용

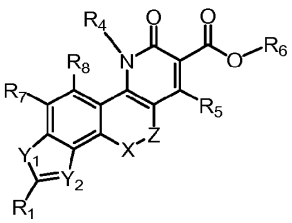
[0021] 본 발명은 식 (I), 식 (II) 또는 식 (III)의 화합물, 및 이의 형태 및 조성물에 관한 것이며, 또한, 박테리아 감염의 치료 또는 완화, 또는 다약제 내성 (MDR)을 나타내는 박테리아 감염의 치료 또는 완화 방법에 관한 것이다:



(I)



(II)



(III)

[0022]

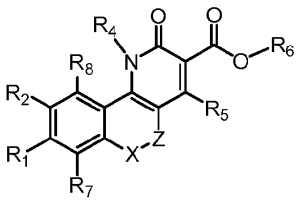
[0023] 상기 식에서, R_1, R_2, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, Y_1, Y_2, X 및 Z는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0024] 본 발명은 또한 야생형 및 MDR 박테리아에 대해 활성을 나타내는 식 (I)의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 아울러 퀴놀론 내성인 그람-음성 균주 (MDR 균주 포함)에 대한 활성 뿐만 아니라 MDR 내성인 그람-양성 병원체

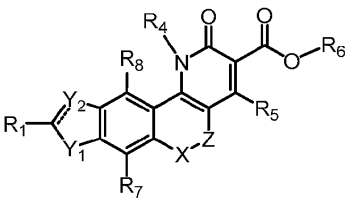
(MRSA 균주 포함)에 대한 항균 활성을 가지는, 식 (I), 식 (II) 또는 식 (III)의 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 인간 토포이소머라제 II 효소 저해에 비해 박테리아 토포이소머라제 IV와 DNA 자이라제 효소 저해에 대해 선택성을 가지는, 식 (I), 식 (II) 또는 식 (III)의 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상가적 또는 상승적인 활성을 부여하기 위해 공지 항균제와 조합하여, 그람-음성 (특히 MDR 균주) 및 그람-양성 감염증을 치료하기 위한 조합 산물의 개발을 가능하게 하는, 식 (I), 식 (II) 또는 식 (III)의 화합물에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

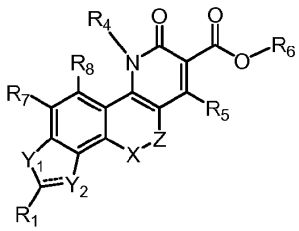
[0025] 본 발명은 식 (I), 식 (II) 또는 식 (III)의 화합물 또는 이의 형태에 관한 것으로서:



(I)



(II)



(III)

[0026]

[0027] 상기 식에서,

[0028] X는 결합, $N(R_{14})$, S, O, $-CH(R_9)-$, $-CH(R_9)-CH(R_{10})-$, $-CH(R_9)-CH(R_{10})-CH(R_{11})-$, $-C(R_9)=C(R_{10})-$, $-C(R_9)=C(R_{10})-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-C(R_{10})=C(R_{11})-$, $-O-CH(R_{10})-$, $-CH(R_9)-O-$, $-N(R_{14})-CH(R_{10})-$, $-CH(R_9)-N(R_{14})-$, $-S-CH(R_{10})-$, $-CH(R_9)-S-$, $-O-CH(R_{10})-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-O-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-CH(R_{10})-O-$, $-N(R_{14})-CH(R_{10})-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-N(R_{14})-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-CH(R_{10})-N(R_{14})-$, $-S-CH(R_{10})-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-S-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-CH(R_{10})-S-$; $-O-C(O)-CH(R_{11})-$, $-C(O)-O-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-O-C(O)-$, $-CH(R_9)-C(O)-O-$, $-N(R_{14})-C(O)-CH(R_{11})-$, $-C(O)-N(R_{14})-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-N(R_{14})-C(O)-$, $-CH(R_9)-C(O)-N(R_{14})-$, $-S-C(O)-CH(R_{11})-$, $-C(O)-S-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-S-C(O)-$ 또는 $-CH(R_9)-C(O)-S-$이고;

[0029] Y_1은 $-N(R_{12})-$ 또는 $-O-$이고;

[0030] Y_2는 $-C(R_{13})-$, $-N(R_{12})-$ 또는 $-O-$이고; 이때 파선 (dashed line)은 Y_2가 $-C(R_{13})-$일 경우에는 존재하지만 Y_2가 $-N(R_{12})-$ 또는 $-O-$일 경우에는 존재하지 않는 이중 결합이고;

[0031] Z는 $N(R_{14})$, S, O, C(O) 또는 $-CH(R_3)-$이고;

[0032] R_1은 수소, 할로겐, 하이드록실, 옥소, 시아노, 니트로, C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, 할로-C_{1-8}알콕시, C_{1-8}알킬-티오, 카르복실, C_{1-8}알킬-카르보닐, C_{1-8}알콕시-카르보닐, 아미노-카르보닐, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노, C_{2-8}알케닐-아미노, $(C_{2-8}$알케닐$)_2$-아미노, C_{2-8}알키닐-아미노, $(C_{2-8}$알키닐$)_2$-아미노, 아미노-C_{1-8}알킬, C_{1-10}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬, C_{2-8}알케닐-아미노-C_{1-8}알킬, $(C_{2-8}$알케닐$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬, C_{2-8}알키닐-아미노-C_{1-8}알킬, $(C_{2-8}$알키닐$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬-아미노, (할로-C_{1-8}알킬$)_2$-아미노, 할로-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (할로-C_{1-8}알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬-아미노, $(C_{1-8}$알콕시-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)-아미노, $(C_{1-8}$알콕시-C_{1-8}알킬$)_2$-아미노, C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, $(C_{1-8}$알콕시-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)-아미노-C_{1-8}알킬, $(C_{1-8}$알콕시-C_{1-8}알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 아미노-C_{1-8}알킬-아미노, (아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노, C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬-아미노, $(C_{1-8}$알킬-아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬-아미노, $[(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬]아미노, 아미노-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, $(C_{1-8}$알킬-아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, $[(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬]아미노-C_{1-8}알킬, 하이드록실-아미노, 하이드록실-C_{1-8}알킬-

아미노, (하이드록실-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노, (하이드록실-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (하이드록실-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬-아미노, (하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노, (하이드록실-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬-아미노, [(하이드록실-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬]아미노, (C_{1-8}알킬-카르보닐,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알킬-아미노-카르보닐, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-카르보닐, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-카르보닐-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, C_{3-14}사이클로알킬, C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알킬, C_{3-14}사이클로알킬-옥시, C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알콕시, C_{3-14}사이클로알킬-아미노, C_{3-14}사이클로알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (C_{3-14}사이클로알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, (C_{3-14}사이클로알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬, C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, (C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 아릴, 아릴-C_{1-8}알킬, 아릴-C_{1-8}알콕시, 아릴-아미노, (아릴,C_{1-8}알킬)아미노, (아릴)$_2$-아미노, 아릴-아미노-C_{1-8}알킬, (아릴,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, (아릴)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 아릴-C_{1-8}알킬-아미노, (아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노, (아릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노, 아릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, (아릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C_{1-8}알킬, 헤테로아릴-아미노, 헤테로아릴-C_{1-8}알킬-아미노, (헤테로아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노, (헤테로아릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노, 헤테로아릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (헤테로아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬, 헤테로사이클릴-옥시, 헤테로사이클릴-C_{1-8}알콕시, 헤테로사이클릴-아미노, (헤테로사이클릴,C_{1-8}알킬)아미노, (헤테로사이클릴)$_2$-아미노, 헤테로사이클릴-아미노-C_{1-8}알킬, (헤테로사이클릴,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, (헤테로사이클릴)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬, (헤테로사이클릴,C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, 헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, (헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 헤테로사이클릴-옥시-아미노, (헤테로사이클릴-옥시,C_{1-8}알킬)아미노, (헤테로사이클릴-옥시)$_2$-아미노, (헤테로사이클릴-옥시-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노, 헤테로사이클릴-카르보닐 또는 헤테로사이클릴-카르보닐-옥시이되;

[0033] 여기에서, 각각의 C_{3-14}사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 R_{15}으로부터 각각 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되며;

[0034] 여기에서, 각각의 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 R_{16}으로부터 선택되는 하나의 부가적인 치환기로 선택적으로 치환되며;

[0035] R_2는 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-8}알킬, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노 또는 (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노이고;

[0036] R_3는 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-8}알킬, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노 또는 (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노이고;

[0037] R_4는 수소, 하이드록실, C_{1-8}알킬, 아릴-C_{1-8}알킬이되, 아릴은 C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시 또는 C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬로부터 선택되는 하나의 부가적인 치환기로 선택적으로 치환되며;

[0038] R_5는 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, 카르복실, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노 또는 C_{1-8}알킬-SO_2-아미노이고;

[0039] R_6는 수소 또는 C_{1-8}알킬이고;

[0040] R_7은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-8}알킬, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노 또는 (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노이고;

[0041] R_8은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-8}알킬, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노 또는 (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노이고;

[0042] R_9은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-8}알킬, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노 또는 (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노이고;

[0043] R_{10}은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-8}알킬, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노 또는 (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노이고;

[0044] R_{11}은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-8}알킬, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노 또는 $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노이고;

[0045] R_{12}은 수소, C_{1-8}알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되, 아릴 및 헤테로아릴은 C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시 또는 C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬로부터 선택되는 하나의 부가적인 치환기로 선택적으로 치환되며;

[0046] R_{13}은 수소, 시아노, 할로겐, 하이드록실 또는 C_{1-8}알킬이고;

[0047] R_{14}은 수소, C_{1-8}알킬, C_{1-8}알킬-카르보닐, C_{1-8}알콕시-카르보닐, 아릴 또는 헤테로아릴이되, 아릴 및 헤테로아릴은 C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시 또는 C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬로부터 선택되는 하나의 부가적인 치환기로 선택적으로 치환되며;

[0048] R_{15}은 아지도, 할로겐, 하이드록실, 옥소, 시아노, 니트로, C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, 할로-C_{1-8}알콕시, 하이드록실-C_{1-8}알콕시, 카르복실, C_{1-8}알킬-카르보닐, C_{1-8}알콕시-카르보닐, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노, 할로-C_{1-8}알킬-아미노, (할로-C_{1-8}알킬$)_2$-아미노, 할로-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (할로-C_{1-8}알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 아미노-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬, [$(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬]아미노-C_{1-8}알킬 C_{1-8}알킬-티오, 아미노-카르보닐, C_{1-8}알킬-아미노-카르보닐, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-카르보닐, C_{1-8}알킬-카르보닐-아미노 또는 (카르복실-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-카르보닐-아미노이고;

[0049] R_{16}은 C_{3-14}사이클로알킬, C_{3-14}사이클로알킬-아미노, 아릴, 아릴-C_{1-8}알킬, 아릴-아미노, (아릴,C_{1-8}알킬)아미노, (아릴$)_2$-아미노, 아릴-C_{1-8}알킬-아미노, (아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노, (아릴-C_{1-8}알킬$)_2$-아미노, 아릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, (아릴-C_{1-8}알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 아릴-아미노-C_{1-8}알킬, (아릴,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, (아릴$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 아릴-아미노-카르보닐, 아릴-C_{1-8}알콕시, 아릴-C_{1-8}알콕시-카르보닐-아미노, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C_{1-8}알킬, 헤테로아릴-아미노, (헤테로아릴$)_2$-아미노, 헤테로아릴-C_{1-8}알킬-아미노, (헤테로아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노, (헤테로아릴-C_{1-8}알킬$)_2$-아미노, 헤테로아릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, (헤테로아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬, (헤테로아릴-C_{1-8}알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬, 헤테로사이클릴-아미노-C_{1-8}알킬 또는 헤테로사이클릴-옥시이되;

[0050] 여기에서, 각각의 C_{3-14}사이클로알킬은 R_{18}으로부터 선택되는 하나의 치환기로 선택적으로 치환되며;

[0051] 여기에서, 각각의 아릴은 R_{19}으로로부터 선택되는 하나의 치환기로 선택적으로 치환되며;

[0052] 여기에서, 각각의 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 R_{20}로부터 선택되는 하나의 치환기로 선택적으로 치환되며;

[0053] R_{17}은 아지도, 할로겐, 하이드록실, 시아노, 니트로, C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알콕시, 카르복실, C_{1-8}알콕시-카르보닐, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노, C_{1-8}알킬-티오, 아릴, 아릴-C_{1-8}알콕시, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬 또는 헤테로사이클릴-옥시이고;

[0054] R_{18}은 아미노, C_{1-8}알킬-아미노, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노, 아미노-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬 또는 아릴-C_{1-8}알킬-아미노이고;

[0055] R_{19}은 할로겐이고; 및

[0056] R_{20}는 할로겐, 하이드록실, C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알콕시, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노 또는 $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노이다.

[0057] 본 발명의 일 구현예는, R_1이 하기로 정의되는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다:

[0058] 존재하는 경우, 각각 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸로부터 선

택되는, C_{3-14}사이클로알킬;

[0059] 존재하는 경우, 각각 페닐로부터 선택되는, 아릴;

[0060] 존재하는 경우, 각각 피롤릴, 티아졸릴, 1H-1,2,3-트리아졸릴, 1H-테트라졸릴, 2H-테트라졸릴, 이미다졸릴 또는 피리디닐로부터 선택되는, 헤테로아릴;

[0061] 존재하는 경우, 각각 아제티디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 1,4-디아제파닐, 1,3-디옥솔라닐, 2,5-디하이드로-1H-피롤릴, 디하이드로-1H-이미다졸릴, 1,4,5,6-테트라하이드로피리미디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로-2H-피라닐, 인돌리닐, 2,3-디하이드로벤조[d]옥사졸릴, 3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사지닐, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-(1H)-일, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살리닐, 헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-(2H)-일, (4aR,7aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-(4aH)-일, 3,4-디하이드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사지닐, (cis)-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤릴, 헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-(1H)-일, (3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-(1H)-일, (3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-(1H)-일, 5H-피롤로[3,4-b]피리딘-(7H)-일, 5,7-디하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리디닐, 테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H,7H,7aH)-일, 헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H)-일, (4aR,7aR)-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H)-일, 옥타하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리디닐, 2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸릴, 1,2,3,4-테트라하이드로피라지노[1,2-a]인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌릴, (3aR,6aR)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,4R,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,4S,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,5r,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, 1,3-디하이드로-2H-이소인돌릴, 옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aS)-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4R,7aS)-1H-이소인돌-(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-일, (3aR,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4R,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4S,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-에닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (cis,cis)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3,6-디아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (1S,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵타닐, (1S,5R,6S)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵타닐, 5-아자스피로[2.4]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 2,5-디아자스피로[3.4]옥타닐, 2,6-디아자스피로[3.4]옥타닐, 2,7-디아자스피로[3.5]노나닐, 2,7-디아자스피로[4.4]노나닐, 2-아자스피로[4.5]데카닐 또는 2,8-디아자스피로[4.5]데카닐로부터 선택되는, 헤테로사이클릴.

[0062] 본 발명의 일 구현예는, R_1이 하기로 정의되는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다:

[0063] 존재하는 경우, 각각 피롤-1-일, 티아졸-2-일, 1H-1,2,3-트리아졸-1-일, 1H-테트라졸-5-일, 2H-테트라졸-2-일, 이미다졸-1-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일로부터 선택되는, 헤테로아릴;

[0064] 존재하는 경우, 각각 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 테트라하이드로푸란-2-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 피페라진-2-일, 모르폴린-4-일, 1,4-디아제판-1-일, 1,3-디옥솔란-2-일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일, 디하이드로-1H-이미다졸-2-일, 1,4,5,6-테트라하이드로피리미딘-2-일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일, 테트라하이드로-2H-피란-2-일, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일, 헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-6(2H)-일, (4aR,7aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-4(4aH)-일, (cis)-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-4-일, 헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일, (3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일, (3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일, 5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일, 5,7-디하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일, 테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H,7H,7aH)-일, 헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일, (4aR,7aR)-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일, 옥타하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일, (3aR,6aR)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-3a(1H)-일, (3aR,4R,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일, (3aR,4S,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일, (3aR,5r,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일, 1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일, 옥타하이드로-2H-이소인돌-2-일, (3aS)-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-2H-이소인돌-2-일, (3aR,4R,7aS)-1H-이소인돌-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-일, (3aR,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌-2-일, (3aR,4R,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌-2-일, (3aR,4S,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌-2-일, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일, (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일, (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥

산-6-일, (cis,cis)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일, 3,6-디아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일, (1S,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일, (1S,5R,6S)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일, 5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일, 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일, 2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일, 2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일, 2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일, 2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일, 2-아자스피로[4.5]데칸-2-일 또는 2,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-일로부터 선택되는, 헤테로사이클릴.

[0065] 본 발명의 일 구현예는, R_1이 하기로 정의되는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다:

[0066] 존재하는 경우, 각각 피리디닐로부터 선택되는, 헤테로아릴;

[0067] 존재하는 경우, 각각 아제티디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 1,4-디아제파닐, 1,3-디옥솔라닐, 디하이드로-1H-이미다졸릴, 1,4,5,6-테트라하이드로피리미디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로-2H-피라닐, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-(1H)-일, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 5H-피롤로[3,4-b]피리딘-(7H)-일, 테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H,7H,7aH)-일, (3aR,4R,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,4R,7aS)-1H-이소인돌-(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-일, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐 또는 (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐로부터 선택되는, 헤테로사이클릴.

[0068] 본 발명의 일 구현예는, R_1이 하기로 정의되는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다:

[0069] 존재하는 경우, 각각 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일로부터 선택되는, 헤테로아릴;

[0070] 존재하는 경우, 각각 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 테트라하이드로푸란-2-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 피페라진-2-일, 모르폴린-4-일, 1,4-디아제판-1-일, 1,3-디옥솔란-2-일, 디하이드로-1H-이미다졸-2-일, 1,4,5,6-테트라하이드로피리미딘-2-일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일, 테트라하이드로-2H-피란-2-일, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일, 5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일, 테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H,7H,7aH)-일, (3aR,4R,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일, (3aR,4R,7aS)-1H-이소인돌-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-일, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일, (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일 또는 (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일로부터 선택되는, 헤테로사이클릴.

[0071] 본 발명의 일 구현예는, R_1이 하기로 정의되는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다:

[0072] 존재하는 경우, 각각 피롤릴, 이미다졸릴, 1H-테트라졸릴 또는 2H-테트라졸릴로부터 선택되는, 헤테로아릴;

[0073] 존재하는 경우, 각각 아제티디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 1,4-디아제파닐, 1,3-디옥솔라닐, 2,5-디하이드로-1H-피롤릴, 디하이드로-1H-이미다졸릴, 1,4,5,6-테트라하이드로피리미디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로-2H-피라닐, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-(1H)-일, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-(2H)-일, (4aR,7aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-(4aH)-일, (cis)-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤릴, 헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-(1H)-일, (3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-(1H)-일, (3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-(1H)-일, 5H-피롤로[3,4-b]피리딘-(7H)-일, 5,7-디하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리디닐, 테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H,7H,7aH)-일, 헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H)-일, (4aR,7aR)-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H)-일, 옥타하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리디닐, (3aR,6aR)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,4R,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,4S,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,5r,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, 1,3-디하이드로-2H-이소인돌릴, 옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aS)-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4R,7aS)-1H-이소인돌-(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-일, (3aR,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4R,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4S,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-에닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3,6-디아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (1S,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵타닐, (1S,5R,6S)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵타닐, 5-아자스피로[2.4]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 2,5-디아자스피로[3.4]옥타닐, 2,6-디아자스피로[3.4]옥타닐, 2,7-디아자스피로[3.5]노나닐, 2,7-디아자스피로[4.4]노나닐, 2-아자스피로[4.5]데카닐 또는 2,8-디아자스피로[4.5]데카닐로부터 선택되는, 헤

테로사이클릴.

[0074] 본 발명의 일 구현예는, R_1이 하기로 정의되는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다:

[0075] 존재하는 경우, 각각 1H-테트라졸-5-일, 이미다졸-1-일, 피롤-1-일 또는 2H-테트라졸-2-일로부터 선택되는, 헤테로아릴;

[0076] 존재하는 경우, 각각 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 테트라하이드로푸란-2-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일, 헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-6(2H)-일, (4aR,7aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-4(4aH)-일, (3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일, (3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일, 5,7-디하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일, 옥타하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일, (3aR,6aR)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-3a(1H)-일, (3aR,4R,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일, (3aR,4S,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일, (3aR,5r,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일, 1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일, 옥타하이드로-2H-이소인돌-2-일, (3aS)-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-2H-이소인돌-2-일, (3aR,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌-2-일, (3aR,4R,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌-2-일, (3aR,4S,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌-2-일, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일, 3,6-디아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일, (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일, (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일, (1S,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일, (1S,5R,6S)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일, 5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일, 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일, 2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일, 2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일, 2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일, 2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일, 2-아자스피로[4.5]데칸-2-일 또는 2,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-일로부터 선택되는, 헤테로사이클릴.

[0077] 본 발명의 일 구현예는 하기로 정의되는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다:

[0078] R_2가 수소, C_{1-8}알킬, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노 또는 $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노이고;

[0079] R_3가 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-8}알킬, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노 또는 $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노이고;

[0080] R_4가 수소 또는 C_{1-8}알킬임.

[0081] 본 발명의 일 구현예는 하기로 정의되는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다:

[0082] R_2가 수소이고;

[0083] R_3가 수소 또는 C_{1-8}알킬이고;

[0084] R_4가 수소 또는 C_{1-8}알킬임.

[0085] 본 발명의 일 구현예는, R_1이 하기로 정의되는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다:

[0086] C_{3-14}사이클로알킬-아미노-C_{1-8}알킬이되, C_{3-14}사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실로부터 선택됨;

[0087] (C_{3-14}사이클로알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬이되, C_{3-14}사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸로부터 선택됨;

[0088] C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬이되, C_{3-14}사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸로부터 선택됨;

[0089] 아릴이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0090] 아릴-아미노이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0091] (아릴,C_{1-8}알킬)아미노이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0092] 아릴-아미노-C_{1-8}알킬이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0093] 아릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0094] (아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0095] (아릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0096] 헤테로아릴이되, 헤테로아릴은 피롤릴, 티아졸릴, 1H-1,2,3-트리아졸릴, 1H-테트라졸릴, 2H-테트라졸릴, 이미다졸릴 또는 피리디닐로부터 선택됨;

[0097] 헤테로아릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬이되, 헤테로아릴은 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일로부터 선택됨;

[0098] (헤테로아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬이되, 헤테로아릴은 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일로부터 선택됨;

[0099] 헤테로사이클릴이되, 헤테로사이클릴은 아제티디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 1,4-디아제파닐, 1,3-디옥솔라닐, 2,5-디하이드로-1H-피롤릴, 디하이드로-1H-이미다졸릴, 1,4,5,6-테트라하이드로피리미디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로-2H-피라닐, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-(1H)-일, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-(2H)-일, (4aR,7aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-(4aH)-일, (cis)-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤릴, 헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-(1H)-일, (3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-(1H)-일, (3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-(1H)-일, 5H-피롤로[3,4-b]피리딘-(7H)-일, 5,7-디하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리디닐, 테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H,7H,7aH)-일, 헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H)-일, (4aR,7aR)-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H)-일, 옥타하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리디닐, (3aR,6aR)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,4R,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,4S,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,5r,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일, 1,3-디하이드로-2H-이소인돌릴, 옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aS)-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4R,7aS)-1H-이소인돌-(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-일, (3aR,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4R,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4S,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-에닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (cis,cis)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3,6-디아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (1S,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵타닐, (1S,5R,6S)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵타닐, 5-아자스피로[2.4]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 2,5-디아자스피로[3.4]옥타닐, 2,6-디아자스피로[3.4]옥타닐, 2,7-디아자스피로[3.5]노나닐, 2,7-디아자스피로[4.4]노나닐, 2-아자스피로[4.5]데카닐 또는 2,8-디아자스피로[4.5]데카닐로부터 선택됨;

[0100] 헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬이되, 헤테로사이클릴은 아제티디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 1,4-디아제파닐, 1,3-디옥솔라닐, 2,5-디하이드로-1H-피롤릴, 디하이드로-1H-이미다졸릴, 1,4,5,6-테트라하이드로피리미디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로-2H-피라닐, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-(1H)-일, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-(2H)-일, (4aR,7aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-(4aH)-일, (cis)-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤릴, 헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-(1H)-일, (3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-(1H)-일, (3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-(1H)-일, 5H-피롤로[3,4-b]피리딘-(7H)-일, 5,7-디하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리디닐, 테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H,7H,7aH)-일, 헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H)-일, (4aR,7aR)-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H)-일, 옥타하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리디닐, (3aR,6aR)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,4R,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,4S,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,5r,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일, 1,3-디하이드로-2H-이소인돌릴, 옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aS)-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4R,7aS)-1H-이소인돌-(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-일, (3aR,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4R,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4S,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-에닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (cis,cis)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3,6-디아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (1S,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵타닐, (1S,5R,6S)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵타닐, 5-아자스피로[2.4]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 2,5-디아자스피로[3.4]옥타닐, 2,6-디아자스피로[3.4]옥타닐,

2,7-디아자스피로[3.5]노나닐, 2,7-디아자스피로[4.4]노나닐, 2-아자스피로[4.5]데카닐 또는 2,8-디아자스피로[4.5]데카닐로부터 선택됨;

[0101] 헤테로사이클릴-아미노-C_{1-8}알킬이되, 헤테로사이클릴은 아제티딘-1-일 또는 피페리딘-4-일로부터 선택됨;

[0102] (헤테로사이클릴,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬이되, 헤테로사이클릴은 피페리딘-3-일 또는 피페리딘-4-일로부터 선택됨;

[0103] (헤테로사이클릴,C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬이되, 헤테로사이클릴은 피페리딘-3-일 또는 피페리딘-4-일로부터 선택됨;

[0104] 헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬이되, 헤테로사이클릴은 피롤리딘-2-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일 또는 테트라하이드로-2H-피란-4-일로부터 선택됨;

[0105] 테트라하이드로-2H-피란-2-일-옥시-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노로부터 선택되는, (헤테로사이클릴-옥시-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노.

[0106] 본 발명의 일 구현예는, R_1이 하기로 정의되는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다:

[0107] 헤테로아릴이되, 헤테로아릴은 1H-테트라졸릴, 이미다졸릴, 피롤릴 또는 2H-테트라졸릴로부터 선택됨;

[0108] 헤테로사이클릴이되, 헤테로사이클릴은 아제티디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 2,5-디하이드로-1H-피롤릴, 헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-(2H)-일, (4aR,7aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-(4aH)-일, (3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-(1H)-일, (3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-(1H)-일, 5,7-디하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리디닐, 옥타하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리디닐, (3aR,6aR)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-3a(1H)-일, (3aR,4R,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,4S,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,5r,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, 1,3-디하이드로-2H-이소인돌릴, 옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aS)-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4R,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4S,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-에닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3,6-디아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (1S,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵타닐, (1S,5R,6S)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵타닐, 5-아자스피로[2.4]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 2,5-디아자스피로[3.4]옥타닐, 2,6-디아자스피로[3.4]옥타닐, 2,7-디아자스피로[3.5]노나닐, 2,7-디아자스피로[4.4]노나닐, 2-아자스피로[4.5]데카닐 또는 2,8-디아자스피로[4.5]데카닐로부터 선택됨.

[0109] 본 발명의 일 구현예는, R_1이 하기로 정의되는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다:

[0110] 헤테로아릴이되, 헤테로아릴은 1H-테트라졸-5-일, 이미다졸-1-일, 피롤-1-일 또는 2H-테트라졸-2-일로부터 선택됨;

[0111] 헤테로사이클릴이되, 헤테로사이클릴은 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 테트라하이드로푸란-2-일, 피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일, 헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-6(2H)-일, (4aR,7aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-4(4aH)-일, (3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일, (3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일, 5,7-디하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일, 옥타하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일, (3aR,6aR)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-3a(1H)-일, (3aR,4R,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일, (3aR,4S,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일, (3aR,5r,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일, 1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일, 옥타하이드로-2H-이소인돌-2-일, (3aS)-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-2H-이소인돌-2-일, (3aR,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌-2-일, (3aR,4R,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌-2-일, (3aR,4S,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌-2-일, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일, 3,6-디아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일, (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일, (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일, (1S,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일, (1S,5R,6S)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일, 5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일, 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일, 2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일, 2,6-디아자스피로

[3.4]옥탄-6-일, 2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일, 2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일, 2-아자스피로[4.5]데칸-2-일 또는 2,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-일로부터 선택됨.

[0112] 본 발명의 일 구현예는, R_1이 하기로 정의되는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다:

[0113] 헤테로아릴이되, 헤테로아릴은 피리디닐로부터 선택됨;

[0114] 헤테로사이클릴이되, 헤테로사이클릴은 아제티디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 1,4-디아제파닐, 1,3-디옥솔라닐, 디하이드로-1H-이미다졸릴, 1,4,5,6-테트라하이드로피리미디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로-2H-피라닐, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-(1H)-일, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 5H-피롤로[3,4-b]피리딘-(7H)-일, 테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H,7H,7aH)-일, (3aR,4R,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,4R,7aS)-1H-이소인돌-(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-일, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐 또는 (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐로부터 선택됨.

[0115] 본 발명의 일 구현예는, R_1이 하기로 정의되는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다:

[0116] 존재하는 경우, 각각 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일로부터 선택되는, 헤테로아릴;

[0117] 존재하는 경우, 각각 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 테트라하이드로푸란-2-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 피페라진-2-일, 모르폴린-4-일, 1,4-디아제판-1-일, 1,3-디옥솔란-2-일, 디하이드로-1H-이미다졸-2-일, 1,4,5,6-테트라하이드로피리미딘-2-일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일, 테트라하이드로-2H-피란-2-일, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일, 5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일, 테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H,7H,7aH)-일, (3aR,4R,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일, (3aR,4R,7aS)-1H-이소인돌-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-일, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일, (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일 또는 (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일로부터 선택되는, 헤테로사이클릴.

[0118] 본 발명의 일 구현예는, R_{16}이 하기로 정의되는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다:

[0119] C_{3-14}사이클로알킬이되, C_{3-14}사이클로알킬은 사이클로프로필 또는 사이클로부틸로부터 선택됨;

[0120] C_{3-14}사이클로알킬-아미노이되, C_{3-14}사이클로알킬은 사이클로프로필로부터 선택됨;

[0121] 아릴이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0122] 아릴-C_{1-8}알킬이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0123] 아릴-아미노이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0124] (아릴,C_{1-8}알킬)아미노이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0125] 아릴-C_{1-8}알킬-아미노이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0126] (아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0127] (아릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0128] 아릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0129] (아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0130] (아릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0131] 아릴-C_{1-8}알콕시이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0132] 아릴-C_{1-8}알콕시-카르보닐-아미노이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0133] 헤테로아릴이되, 헤테로아릴은 피리딘-2-일, 피리딘-4-일, 티아졸-2-일 또는 1H-1,2,3-트리아졸-1-일로부터 선택됨;

[0134] 헤테로아릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬이되, 헤테로아릴은 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일로부터 선택됨;

[0135] 헤테로사이클릴이되, 헤테로사이클릴은 피롤리딘-1-일 또는 모르폴린-4-일로부터 선택됨;

[0136] 헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬이되, 헤테로사이클릴은 피롤리딘-1-일로부터 선택됨;

[0137] 헤테로사이클릴-옥시이되, 헤테로사이클릴은 테트라하이드로-2H-피란-2-일-옥시로부터 선택됨.

[0138] 본 발명의 일 구현예는, R_{16}이 하기로 정의되는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다:

[0139] 아릴이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0140] (아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0141] (아릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

[0142] 아릴-아미노-C_{1-8}알킬이되, 아릴은 페닐로부터 선택됨;

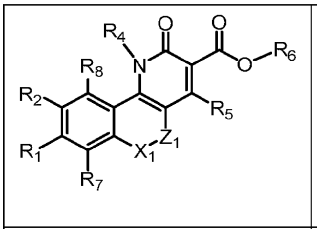
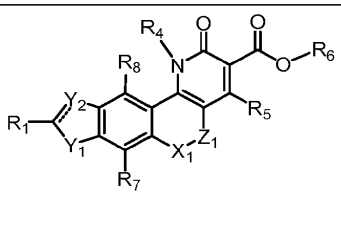
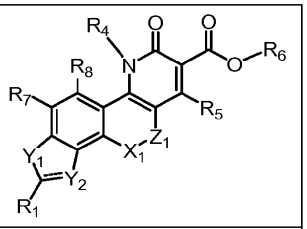
[0143] 헤테로아릴이되, 헤테로아릴은 피리딘-2-일 또는 피리딘-4-일로부터 선택됨;

[0144] 헤테로사이클릴이되, 헤테로사이클릴은 피페리딘-1-일로부터 선택됨;

[0145] 헤테로사이클릴-아미노-C_{1-8}알킬이되, 헤테로사이클릴은 (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일로부터 선택됨.

[0146] 일 구현예에서, 식 (I), 식 (II) 또는 식 (III)의 화합물은, 하기로 정의되는, 각각 식 (Ia), 식 (IIa) 또는 식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 형태를 포함한다:

[0147]

		
(Ia)	(IIa)	(IIIa)

[0148] 식 (Ia), 식 (IIa) 및 식 (IIIa)에서 파선은 선택적으로 존재하는 이중 결합을 나타내고;

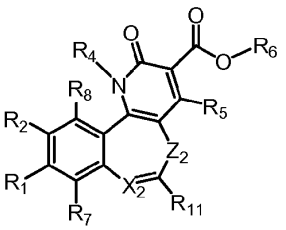
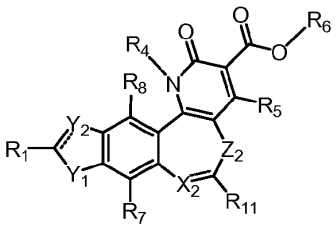
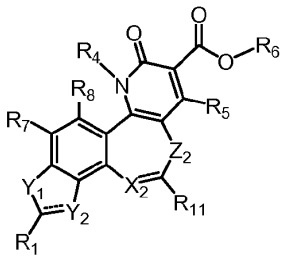
[0149] X_1은 결합, N(R_{14}), S, O 또는 -CH(R_9)-이고;

[0150] Z_1은 X_1이 결합 또는 -CH(R_9)-일 경우에는 N(R_{14}), S, O, C(O) 또는 -CH(R_3)-이고, X_1이 N(R_{14}), S, 또는 O일 경우에는 -CH(R_3)-이며;

[0151] 그외 모든 변수들은 상기에서 정의된 바와 같이 정의된다.

[0152] 일 구현예에서, 식 (I), 식 (II) 또는 식 (III)의 화합물은, 하기로 정의되는 각각 식 (Ib), 식 (IIb) 또는 식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 형태를 포함한다:

[0153]

		
(Ib)	(IIb)	(IIIb)

[0154] 식 (Ib), 식 (IIb) 및 식 (IIIb)에서 파선은 선택적으로 존재하는 이중 결합을 나타내고;

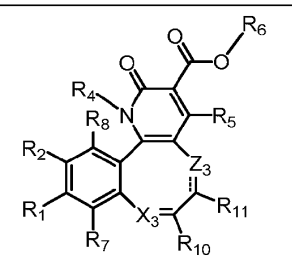
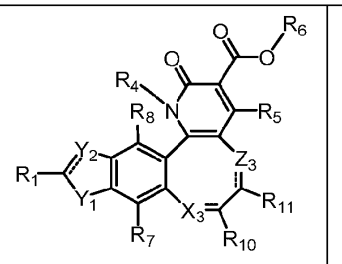
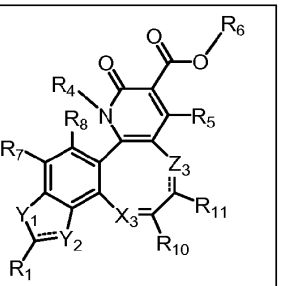
[0155] X_2는 이중 결합이 존재하지 않을 경우에는 $N(R_{14})$, S, O 또는 $-CH(R_9)-$이고, 이중 결합이 존재할 경우에는 N 또는 $-C(R_9)-$이되, Z_2가 $N(R_{14})$, S, O 또는 C(O)일 경우에는 $-CH(R_9)-$이며;

[0156] Z_2는 $N(R_{14})$, S, O, C(O) 또는 $-CH(R_3)-$이되, X_2가 $N(R_{14})$, S 또는 O일 경우에는 Z_2는 $-CH(R_3)-$이며;

[0157] 그외 모든 변수들은 상기에서 정의된 바와 같이 정의된다.

[0158] 일 구현예에서, 식 (I), 식 (II) 또는 식 (III)의 화합물은, 하기로 정의되는 각각 식 (Ic), 식 (IIc) 또는 식 (IIIc)의 화합물, 또는 이의 형태를 포함한다:

[0159]

		
(Ic)	(IIc)	(IIIc)

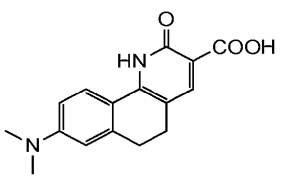
[0160] 식 (Ic), 식 (IIc) 및 식 (IIIc)에서 파선은 선택적으로 존재하는 이중 결합을 나타내고;

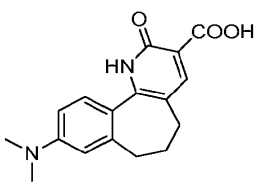
[0161] X_3는 이중 결합이 존재하지 않을 경우에는 $N(R_{14})$, S, O 또는 $-CH(R_9)-$이고, 이중 결합이 존재할 경우에는 N, S, O 또는 $-C(R_9)-$이고, Z_2가 $N(R_{14})$, S, O 또는 C(O)일 경우에는 $-CH(R_9)-$이며;

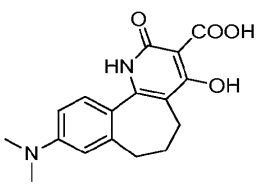
[0162] Z_3는 이중 결합이 존재하지 않을 경우에는 $N(R_{14})$, S, O, C(O) 또는 $-CH(R_3)-$이고; 이중 결합이 존재할 경우에는 N 또는 $-CH(R_3)-$이고, X_2가 $N(R_{14})$, S 또는 O일 경우에는 Z_2는 $-CH(R_3)-$이며;

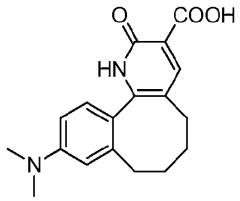
[0163] 그외 모든 변수들은 상기에서 정의된 바와 같이 정의된다.

[0164] 본 발명의 다른 구현예에서, 화합물 또는 이의 형태는 하기 화합물들로부터 선택되며:

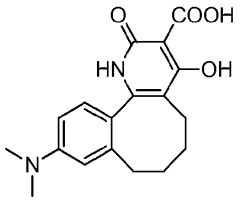
[0165] 
1


2

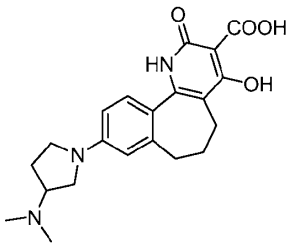

3



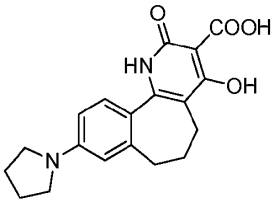
4



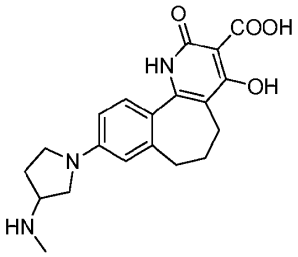
5



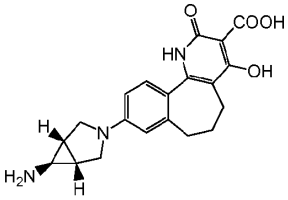
6



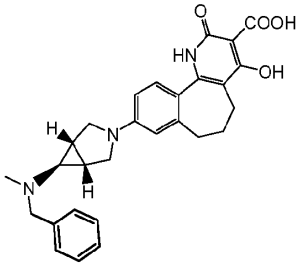
7



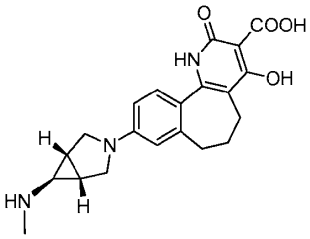
8



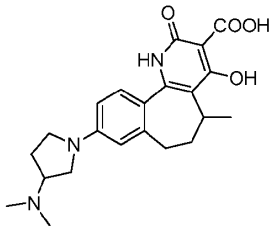
9



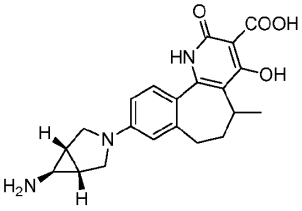
10



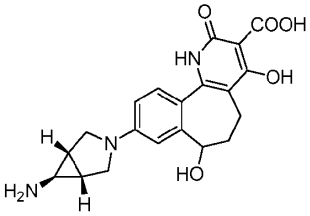
11



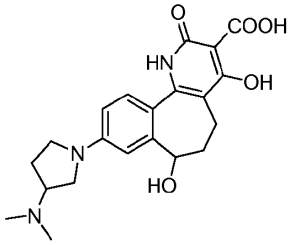
12



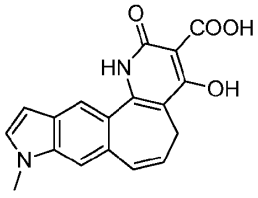
13



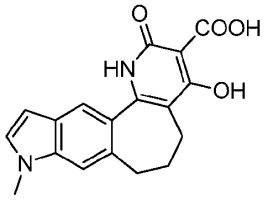
14



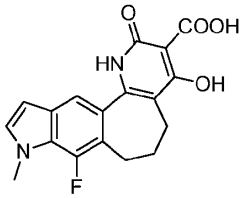
15



16

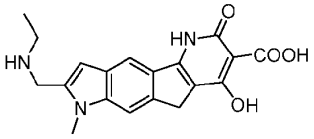


17

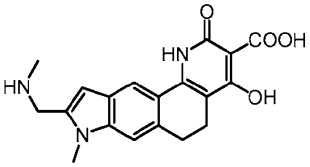


18

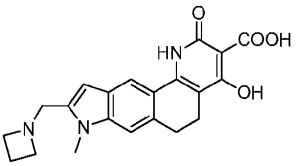
[0166]



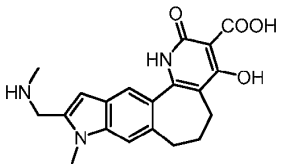
19



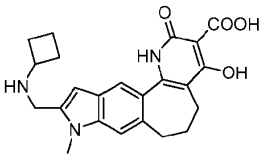
20



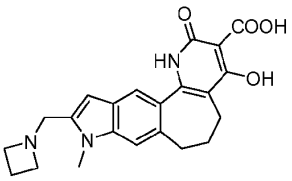
21



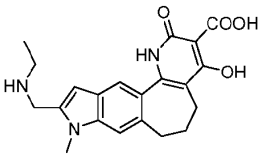
22



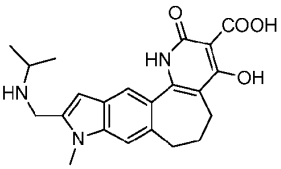
23



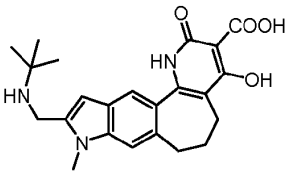
24



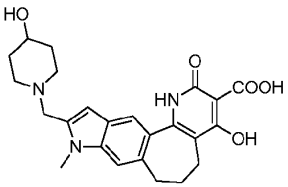
25



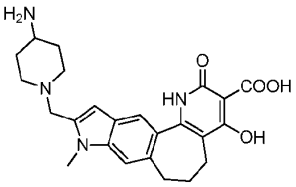
26



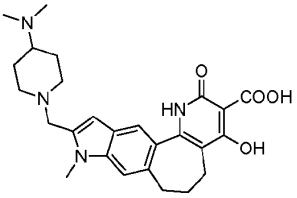
27



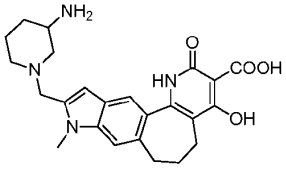
28



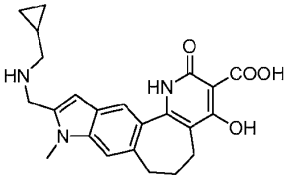
29



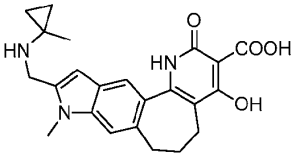
30



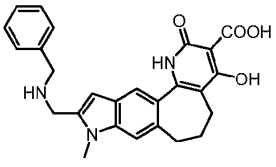
31



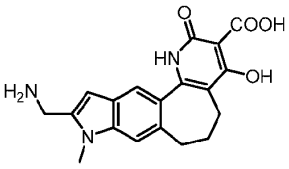
32



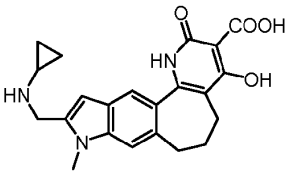
33



34

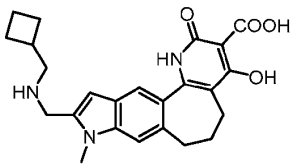


35

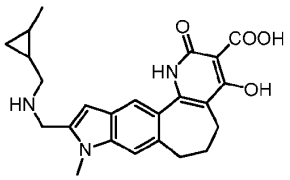


36

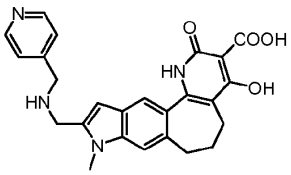
[0167]



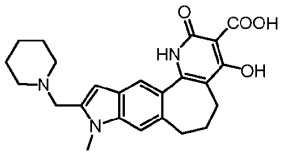
37



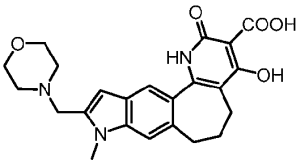
38



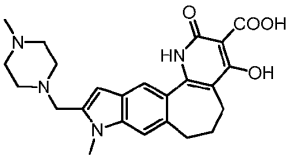
39



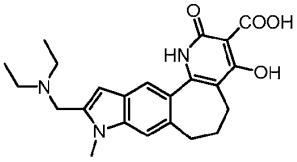
40



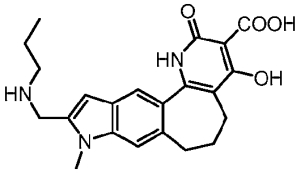
41



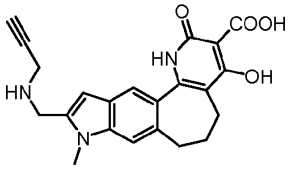
42



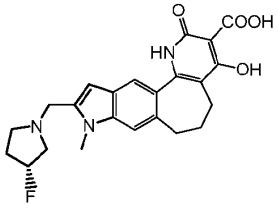
43



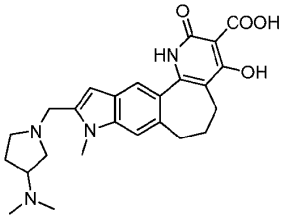
44



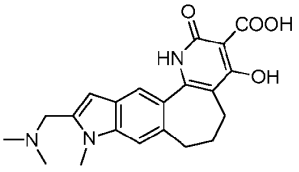
45



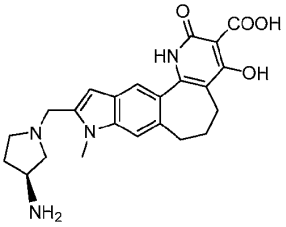
46



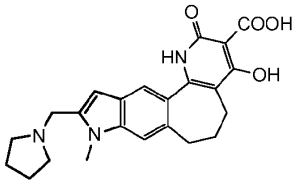
47



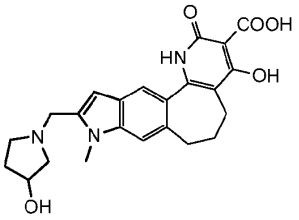
48



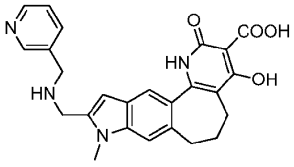
49



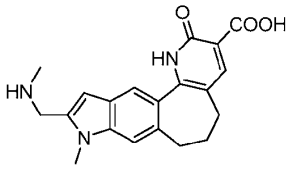
50



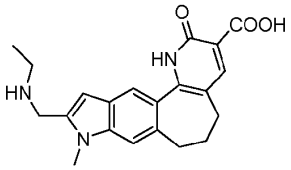
51



52

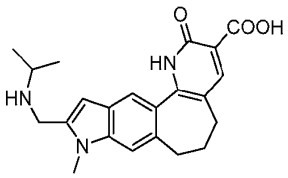


53

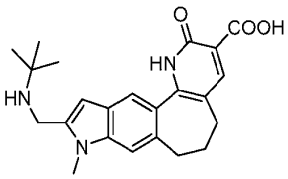


54

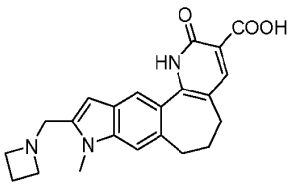
[0168]



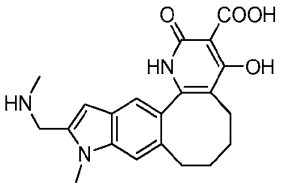
55



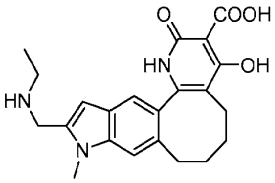
56



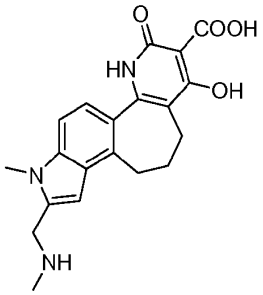
57



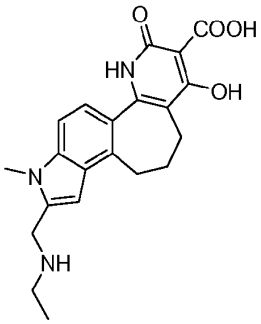
58



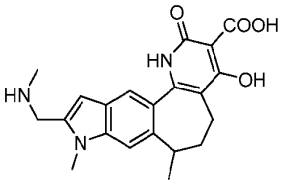
59



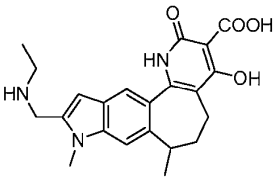
60



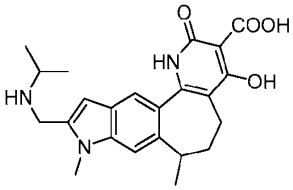
61



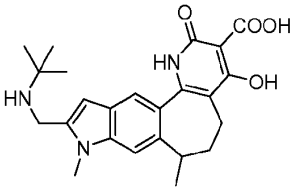
62



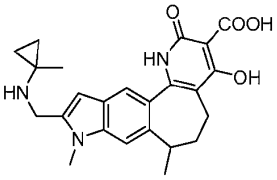
63



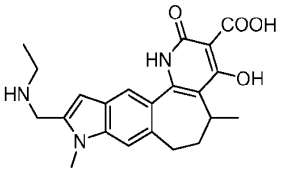
64



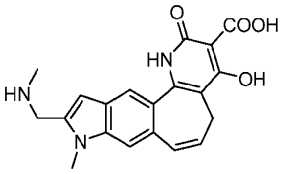
65



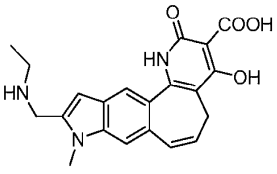
66



67

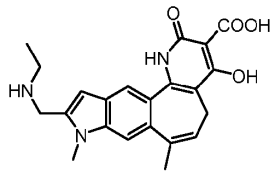


68

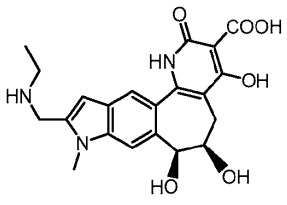


69

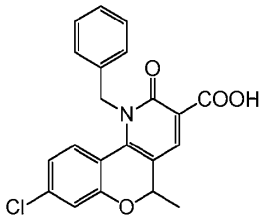
[0169]



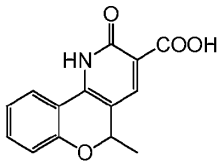
70



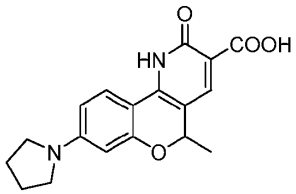
71



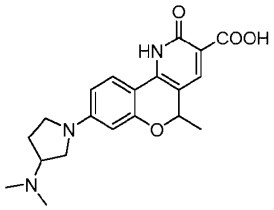
72



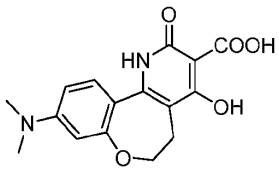
73



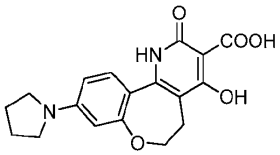
74



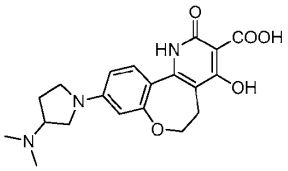
75



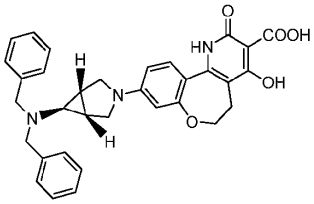
76



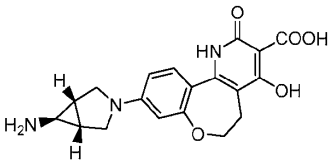
77



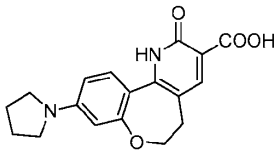
78



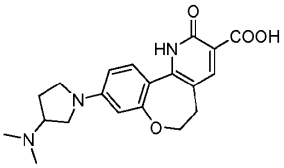
79



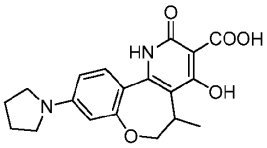
80



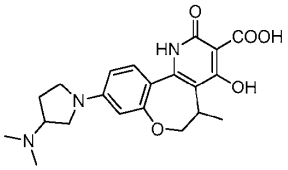
81



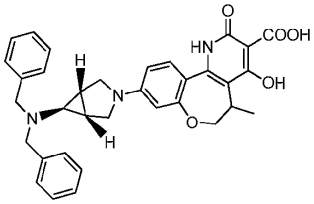
82



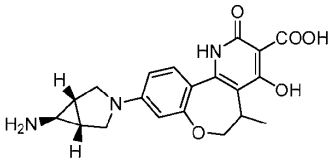
83



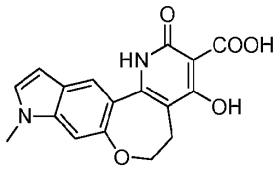
84



85



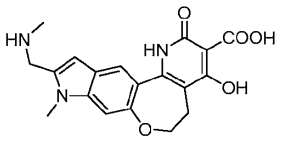
86



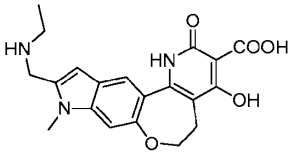
87

[0170]

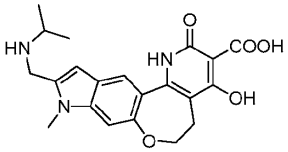
[0171]



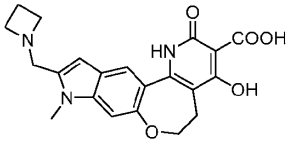
88



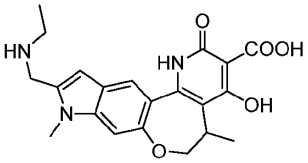
89



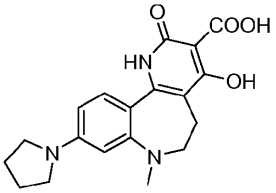
90



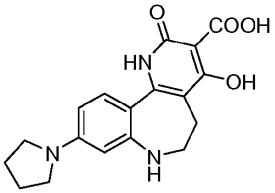
91



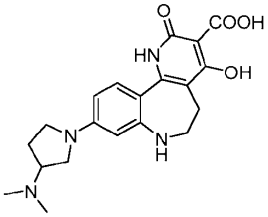
92



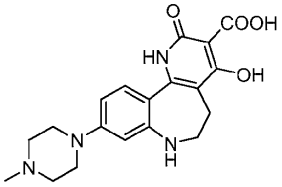
93



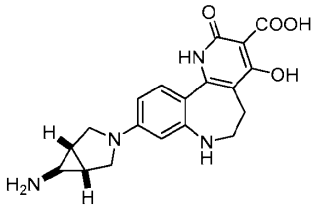
94



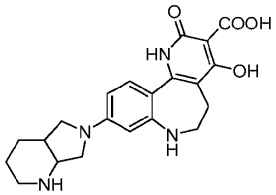
95



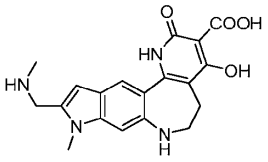
96



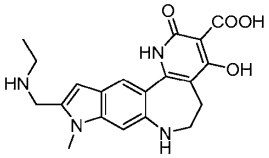
97



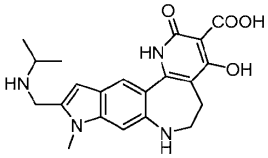
98



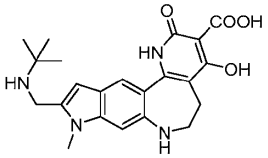
99



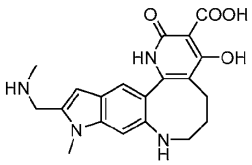
100



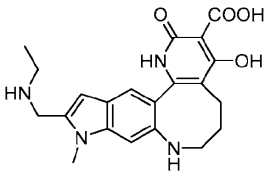
101



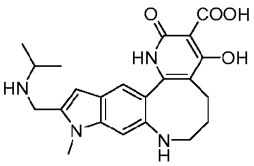
102



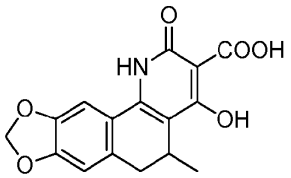
103



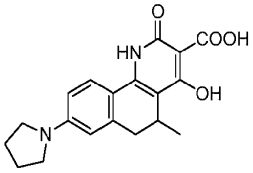
104



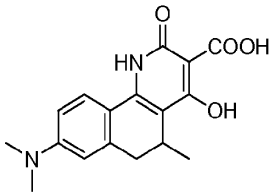
105



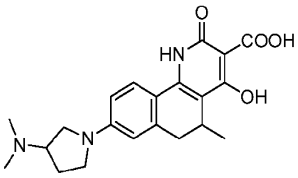
106



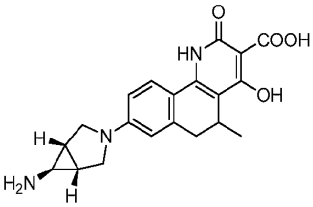
107



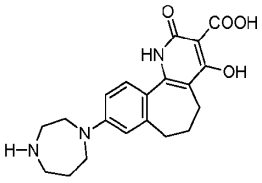
108



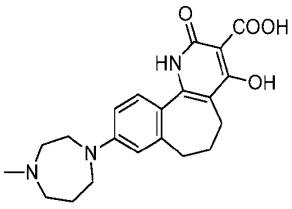
109



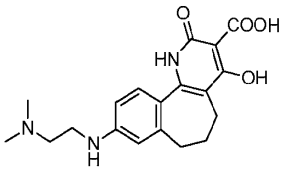
110



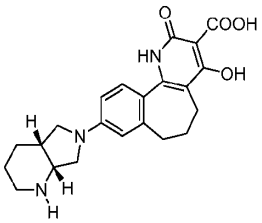
111



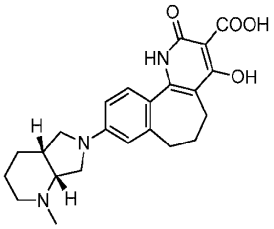
112



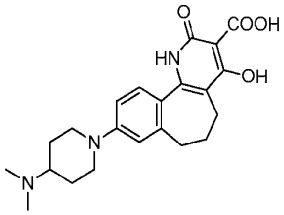
113



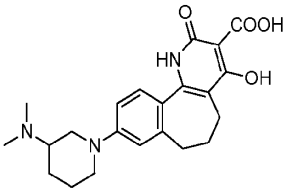
114



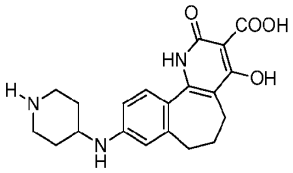
115



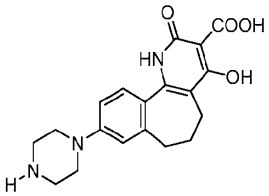
116



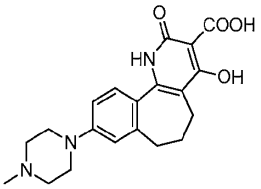
117



118

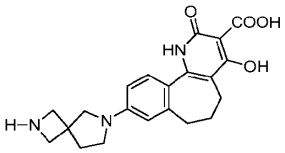


119

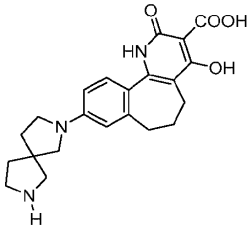


120

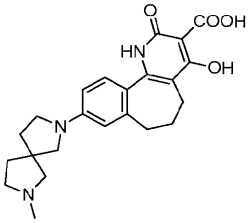
[0172]



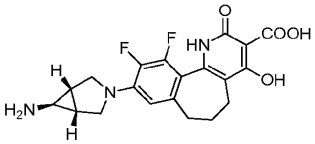
121



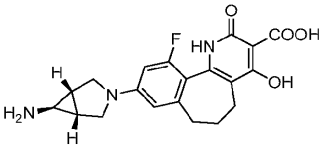
122



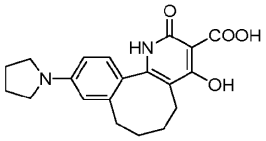
123



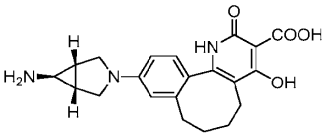
124



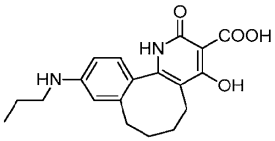
125



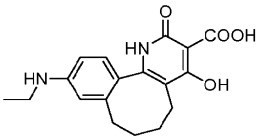
126



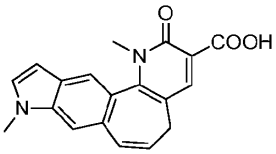
127



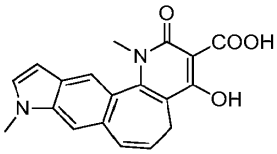
128



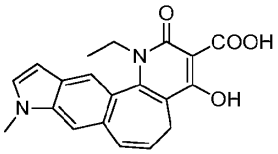
129



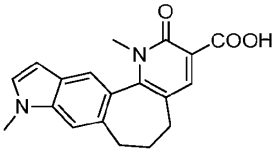
130



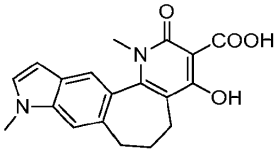
131



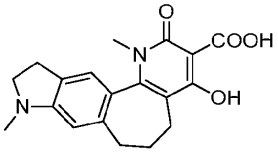
132



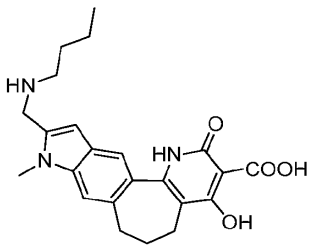
133



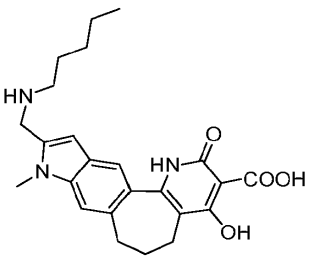
134



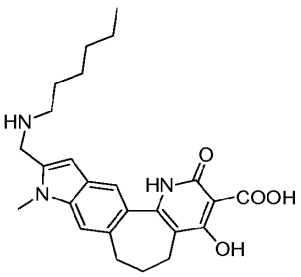
135



136

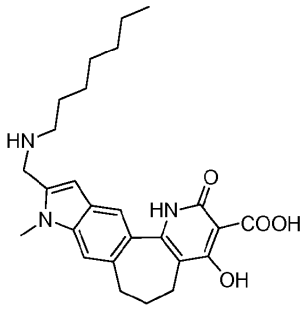


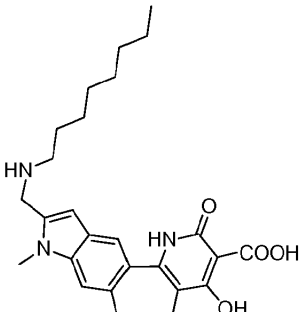
137

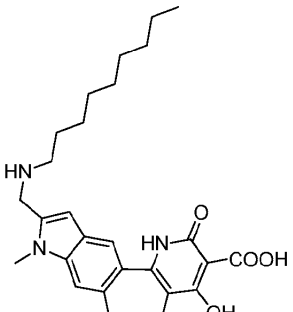


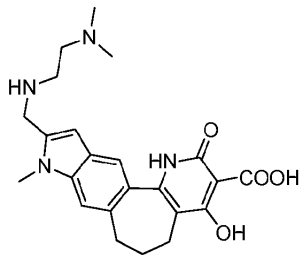
138

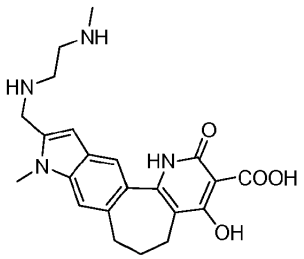
[0173]

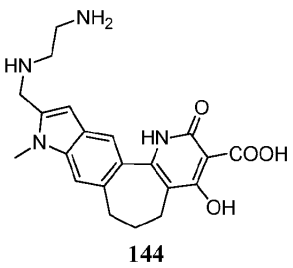

139

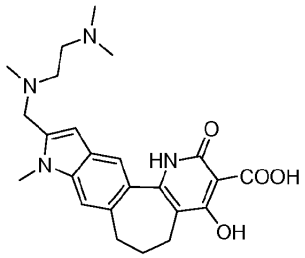

140

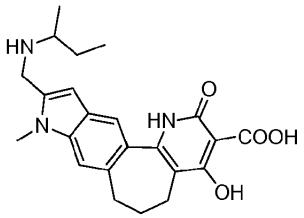

141

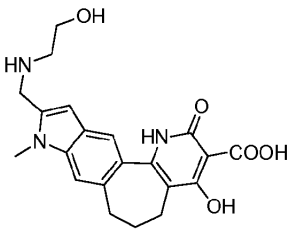

142

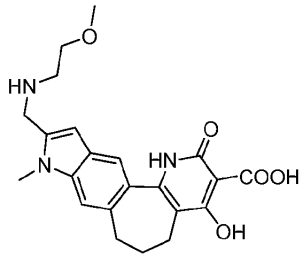

143

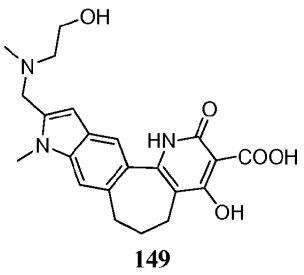

144

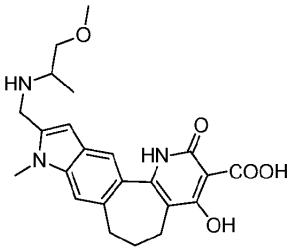

145


146

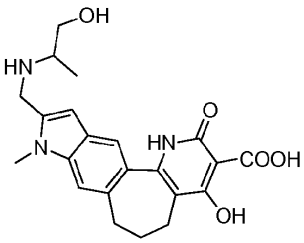

147


148

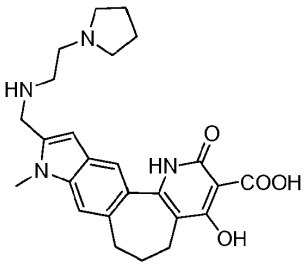

149


150

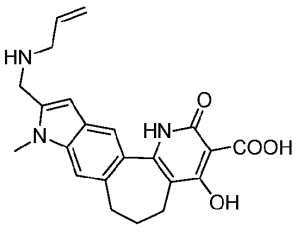
[0174]



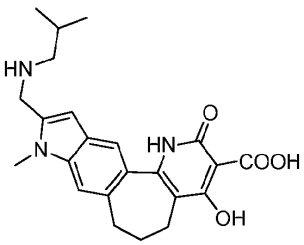
151



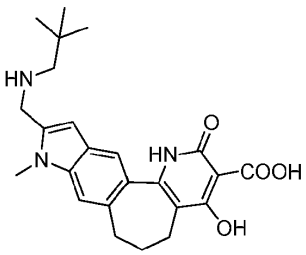
152



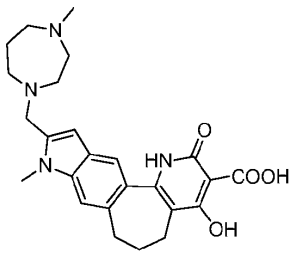
153



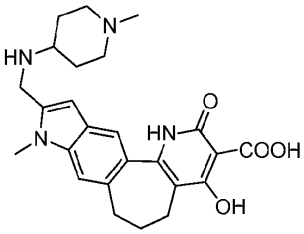
154



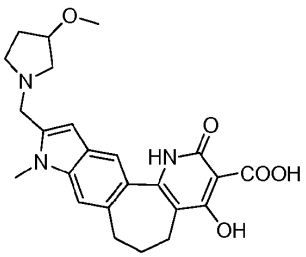
155



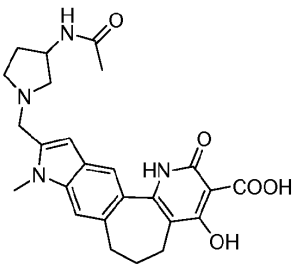
156



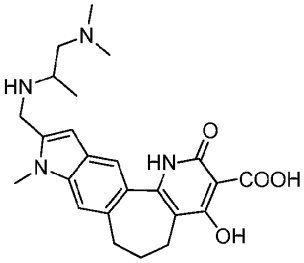
157



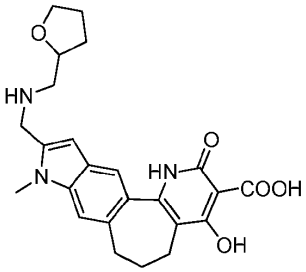
158



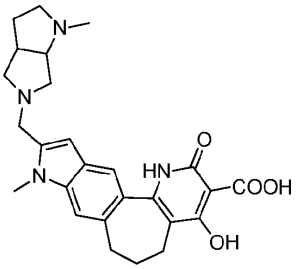
159



160

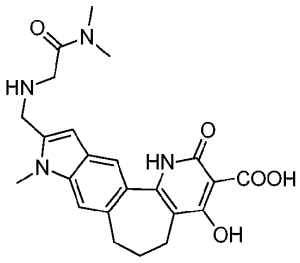


161

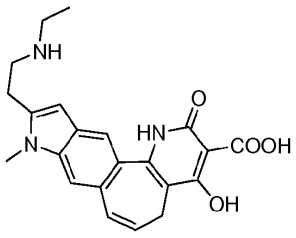


162

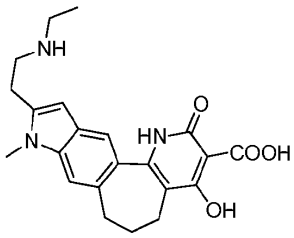
[0175]



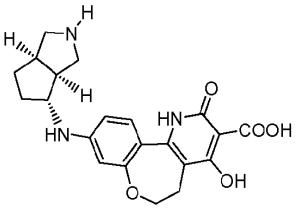
163



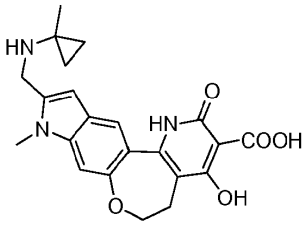
164



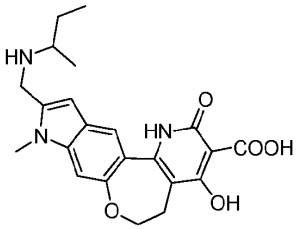
165



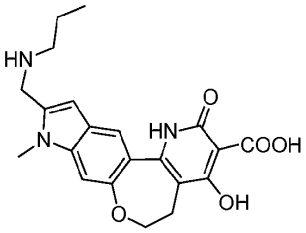
166



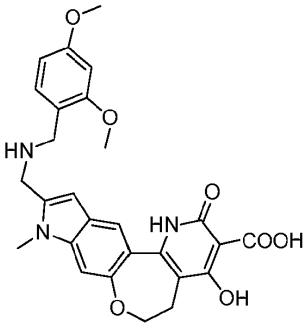
167



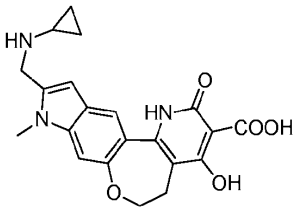
168



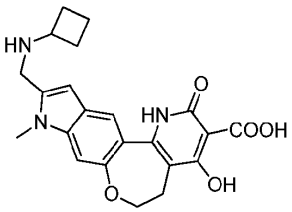
169



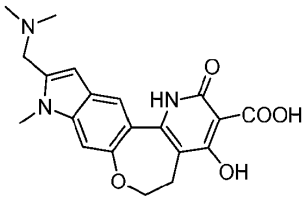
170



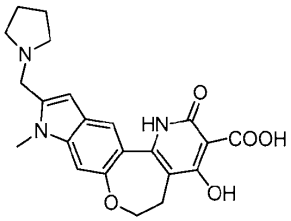
171



172

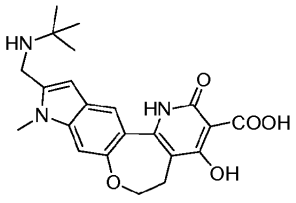


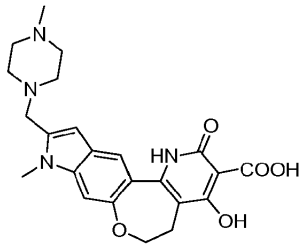
173

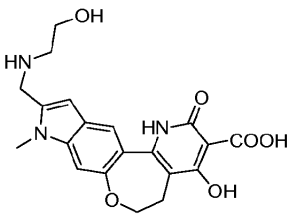


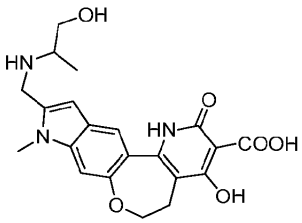
174

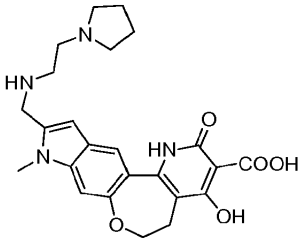
[0176]

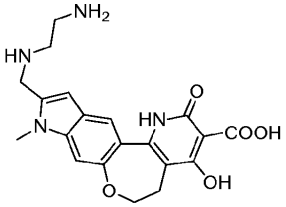

175

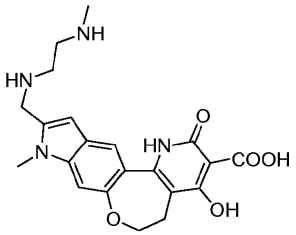

176

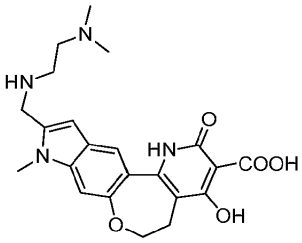

177

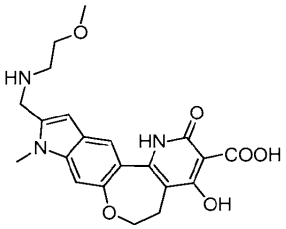

178

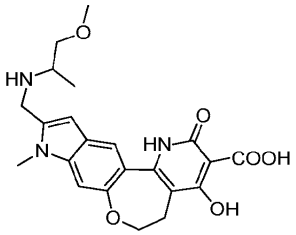

179

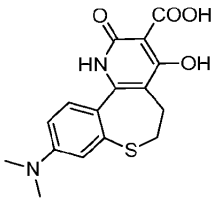

180

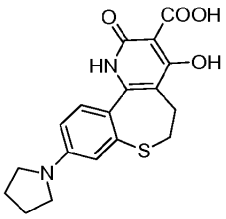

181


182


183


184


185,


186

[0177]

[0178] 여기서, 화합물의 형태는 이의 유리 산, 유리 염기, 염, 수화물, 용매화물, 포접 화합물, 동위 이성질체, 라세메이트, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 입체 이성질체, 다형체 또는 호변 이성질체 형태로부터 선택되며, 상기 형태는 사용하기 위해 분리된 것이다.

[0179] 본 발명의 다른 구현예에서, 화합물 또는 이의 형태는 하기 화합물들로부터 선택되며:

표 10

[0180]

화합물	명칭
1	8-(디메틸아미노)-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실산
2	9-(디메틸아미노)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산
3	9-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산
4	10-(디메틸아미노)-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산
5	10-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산
7	4-하이드록시-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산
16	4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산
17	4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산
18	8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산

72	1-벤질-8-클로로-5-메틸-2-옥소-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실산
73	5-메틸-2-옥소-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실산
74	5-메틸-2-옥소-8-(피롤리딘-1-일)-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실산
76	9-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산
77	4-하이드록시-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산
81	2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산
83	4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산
87	4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산
93	4-하이드록시-7-메틸-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산
94	4-하이드록시-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산
106	4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-h]퀴놀린-3-카르복실산
107	4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-8-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실산
108	8-(디메틸아미노)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실산
126	4-하이드록시-2-옥소-10-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산
128	4-하이드록시-2-옥소-10-(프로필아미노)-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산
129	10-(에틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산
130	1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산
131	4-하이드록시-1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산
132	1-에틸-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산
133	1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산
134	4-하이드록시-1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산
135	4-하이드록시-1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9,10,11-옥타하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산
185	9-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]티에피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산
186	4-하이드록시-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]티에피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산

[0181] 여기서, 화합물의 형태는 이의 유리 산, 유리 염기, 염, 수화물, 용매화물, 포접 화합물, 동위 이성질체, 라세메이트, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 입체 이성질체, 다형체 또는 호변 이성질체 형태로부터 선택된다.

[0182] 본 발명의 다른 구현예에서, 상기 형태는 사용하기 위해 분리된 것이다.

[0183] 본 발명의 다른 구현예에서, 화합물 또는 이의 형태는 하기 화합물들로부터 선택되며:

표 11

[0184]

화합물	명칭
6	9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
8	4-하이드록시-9-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
9	9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산트리플루오로아세테이트
10	9-((cis,cis)-6-(벤질(메틸)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드

11	4-하이드록시-9-((cis,cis)-6-(메틸아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
12	9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
13	9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
14	9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4,7-디하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산트리플루오로아세테이트
15	9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4,7-디하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
19	2-((에틸아미노)메틸)-8-하이드록시-1-메틸-6-옥소-1,5,6,9-테트라하이드로피리도[3',2':4,5]사이클로펜타[1,2-f]인돌-7-카르복실산하이드로클로라이드
20	4-하이드록시-8-메틸-9-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,8-테트라하이드로-1H-인돌로[6,5-h]퀴놀린-3-카르복실산하이드로클로라이드
21	9-(아제티딘-1-일메틸)-4-하이드록시-8-메틸-2-옥소-2,5,6,8-테트라하이드로-1H-인돌로[6,5-h]퀴놀린-3-카르복실산하이드로클로라이드
22	4-하이드록시-9-메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
23	10-((사이클로부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
24	10-(아제티딘-1-일메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
25	10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
26	4-하이드록시-10-((이소프로필아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
27	10-((tert-부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
28	4-하이드록시-10-((4-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
29	10-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드
30	10-((4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드
31	10-((3-아미노피페리딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드
32	10-(((사이클로프로필메틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
33	4-하이드록시-9-메틸-10-(((1-메틸사이클로프로필)아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
34	10-((벤질아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
35	10-(아미노메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
36	10-((사이클로프로필아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
37	10-(((사이클로부틸메틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
38	4-하이드록시-9-메틸-10-((((2-메틸사이클로프로필)메틸)아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
39	4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-(((피리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
40	4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-(피페리딘-1-일메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
41	4-하이드록시-9-메틸-10-(모르폴리노메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
42	4-하이드록시-9-메틸-10-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드
43	10-((디에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
44	4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-((프로필아미노)메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
45	4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-((프로프-2-인-1-일아미노)메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드

46	(R)-10-((3-플루오로피롤리딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
47	10-((3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드
48	10-((디메틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
49	(S)-10-((3-아미노피롤리딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드
50	4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-(피롤리딘-1-일메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
51	4-하이드록시-10-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
52	4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-(((피리딘-3-일메틸)아미노)메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
53	9-메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
54	10-((에틸아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
55	10-((이소프로필아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
56	10-((tert-부틸아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
57	10-(아제티딘-1-일메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
58	4-하이드록시-10-메틸-11-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[3',2':7,8]사이클로옥타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
59	11-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[3',2':7,8]사이클로옥타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
60	7-하이드록시-1-메틸-2-((메틸아미노)메틸)-9-옥소-1,4,5,6,9,10-헥사하이드로피리도[2',3':3,4]사이클로헵타[1,2-e]인돌-8-카르복실산하이드로클로라이드
61	2-((에틸아미노)메틸)-7-하이드록시-1-메틸-9-옥소-1,4,5,6,9,10-헥사하이드로피리도[2',3':3,4]사이클로헵타[1,2-e]인돌-8-카르복실산하이드로클로라이드
62	4-하이드록시-7,9-디메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
63	10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
64	4-하이드록시-10-((이소프로필아미노)메틸)-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
65	10-((tert-부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
66	4-하이드록시-7,9-디메틸-10-(((1-메틸사이클로프로필)아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
67	10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-5,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
68	4-하이드록시-9-메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
69	10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
70	10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
71	(cis)-10-((에틸아미노)메틸)-4,6,7-트리하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
75	8-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-5-메틸-2-옥소-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
78	9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
79	9-((cis,cis)-6-(디벤질아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산트리플루오로아세테이트
80	9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
82	9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
84	9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드

85	9-((cis,cis)-6-(디벤질아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
86	9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
88	4-하이드록시-9-메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
89	10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
90	4-하이드록시-10-((이소프로필아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
91	10-(아제티딘-1-일메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
92	10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-5,9-디메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
95	9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산하이드로클로라이드
96	4-하이드록시-9-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산하이드로클로라이드
97	9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산하이드로클로라이드
98	9-(헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산하이드로클로라이드
99	4-하이드록시-9-메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
100	10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
101	4-하이드록시-10-((이소프로필아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
102	10-((tert-부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
103	4-하이드록시-10-메틸-11-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]아조시노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
104	11-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1h-피리도[2',3':4,5]아조시노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
105	4-하이드록시-11-((이소프로필아미노)메틸)-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]아조시노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
109	8-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실산하이드로클로라이드
110	8-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실산트리플루오로아세테이트
111	9-(1,4-디아제판-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
112	4-하이드록시-9-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
113	9-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
114	9-((4aR,7aR)-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
115	4-하이드록시-9-((4aR,7aR)-1-메틸헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
116	9-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
117	9-(3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
118	4-하이드록시-2-옥소-9-(피페리딘-4-일아미노)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
119	4-하이드록시-2-옥소-9-(피페라진-1-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
120	4-하이드록시-9-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
121	4-하이드록시-2-옥소-9-(2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
122	4-하이드록시-2-옥소-9-(2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드

123	4-하이드록시-9-(7-메틸-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
124	9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-10,11-디플루오로-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
125	9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-11-플루오로-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
127	10-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
136	10-((부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
137	4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-((펜틸아미노)메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
138	10-((헥실아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
139	10-((헵틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
140	4-하이드록시-9-메틸-10-((옥틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
141	4-하이드록시-9-메틸-10-((노닐아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
142	10-(((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드
143	4-하이드록시-9-메틸-10-(((2-(메틸아미노)에틸)아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드
144	10-(((2-아미노에틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드
145	10-(((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드
146	10-((sec-부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
147	4-하이드록시-10-(((2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
148	4-하이드록시-10-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
149	4-하이드록시-10-(((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
150	4-하이드록시-10-(((1-메톡시프로판-2-일)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
151	4-하이드록시-10-(((1-하이드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
152	4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-(((2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드
153	10-((알릴아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
154	4-하이드록시-10-((이소부틸아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
155	4-하이드록시-9-메틸-10-((네오펜틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
156	4-하이드록시-9-메틸-10-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드
157	4-하이드록시-9-메틸-10-(((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드
158	4-하이드록시-10-((3-메톡시피롤리딘-1-일)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
159	10-((3-아세타미도피롤리딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
160	10-(((1-(디메틸아미노)프로판-2-일)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드
161	4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-((((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)아미노)메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
162	4-하이드록시-9-메틸-10-((1-메틸헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드
163	10-(((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드

164	10-(2-(에틸아미노)에틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산트리플루오로아세테이트
165	10-(2-(에틸아미노)에틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산트리플루오로아세테이트
166	4-하이드록시-9-(((cis)-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-4-일)-(cis)-아미노)-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드
167	4-하이드록시-9-메틸-10-(((1-메틸사이클로프로필)아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
168	10-((sec-부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
169	4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-((프로필아미노)메틸)-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
170	10-(((2,4-디메톡시벤질)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
171	10-((사이클로프로필아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
172	10-((사이클로부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
173	10-((디메틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
174	4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-(피롤리딘-1-일메틸)-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
175	10-((tert-부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
176	4-하이드록시-9-메틸-10-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드
177	4-하이드록시-10-(((2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
178	4-하이드록시-10-(((1-하이드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
179	4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-(((2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)메틸)-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드
180	10-(((2-아미노에틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드
181	4-하이드록시-9-메틸-10-(((2-(메틸아미노)에틸)아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드
182	10-(((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드
183	4-하이드록시-10-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드
184	4-하이드록시-10-(((1-메톡시프로판-2-일)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드

[0185] 여기서, 화합물의 형태는 이의 유리 산, 유리 염기, 염, 수화물, 용매화물, 포접 화합물, 동위 이성질체, 라세메이트, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 입체 이성질체, 다형체 또는 호변 이성질체 형태로부터 선택된다.

[0186] 본 발명의 다른 구현예에서, 형태는 사용하기 위해 분리된 것이다.

[0187] 화학적 정의

[0188] 상기에서 기술되고 본 명세서 전체에서 사용되는 화합물 용어들은, 다르게 명시되어 있지 않은 한, 당해 기술분야의 당업자는 아래 표시된 의미를 가지는 것으로 이해할 것이다.

[0189] 본원에서, 용어 "C_{1-10}알킬"은 일반적으로 직쇄 또는 분지쇄 구조의 탄소수 1-10의 포화 탄화수소 라디컬이며, 비제한적인 예로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실 등이 있다. 일부 구현예들에서, C_{1-10}알킬은 C_{1-8}알킬, C_{1-6}알킬, C_{1-4}알킬 등을 포함한다. C_{1-10}알킬 라디칼은 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 선택적으로 치환될 수 있다.

[0190] 본원에서, 용어 "C_{2-8}알케닐"은 일반적으로 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 구조

의 탄소수 1-8의 부분적으로 불포화된 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 비제한적인 예로는 에테닐, 알릴, 프로페닐 등이 있다. 일부 구현예들에서, C_{2-8}알케닐은 C_{2-6}알케닐, C_{2-4}알케닐 등을 포함한다. C_{2-8}알케닐 라디칼은 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 선택적으로 치환될 수 있다.

[0191] 본원에서, 용어 "C_{2-8}알키닐"은 일반적으로 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 구조의 탄소수 2-8의 부분적으로 불포화된 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 비제한적인 예로, 에티닐, 프로피닐 등이 있다. 일부 구현예들에서, C_{2-8}알키닐은 C_{2-6}알키닐, C_{2-4}알키닐 등을 포함한다. C_{2-8}알키닐 라디칼은 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 선택적으로 치환될 수 있다.

[0192] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알콕시"는 일반적으로 식: -O-C_{1-8}알킬의 직쇄 또는 분지쇄 구조의 탄소수 1-8의 포화된 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 비제한적인 예로 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시, n-헥속시 등이 있다. 일부 구현예들에서, C_{1-8}알콕시는 C_{1-6}알콕시, C_{1-4}알콕시 등을 포함한다. C_{1-8}알콕시 라디칼은 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 선택적으로 치환될 수 있다.

[0193] 본원에서, 용어 "C_{3-14}사이클로알킬"은 일반적으로 포화된 단환식, 이환식 또는 다환식 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 비제한적인 예로, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 1H-인다닐, 인데닐, 테트라하이드로-나프탈레닐 등이 있다. 일부 구현예들에서, C_{3-14}사이클로알킬은 C_{3-8}사이클로알킬, C_{5-8}사이클로알킬, C_{3-10}사이클로알킬 등을 포함한다. C_{3-14}사이클로알킬 라디칼은 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 선택적으로 치환될 수 있다.

[0194] 본원에서, 용어 "C_{3-14}사이클로알케닐"은 일반적으로 하나 이상의 화학적으로 안정적인 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 부분적으로 불포화된 단환식, 이환식 또는 다환식 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 비제한적인 예로 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 사이클로옥테닐 등이 있다. 일부 구현예들에서, C_{3-14}사이클로알케닐은 C_{3-8}사이클로알케닐, C_{5-8}사이클로알케닐, C_{3-10}사이클로알케닐 등을 포함한다. C_{3-14}사이클로알케닐 라디칼은 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 선택적으로 치환될 수 있다.

[0195] 본원에서, 용어 "아릴"은 일반적으로 단환식, 이환식 또는 다환식의 방향족 탄소 원자 고리 구조 라디칼을 지칭하며, 비제한적인 예로 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 플루오레닐, 아줄레닐, 페난트레닐 등을 포함한다. 아릴 라디칼은 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 선택적으로 치환될 수 있다.

[0196] 본원에서, 용어 "헤테로아릴"은 일반적으로 하나 이상의 탄소 원자 고리 구성원이 구조적인 안정성이 허용되는 경우 O, S 또는 N 원자와 같은 하나 이상의 이종원자로 치환된, 단환식, 이환식 또는 다환식의 방향족 탄소 원자 고리 구조 라디칼을 지칭하며, 비제한적인 예로, 푸라닐, 티에닐(또는 티오페닐), 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피라닐, 티오피라닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 9H-푸리닐, 퀴녹살리닐, 이소인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 아크리디닐 등이 있다. 헤테로아릴 라디칼은 이용가능한 원자가가 허용가능한 경우 탄소 또는 질소 원자 고리 구성원 상에서 선택적으로 치환될 수 있다.

[0197] 본원에서, 용어 "헤테로사이클릴"은 일반적으로 하나 이상의 탄소 원자 구리 구성원이 구조적인 안정성이 허용되는 경우 O, S 또는 N 원자와 같은 이종원자로 치환된, 포화 또는 부분적으로 불포화된 단환식, 이환식 또는 다환식 탄소 원자 고리 구조 라디칼을 지칭하며, 비제한적인 예로, 옥시라닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로티에닐, 테트라하이드로티에닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 디하이드로피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 디하이드로이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 트리아졸리닐, 트리아졸리디닐, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 테트라졸리닐, 테트라졸리디닐, 디하이드로-2H-피라닐, 디하이드로-피리디닐, 테트라하이드로-피리디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 헥사하이드로-피리디닐, 디하이드로-피리미디닐, 테트라하이드로-피리미디닐, 1,4,5,6-테트라하이드로피리미디닐, 디하이드로-피라지닐, 테트라하이드로-피라지닐, 디하이드로-피리다지닐, 테트라하이드로-피리다지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디하이드로-트리아지닐, 테트라하이드로-트리아지닐, 헥사하이드로-트리아지닐, 1,4-디아제파닐, 디하이드로-인돌릴, 인돌리닐, 테트라하이드로-인돌릴,

디하이드로-인다졸릴, 테트라하이드로-인다졸릴, 디하이드로-이소인돌릴, 디하이드로-벤조푸라닐, 테트라하이드로-벤조푸라닐, 디하이드로-벤조티에닐, 테트라하이드로-벤조티에닐, 디하이드로-벤즈이미다졸릴, 테트라하이드로-벤즈이미다졸릴, 디하이드로-벤조옥사졸릴, 2,3-디하이드로벤조[d]옥사졸릴, 테트라하이드로-벤조옥사졸릴, 디하이드로-벤조옥사지닐, 3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사지닐, 테트라하이드로-벤조옥사지닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 벤조[1,4]디옥사닐, 디하이드로-푸리닐, 테트라하이드로-푸리닐, 디하이드로-퀴놀리닐, 테트라하이드로-퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 디하이드로-이소퀴놀리닐, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-(1H)-일, 테트라하이드로-이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 디하이드로-퀴나졸리닐, 테트라하이드로-퀴나졸리닐, 디하이드로-퀴녹살리닐, 테트라하이드로-퀴녹살리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살리닐, 1,3-디옥솔라닐, 2,5-디하이드로-1H-피롤릴, 디하이드로-1H-이미다졸릴, 테트라하이드로-2H-피라닐, 헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-(2H)-일, (4aR,7aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-b][1,4]옥사진-(4aH)-일, 3,4-디하이드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사지닐, (cis)-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤릴, 헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-(1H)-일, (3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-(1H)-일, (3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-(1H)-일, 5H-피롤로[3,4-b]피리딘-(7H)-일, 5,7-디하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리디닐, 테트라하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H,7H,7aH)-일, 헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H)-일, (4aR,7aR)-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-(2H)-일, 옥타하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리디닐, 2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸릴, 1,2,3,4-테트라하이드로피라지노[1,2-a]인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-피롤로[1,2-a]인돌릴, (3aR,6aR)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,4R,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,4S,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, (3aR,5r,6aS)-헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-(1H)-일, 1,3-디하이드로-2H-이소인돌릴, 옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aS)-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4R,7aS)-1H-이소인돌-(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-일, (3aR,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4R,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, (3aR,4S,7aS)-옥타하이드로-2H-이소인돌릴, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-에닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3,6-디아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, (1S,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵타닐, (1S,5R,6S)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵타닐, 5-아자스피로[2.4]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 2,5-디아자스피로[3.4]옥타닐, 2,6-디아자스피로[3.4]옥타닐, 2,7-디아자스피로[3.5]노나닐, 2,7-디아자스피로[4.4]노나닐, 2-아자스피로[4.5]데카닐, 2,8-디아자스피로[4.5]데카닐 등이 있다. 헤테로사이클릴 라디칼은 이용가능한 원자가가 허용가능한 경우 탄소 또는 질소 원자 고리 구성원 상에서 선택적으로 치환될 수 있다.

[0198] 본원에서, 용어 "C_{2-8}알케닐-아미노"는 식 -NH-C_{2-8}알케닐의 라디칼을 지칭한다.

[0199] 본원에서, 용어 "(C_{2-8}알케닐)$_2$-아미노"는 식 -N(C_{2-8}알케닐)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0200] 본원에서, 용어 "C_{2-8}알케닐-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-NH-C_{2-8}알케닐의 라디칼을 지칭한다:

[0201] 본원에서, 용어 "(C_{2-8}알케닐)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N(C_{2-8}알케닐)$_2$의 라디칼을 지칭한다:

[0202] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-O-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다:

[0203] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬-아미노"는 식 -O-C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬-O-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0204] 본원에서, 용어 "(C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노"는 식 -N(C_{1-8}알킬-O-C_{1-8}알킬)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0205] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬-O-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0206] 본원에서, 용어 "(C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N(C_{1-8}알킬-O-C_{1-8}알킬)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0207] 본원에서, 용어 "(C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)-아미노"는 식 -N[(C_{1-8}알킬)(-C_{1-8}알킬-O-C_{1-8}알킬)]의 라디칼을 지칭한다.

[0208] 본원에서, 용어 "(C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N[(C_{1-8}알킬)(-C_{1-8}알킬-O-C_{1-8}알킬)]의 라디칼을 지칭한다.

[0209] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알콕시-카르보닐"은 식 -C(O)-O-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0210] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-아미노"는 식 -NH-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0211] 본원에서, 용어 "(C_{1-8}알킬)$_2$-아미노"는 식 -N(C_{1-8}알킬)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0212] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0213] 본원에서, 용어 "(C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N(C_{1-8}알킬)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0214] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬-아미노"는 식 -NH-C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0215] 본원에서, 용어 "(C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬-아미노"는 식 -NH-C_{1-8}알킬-N(C_{1-8}알킬)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0216] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0217] 본원에서, 용어 "(C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬-N(C_{1-8}알킬)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0218] 본원에서, 용어 "(C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노"는 식 -N[(C_{1-8}알킬)(-C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬)]의 라디칼을 지칭한다.

[0219] 본원에서, 용어 "[(C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬]아미노"는 식 -N[(C_{1-8}알킬)(-C_{1-8}알킬-N(C_{1-8}알킬)$_2$)]의 라디칼을 지칭한다.

[0220] 본원에서, 용어 "(C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬,

[0221] 본원에서, 용어 "[(C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬]아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N[(C_{1-8}알킬)(-C_{1-8}알킬-N(C_{1-8}알킬)$_2$)]의 라디칼을 지칭한다.

[0222] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-아미노-카르보닐"은 식 -C(O)-NH-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0223] 본원에서, 용어 "(C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-카르보닐"은 식 -C(O)-N(C_{1-8}알킬)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0224] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-카르보닐"은 식 -C(O)-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0225] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-카르보닐-아미노"는 식 -NH-C(O)-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0226] 본원에서, 용어 "(C_{1-8}알킬-카르보닐,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N[(C_{1-8}알킬)(-C(O)-C_{1-8}알킬)]의 라디칼을 지칭한다.

[0227] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-티오"는 식 -S-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0228] 본원에서, 용어 "C_{2-8}알키닐-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-C_{2-8}알키닐의 라디칼을 지칭한다.

[0229] 본원에서, 용어 "C_{2-8}알키닐-아미노"는 식 -NH-C_{2-8}알키닐의 라디칼을 지칭한다.

[0230] 본원에서, 용어 "(C_{2-8}알키닐)$_2$-아미노"는 식 -N(C_{2-8}알키닐)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0231] 본원에서, 용어 "C_{2-8}알키닐-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-NH-C_{2-8}알키닐의 라디칼을 지칭한다.

[0232] 본원에서, 용어 "(C_{2-8}알키닐)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N(C_{2-8}알키닐)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0233] 본원에서, 용어 "아미노"는 식 -NH_2의 라디칼을 지칭한다.

[0234] 본원에서, 용어 "아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-NH_2의 라디칼을 지칭한다.

[0235] 본원에서, 용어 "아미노-C_{1-8}알킬-아미노"는 식 -NH-C_{1-8}알킬-NH_2의 라디칼을 지칭한다.

[0236] 본원에서, 용어 "(아미노-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노"는 식 -N(C_{1-8}알킬-NH_2)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0237] 본원에서, 용어 "아미노-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬-NH_2의 라디칼을 지칭한다.

[0238] 본원에서, 용어 "(아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노"는 식 -N[(C_{1-8}알킬)(-C_{1-8}알킬-NH_2)]의 라디칼을 지칭한다.

[0239] 본원에서, 용어 "(아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N[(C_{1-8}알킬)(-C_{1-8}알킬-NH_2)]의 라디칼을 지칭한다.

[0240] 본원에서, 용어 "아미노-카르보닐"은 식 -C(O)-NH_2의 라디칼을 지칭한다.

[0241] 본원에서, 용어 "아릴-C_{1-8}알콕시"는 식 -O-C_{1-8}알킬-아릴의 라디칼을 지칭한다.

[0242] 본원에서, 용어 "아릴-C_{1-8}알콕시-카르보닐-아미노"는 식 -NH-C(O)-O-C_{1-8}알킬-아릴의 라디칼을 지칭한다.

[0243] 본원에서, 용어 "아릴-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-아릴의 라디칼을 지칭한다.

[0244] 본원에서, 용어 "아릴-C_{1-8}알킬-아미노"는 식 -NH-C_{1-8}알킬-아릴의 라디칼을 지칭한다.

[0245] 본원에서, 용어 "(아릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노"는 식 -N[(-C_{1-8}알킬-아릴)$_2$]의 라디칼을 지칭한다.

[0246] 본원에서, 용어 "아릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬-아릴의 라디칼을 지칭한다.

[0247] 본원에서, 용어 "(아릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N[(-C_{1-8}알킬-아릴)$_2$]의 라디칼을 지칭한다.

[0248] 본원에서, 용어 "(아릴,C_{1-8}알킬)아미노"는 식 -N[(C_{1-8}알킬)(아릴)]의 라디칼을 지칭한다.

[0249] 본원에서, 용어 "(아릴,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N[(C_{1-8}알킬)(아릴)]의 라디칼을 지칭한다.

[0250] 본원에서, 용어 "(아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노"는 식 -N[(C_{1-8}알킬)(-C_{1-8}알킬-아릴)]의 라디칼을 지칭한다.

[0251] 본원에서, 용어 "(아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N[(C_{1-8}알킬)(-C_{1-8}알킬-아릴)]의 라디칼을 지칭한다.

[0252] 본원에서, 용어 "아릴-아미노"는 식 -NH-아릴의 라디칼을 지칭한다.

[0253] 본원에서, 용어 "(아릴)$_2$-아미노"는 식 -N[(아릴)$_2$]의 라디칼을 지칭한다.

[0254] 본원에서, 용어 "아릴-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-NH-아릴의 라디칼을 지칭한다.

[0255] 본원에서, 용어 "(아릴)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N[(아릴)$_2$]의 라디칼을 지칭한다.

[0256] 본원에서, 용어 "아릴-아미노-카르보닐"은 식 -C(O)-NH-아릴의 라디칼을 지칭한다.

[0257] 본원에서, 용어 "아지도"는 식 -N=N^+=N^-의 라디칼을 지칭한다.

[0258] 본원에서, 용어 "카르복실"은 식 -COOH, -C(O)OH 또는 -CO_2H의 라디칼을 지칭한다.

[0259] 본원에서, 용어 "(카르복실-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-카르보닐-아미노"는 식 -NH-C(O)-N[(C_{1-8}알킬)(-C_{1-8}알킬-CO_2H)]의 라디칼을 지칭한다.

[0260] 본원에서, 용어 "C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알콕시"는 식 -O-C_{1-8}알킬-C_{3-14}사이클로알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0261] 본원에서, 용어 "C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-C_{3-14}사이클로알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0262] 본원에서, 용어 "C_{3-14}사이클로알킬-아미노"는 식 -NH-C_{3-14}사이클로알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0263] 본원에서, 용어 "C_{3-14}사이클로알킬-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-NH-C_{3-14}사이클로알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0264] 본원에서, 용어 "(C_{3-14}사이클로알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N[(C_{3-14}사이클로알킬)$_2$]의 라디칼을 지칭한다.

[0265] 본원에서, 용어 "C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬-C_{3-14}사이클로알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0266] 본원에서, 용어 "(C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N[(-C_{1-8}알킬-C_{3-14}사이클로알킬)$_2$]의 라디칼을 지칭한다.

[0267] 본원에서, 용어 "(C_{3-14}사이클로알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N[(C_{1-8}알킬)(C_{3-14}사이클로알킬)]의 라디칼을 지칭한다.

[0268] 본원에서, 용어 "(C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N[(C_{1-8}알킬)(-C_{1-8}알킬-C_{3-14}사이클로알킬)]의 라디칼을 지칭한다.

[0269] 본원에서, 용어 "C_{3-14}사이클로알킬-옥시"는 식 -O-C_{3-14}사이클로알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0270] 본원에서, 용어 "포르밀"은 식 -C(O)-H의 라디칼을 지칭한다.

[0271] 본원에서, 용어 "포르밀-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-C(O)-H의 라디칼을 지칭하며, 비제한적인 예로, 포르밀메틸 (2-옥소에틸로도 지칭됨), 2-포르밀-에틸 (3-옥소프로필로도 지칭됨), 3-포르밀-프로필 (4-옥소부틸로도 지칭됨), 4-포르밀-부틸 (5-옥소펜틸로도 지칭됨) 등이 있다.

[0272] 본원에서, 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 일반적으로 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도(iodo) 등의 할로겐 원자 라디칼을 지칭한다.

[0273] 본원에서, 용어 "할로-C_{1-8}알콕시"는, C_{1-8}알킬이 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 할로겐 원자로 일부 또는 전부 치환될 수 있는, 식 -O-C_{1-8}알킬-할로의 라디칼을 지칭하며, 비제한적인 예로, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 플루오로에톡시, 디플루오로에톡시 또는 트리플루오로에톡시 등이 있다. 일부 구현예들에서, 디플루오로에톡시는 2,2-디플루오로에톡시, 1,2-디플루오로에톡시 또는 1,1-디플루오로에톡시 등을 포함한다. 일부 구현예들에서, 할로-C_{1-8}알콕시는 할로-C_{1-6}알콕시, 할로-C_{1-4}알콕시 등을 포함한다.

[0274] 본원에서, 용어 "할로-C_{1-8}알킬"은, C_{1-8}알킬이 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 할로겐 원자로 일부 또는 전부 치환될 수 있는, 식 -C_{1-8}알킬-할로의 라디칼을 지칭하며, 비제한적인 예로, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 플루오로이소프로필, 디플루오로이소프로필, 트리플루오로이소프로필, 플루오로-tert-부틸, 디플루오로-tert-부틸, 트리플루오로-tert-부틸 등이 있다. 일부 구현예들에서, 디플루오로에틸로는 2,2-디플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸 또는 1,1-디플루오로에틸 등이 있으며; 디플루오로이소프로필로는 1,3-디플루오로프로판-2-일 등이 있으며; 트리플루오로이소프로필로는 1,1,1-트리플루오로프로판-2-일 등이 있으며; 트리플루오로-tert-부틸로는 1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일 등이 있다. 일부 구현예들에서, 할로-C_{1-8}알킬로는 할로-C_{1-6}알킬, 할로-C_{1-4}알킬 등을 포함한다.

[0275] 본원에서, 용어 "할로-C_{1-8}알킬-아미노"는 식 -NH-C_{1-8}알킬-할로의 라디칼을 지칭한다.

[0276] 본원에서, 용어 "(할로-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노"는 식 -N(C_{1-8}알킬-할로)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0277] 본원에서, 용어 "할로-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -NH-C_{1-8}알킬-할로의 라디칼을 지칭한다.

[0278] 본원에서, 용어 "(할로-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N(C_{1-8}알킬-할로)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0279] 본원에서, 용어 "헤테로아릴-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-헤테로아릴의 라디칼을 지칭한다.

[0280] 본원에서, 용어 "헤테로아릴-아미노"는 식 -NH-헤테로아릴의 라디칼을 지칭한다.

[0281] 본원에서, 용어 "(헤테로아릴)$_2$-아미노"는 식 -N[(헤테로아릴)$_2$]의 라디칼을 지칭한다.

[0282] 본원에서, 용어 "헤테로아릴-C_{1-8}알킬-아미노"는 식 -NH-C_{1-8}알킬-헤테로아릴의 라디칼을 지칭한다.

[0283] 본원에서, 용어 "(헤테로아릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노"는 식 -N[(-C_{1-8}알킬-헤테로아릴)$_2$]의 라디칼을 지칭한다.

[0284] 본원에서, 용어 "헤테로아릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬-헤테로아릴의 라디칼을 지칭한다.

[0285] 본원에서, 용어 "(헤테로아릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N[(-C_{1-8}알킬-헤테로아릴)$_2$]의 라디칼을 지칭한다.

[0286] 본원에서, 용어 "(헤테로아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노"는 식 -N[(C_{1-8}알킬)(-C_{1-8}알킬-헤테로아릴)]의 라디칼을 지칭한다.

[0287] 본원에서, 용어 "(헤테로아릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N[(C_{1-8}알킬)(-C_{1-8}알킬-헤테로아릴)]의 라디칼을 지칭한다.

[0288] 본원에서, 용어 "헤테로사이클릴-C_{1-8}알콕시"는 식 -O-C_{1-8}알킬-헤테로사이클릴의 라디칼을 지칭한다.

[0289] 본원에서, 용어 "헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-헤테로사이클릴의 라디칼을 지칭한다.

[0290] 본원에서, 용어 "헤테로사이클릴-아미노"는 식 -NH-헤테로사이클릴의 라디칼을 지칭한다.

[0291] 본원에서, 용어 "(헤테로사이클릴)$_2$-아미노"는 식 -N[(헤테로사이클릴)$_2$]의 라디칼을 지칭한다.

[0292] 본원에서, 용어 "헤테로사이클릴-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-NH-헤테로사이클릴의 라디칼을 지칭한다.

[0293] 본원에서, 용어 "(헤테로사이클릴)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N[(헤테로사이클릴)$_2$]의 라디칼을 지칭한다.

[0294] 본원에서, 용어 "헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬-헤테로사이클릴의 라디칼을 지칭한다.

[0295] 본원에서, 용어 "(헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N[(-C_{1-8}알킬-헤테로사이클릴)$_2$]의 라디칼을 지칭한다.

[0296] 본원에서, 용어 "(헤테로사이클릴,C_{1-8}알킬)아미노"는 식 -N[(C_{1-8}알킬)(헤테로사이클릴)]의 라디칼을 지칭한다.

[0297] 본원에서, 용어 "(헤테로사이클릴,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N[(C_{1-8}알킬)(헤테로사이클릴)]의 라디칼을 지칭한다.

[0298] 본원에서, 용어 "(헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N[(C_{1-8}알킬)(-C_{1-8}알킬-헤테로사이클릴)]의 라디칼을 지칭한다.

[0299] 본원에서, 용어 "(헤테로사이클릴,C_{3-14}사이클로알킬-C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N[(헤테로사이클릴)(-C_{1-8}알킬-C_{3-14}사이클로알킬)]의 라디칼을 지칭한다.

[0300] 본원에서, 용어 "헤테로사이클릴-카르보닐"은 식 -C(O)-헤테로사이클릴의 라디칼을 지칭한다.

[0301] 본원에서, 용어 "헤테로사이클릴-카르보닐-옥시"는 식 -O-C(O)-헤테로사이클릴의 라디칼을 지칭한다.

[0302] 본원에서, 용어 "헤테로사이클릴-옥시"는 식 -O-헤테로사이클릴의 라디칼을 지칭한다.

[0303] 본원에서, 용어 "헤테로사이클릴-옥시-아미노"는 식 -NH-O-헤테로사이클릴의 라디칼을 지칭한다.

[0304] 본원에서, 용어 "(헤테로사이클릴-옥시)$_2$-아미노"는 식 -N[(-O-헤테로사이클릴)$_2$]의 라디칼을 지칭한다.

[0305] 본원에서, 용어 "(헤테로사이클릴-옥시,C_{1-8}알킬)아미노"는 식 -N[(C_{1-8}알킬)(-O-헤테로사이클릴)]의 라디칼을 지칭한다.

[0306] 본원에서, 용어 "(헤테로사이클릴-옥시-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노"는 식 -N[(C_{1-8}알킬)(-C_{1-8}알킬-O-헤테로사이클릴)]의 라디칼을 지칭한다.

[0307] 본원에서, 용어 "하이드록실-C_{1-8}알콕시"는, C_{1-8}알킬이 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 하이드록시 라디칼로 일부 또는 전부 치환될 수 있는, 식 -O-C_{1-8}알킬-OH의 라디칼을 지칭한다.

[0308] 본원에서, 용어 "하이드록실-C_{1-8}알킬"은, C_{1-8}알킬이 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 하이드록시 라디칼로 일부 또는 전부 치환될 수 있는, 식 -C_{1-8}알킬-OH의 라디칼을 지칭한다.

[0309] 본원에서, 용어 "하이드록실-아미노"는 식 -NH-OH의 라디칼을 지칭한다.

[0310] 본원에서, 용어 "하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노"는, C_{1-8}알킬이 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 하이드록시 라디칼로 일부 또는 전부 치환될 수 있는, 식 -NH-C_{1-8}알킬-OH의 라디칼을 지칭한다.

[0311] 본원에서, 용어 "(하이드록실-C_{1-8}알킬)$_2$-아미노"는, C_{1-8}알킬이 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 하이드록시 라디칼로 일부 또는 전부 치환될 수 있는, 식 -N(C_{1-8}알킬-OH)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0312] 본원에서, 용어 "하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬"은, C_{1-8}알킬이 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 하이드록시 라디칼로 일부 또는 전부 치환될 수 있는, 식 -C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬-OH의 라디칼을 지칭한다.

[0313] 본원에서, 용어 "하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬-아미노"는, C_{1-8}알킬이 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 하이드록시 라디칼로 일부 또는 전부 치환될 수 있는, 식 -NH-C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬-OH의 라디칼을 지칭한다.

[0314] 본원에서, 용어 "(하이드록실-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노"는, C_{1-8}알킬이 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 하이드록시 라디칼로 일부 또는 전부 치환될 수 있는, 식 -N[(C_{1-8}알킬)(C_{1-8}알킬-OH)]의 라디칼을 지칭한다.

[0315] 본원에서, 용어 "(하이드록실-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬"은, C_{1-8}알킬이 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 하이드록시 라디칼로 일부 또는 전부 치환될 수 있는, 식 -C_{1-8}알킬-N[(C_{1-8}알킬)(C_{1-8}알킬-OH)]의 라디칼을 지칭한다.

[0316] 본원에서, 용어 "(하이드록실-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬-아미노"는, C_{1-8}알킬이 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 하이드록시 라디칼로 일부 또는 전부 치환될 수 있는, 식 -NH-C_{1-8}알킬-N[(C_{1-8}알킬)(C_{1-8}알킬-OH)]의 라디칼을 지칭한다.

[0317] 본원에서, 용어 "[(하이드록실-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노"는, C_{1-8}알킬이 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 하이드록시 라디칼로 일부 또는 전부 치환될 수 있는, 식 -N[(C_{1-8}알킬)(-C_{1-8}알킬-N[(C_{1-8}알킬)(C_{1-8}알킬-OH)])]의 라디칼을 지칭한다.

[0318] 본원에서, 용어 "(하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬,C_{1-8}알킬)아미노"는, C_{1-8}알킬이 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 하이드록시 라디칼로 일부 또는 전부 치환될 수 있는, 식-N[(C_{1-8}알킬)(-C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬-OH)]의 라디칼을 지칭한다.

[0319] 본원에서, 용어 "치환기"는 지정된 원자 상의 하나 이상의 수소를 치환하는, 지정된 원자 위치에서 치환되는 코어 분자의 원자 상에서의 위치 변수 (positional variable)를 의미하나, 단, 지정된 원자의 정상적인 원자가를 초과하진 않으며, 치환의 결과로 안정적인 화합물이 형성된다. 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합으로

안정적인 화합물이 형성되는 경우에는 허용가능하다. 당해 기술 분야의 당업자라면, 임의의 탄소 뿐만 아니라, 본원에 기술되거나 나타낸 바와 같이 불충분한 것으로 보이는 원자가를 가지는 헤테로원자는, 기술되거나 확인되는 원자가를 충족시키는 충분한 수의 수소 원자(들)를 가지는 것으로 간주되는 것을 유념하여야 한다.

[0320] 본원에서, 용어 "등"은, 본원에 제시된 화학적 용어들에 대한 정의와 관련하여, 당해 기술 분야의 당업자가 예측할 수 있는 화학 구조들에서의 변형이, 비제한적인 예로, 이성질체 (체인, 분지 또는 위치 구조성 이성질체), 고리 시스템의 수화 (단환식, 이환식 또는 다환식 고리 구조체의 포화 또는 부분 불포화 포함) 및 안정한 화합물을 형성시키는 이용가능한 원자가로 허용가능한 기외 모든 변형을 포함하는 것을 의미한다.

[0321] 본 발명에서, 식 (I)의 화합물에 대한 하나 이상의 치환 변수가 식 (I)의 화합물에 통합된 작용기들을 포괄하는 경우, 언급된 화합물내 임의의 위치에서 나타나는 각각의 작용기들은 독립적으로 선택될 수 있으며, 적절하게는 독립적으로 및/또는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0322] 본원에서, 용어 "독립적으로 선택된다," 또는 "각각 선택된다"는, 식 (I)의 구조에 2회 이상 이루어질 수 있는 치환기 리스트에서 작용기 변수를 지칭하며, 치환 패턴은 각각의 경우에 임의의 다른 경우에서의 패턴과는 독립적이다. 아울러, 본 발명의 화합물에 대한 임의의 식 또는 구조에서의, 일반적인 치환기 변수의 사용은, 일반적인 치환기를 특정 종류에 속하는 치환기 종들로 치환하는 것을 포함하는 것으로 이해되며, 예컨대 아릴은 페닐 또는 나프탈레닐 등으로 치환될 수 있으며, 제조되는 화합물은 본원에 기술된 화합물의 범위에 포함되는 것으로 이해된다.

[0323] 본원에서, 용어 "각각의(each instance of)는, "... 아릴, 아릴-C_{1-8}알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬이되, 각각의 아릴 및 헤테로사이클릴이 하나 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환되는" 등의 표현에서 사용되는 경우, 고리가 제1 또는 제2 치환기이고, 즉, 아릴 및 헤티로사이클릴 고리가 제1(1) 치환기이거나 또는 제1 치환기가 C_{1-8}알킬이고, 아릴 및 헤테로사이클릴 고리가 제2(2) 치환기, 예컨대 아릴-C_{1-8}알킬 또는 헤테로사이클릴-C_{1-8}알킬이던 간에, 각각의 아릴 및 헤테로사이클릴에 치환기를 선택적으로 포함하는 것으로 의도된다.

[0324] 본원에서, 용어 "선택적으로 치환된"은 지정된 치환기 변수, 기, 라디칼 또는 모이어티로의 선택적인 치환을 의미한다.

[0325] 본원에서, 용어 "안정한 화합물" 또는 "안정한 구조"는, 반응 혼합물 및 이의 포뮬레이션으로부터 사용가능한 순도로 유용한 치료 제제를 분리하는데 충분히 견고한 화합물을 의미한다.

[0326] 본원에서 사용되는 화합물 명칭은 ACD Labs의 ACD Labs Index 명칭 소프트웨어를 이용하여 입수하거나, 및/또는 CambridgeSoft의 ChemDraw Ultra의 Autonom 기능을 이용하여 제시할 수 있다. 본원에 언급된 화합물 명칭이 도시된 구조와 모순되는 경우, 도시된 구조가 의도한 화합물을 규정하기 위해 사용되는 명칭을 대신할 것이다.

[0327] 화합물 형태

[0328] 본원에서, 상기에서 정의된 용어 "식 (Ia), (IIa), (IIIa), (Ib), (IIb), (IIIb), (Ic), (IIc) 또는 (IIIc)의 화합물"은, 식 (I)의 화합물의 아속(sub-genus) 또는 이의 형태를 지칭하며, 본원에서 정의된다. 특정 구현예에서, 식 (Ia), (IIa), (IIIa), (Ib), (IIb), (IIIb), (Ic), (IIc) 또는 (IIIc)의 화합물에 대한 구현예들을 반복 기술하기 보다는, 용어 "식 (I)의 화합물 또는 이의 형태"를 이용하여 식 (Ia), (IIa), (IIIa), (Ib), (IIb), (IIIb), (Ic), (IIc) 또는 (IIIc)의 화합물 중 하나 이상 또는 이의 형태를 언급한다. 즉, "식 (I)의 화합물"에 대한 구현예들과 언급은 식 (Ia), (IIa), (IIIa), (Ib), (IIb), (IIIb), (Ic), (IIc) 또는 (IIIc)의 화합물을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0329] 본원에서, 용어 "형태(form)"는 유리 산, 유리 염기, 염, 수화물, 용매화물, 포접 화합물, 동위 이성질체, 라세메이트, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 입체 이성질체, 다형체 또는 호변 이성질체 형태 중에서 선택되는 사용하기 위해 분리된 식 (I)의 화합물을 지칭한다.

[0330] 본원에 기술된 특정 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 이의 유리 산, 유리 염기 또는 염이다.

[0331] 본원에 기술된 특정 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 이의 동위 이성질체이다.

[0332] 본원에 기술된 특정 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 이의 입체이성체, 라세메이트, 거울상이성질체 또는 부분입체 이성질체이다.

[0333] 본원에 기술된 특정 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 호변 이성질체이다.

[0334] 본원에 기술된 특정 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 약제학적으로 허용가능한 형태이다.

[0335] 본원에 기술된 특정 구현예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 사용하기 위해 분리된 것이다.

[0336] 본원에서, 용어 "분리된"은, 본원에 기술되거나 또는 당해 기술 분야의 당업자에게 잘 알려진 분리 또는 정제 공정 또는 공정들 (예, 크로마토그래피, 재결정화 등)에 따라, 합성 공정(예, 반응 혼합물)으로, 천연 소스나 이의 조합으로부터 분리 및/또는 정제한 이후의, 본원에 언급되거나 당업자에게 잘 공지된 표준 분석 기법으로 특정화가 가능한 충분한 순도인, 식 (I)의 화합물의 물리적 상태를 의미한다.

[0337] 본원에서, 용어 "보호된"은 식 (I)의 화합물에서의 작용기가 화합물의 반응시 보호된 부위에서의 부적절한 부반응을 방지하도록 변형된 형태인 것을 지칭한다. 적합한 보호기는 당해 기술 분야의 일반 당업자 뿐만 아니라 예컨대 T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York 등의 표준 문헌을 참조하여 알 수 있을 것이다.

[0338] 또한, 본원에 기술된 화합물의 프로드럭 및 용매화물도 포함된다.

[0339] 본원에서, 용어 "프로드럭"은 생체내에서 변형되어 식 (I)의 활성 화합물 또는 이의 형태로 제조되는 인스턴트 화합물 형태(예, 약물 전구체)를 의미한다. 변형은 예컨대 혈액 및/또는 기타 장기 및 조직에서의 가수분해 및/또는 대사에 의해서와 같이, 다양한 대사(예, 대사성 및/또는 비-대사성 화학적 공정에 의해)에 의해 이루어질 수 있다. 프로드럭의 사용에 대한 논의는 T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987에서 제공된다.

[0340] 일 예로, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 카르복시산 작용기가 포함된 경우, 프로드럭은 산 기의 수소 원자를 알킬 등의 작용기로 치환함으로써 형성되는 에스테르를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 형태에 알코올 작용기가 포함된 경우, 프로드럭은 알코올기의 수소 원자를 알킬 또는 카르보닐옥시 등의 작용기로 치환함으로써 만들 수 있다. 다른 예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 형태에 아민 작용기가 포함된 경우, 프로드럭은 하나 이상의 아민 수소 원자를 알킬 또는 치환된 카르보닐 등의 작용기로 치환시켜 제조할 수 있다.

[0341] 본원에 기술된 하나 이상의 화합물은 비-용매화된(unsolvated) 형태 뿐만 아니라 물, 에탄올 등의 약제학적으로 허용가능한 용매와의 용매화된 형태로 존재할 수 있으며, 본원은 용매화된 형태와 비용매화된 형태 둘다를 포함하는 것으로 의도된다.

[0342] 본원에서, 용어 "용매화물"은 본원에 기술된 화합물과 하나 이상의 용매 분자의 물리적 조합을 의미한다. 이러한 물리적 조합은 수소 결합 등의 다양한 수준의 이온 결합 및 공유 결합을 포함한다. 특정 예에서, 용매화물은, 예컨대 하나 이상의 용매 분자가 결정 고체의 결정 격자내에 병합되었을 때, 수득가능할 것이다. 본원에서, "용매화물"은 액상 및 분리가능한 용매화물 둘다를 포괄한다. 적합한 용매의 예로는 에타놀레이트, 메타놀레이트 등이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0343] 본원에 기술된 하나 이상의 화합물은 선택적으로 용매화물로 변환될 수 있다. 용매화물의 제조는 일반적으로 공지되어 있다. 에틸 아세테이트 중에서, 그리고 물로부터 항진균성 플루코나졸의 용매화물을 제조 방법은 개시되어 있다 (M. Caira *et al*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004)). 용매화물, 반용매화물, 수화물 등의 유사 조제물도 개시되어 있다 (E. C. van Tonder *et al*, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), article 12 (2004); A. L. Bingham *et al*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001)). 전형적이며 비제한적인 공정으로는, 주위 온도 보다 고온에서 바람직한 용매 (유기 또는 물 또는 이의 혼합물)의 바람직한 양에 화합물을 용해시키는 단계, 및 이 용액을 결정 생성에 충분한 속도로 냉각시키고 이를 표준 방법으로 분리하는 단계를 포함한다. 예컨대, 적외선 스펙트로스코피 등의 분석 기법으로, 용매화물 (또는 수화물)로서 결정내 용매(또는 물)의 존재가 확인된다.

[0344] 본원에서, 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 용매화물이다.

[0345] 식 (I)의 화합물은 염을 형성할 수 있으며, 이는 본원의 범위에 포함되는 것으로 의도된다. 본원에서 식 (I)의 화합물에 대한 내용은, 다르게 언급되지 않은 한, 이의 염에 대한 내용도 포괄하는 것으로 이해된다. 용어 "염(들)"은, 본원에 언급된 바와 같이, 무기산 및/또는 유기산과 형성된 산성 염 뿐만 아니라 무기 염기 및/또는 유기 염기와 형성된 염기성 염을 나타낸다. 또한, 식 (I)의 화합물에, 비제한적인 예로, 피리딘 또는 이미다졸

등의 염기성 모이어티, 및 비제한적인 예로 카르복시산 등의 산성 모이어티 둘다가 포함된 경우, 양쪽성 이온(이너 염(inner salt))"이 형성될 수 있으며, 본원의 용어 "염(들)"에 포함된다.

[0346] 다른 염도 사용가능하지만, 본원에서, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염(들)"은 생물학적 활성을 가지며 포유류에게 사용하기에 안전하며 효과적인, 본원에 기술된 화합물들의 염들 (즉, 무독성의, 생리학적으로 허용가능한)을 의미한다. 식 (I)의 화합물의 염은, 예컨대, 식 (I)의 화합물을 일정량, 예컨대 당량의 산 또는 염기와, 염을 석출시키는 매질 또는 수성 매질 등의 매질 중에서 반응시킨 다음, 동결건조시켜, 제조할 수 있다.

[0347] 약제학적으로 허용가능한 염은 본원에 기술된 화합물에 존재하는 산성 기와 염기성 기의 하나 이상의 염들을 포함한다. 산 부가 염의 예로는, 비제한적인 예로, 아세테이트, 산 포스페이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이설페이트, 바이타르트레이트, 보레이트, 부티레이트, 클로라이드, 사이트레이트, 캄포레이트, 장뇌설포네이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 젠티시네이트 (gentisinate), 글루코네이트, 글루카로네이트, 글루타메이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 디하이드로클로라이드, 하이드로아이오다이드, 이소니코티네이트, 락테이트, 말리에이트, 메탄설포네이트, 나프탈렌설포네이트, 나이트레이트, 옥살레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 포스페이트, 프로피오네이트, 사카레이트 (saccharate), 살리실레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔설포네이트 (토실레이트라고도 함), 트리플루오로아세테이트 염 등을 포함한다. 산 부가 염에 대한 일부 예들로 클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 디하이드로클로라이드, 아세테이트 또는 트리플루오로아세트산 염들을 포함한다.

[0348] 추가적으로, 일반적으로 염기성의 약학적 화합물로부터 약제학적으로 이용가능한 염을 형성하는데 적합한 것으로 간주되는 산은, 예컨대, P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33, 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; and in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website)에 기술되어 있다. 이들 문헌들은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0349] 적합한 염기성 염으로는, 비제한적인 예로, 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 포타슘, 소듐, 아연 및 디에탄올아민 염들을 포함한다. 또한, 본원에 기술된 특정 화합물들은, 비제한적인 예로, 디사이클로헥실아민, t-부틸 아민 등의 유기 염기 (예, 유기 아민)와, 및 비제한적인 예로, 아르기닌, 라이신 등의 다양한 아미노산과, 약제학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 염기성의 질소-함유 기들은 저급 알킬 할라이드 (예, 메틸, 에틸 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 디알킬 설페이트 (예, 디메틸, 디에틸 및 디부틸 설페이트), 장쇄 할라이드 (예, 데실, 라우릴, 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 아랄킬 할라이드 (예, 벤질 및 펜에틸 브로마이드) 등의 물질로 4급화될 수 있다.

[0350] 이러한 산 염 및 염기 염 모두 본원에 기술된 약제학적으로 허용가능한 염의 범위에 포함되는 것으로 의도된다. 아울러, 이러한 모든 산 염 및 염기 염은 본원에서 해당되는 화합물의 유리 형태와 등가로 간주된다.

[0351] 식 (I)의 화합물에 대한 약제학적으로 허용가능한 프로드럭 또는 이의 형태는 다음과 같은 기 하나 이상으로 치환된 화합물들을 포함한다: 적절한 경우, 카르복실산 에스테르, 설포네이트 에스테르, 아미노산 에스테르, 포스포네이트 에스테르 및 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 에스테르, 또는 알킬 치환기. 본원에 기술된 바와 같이, 당해 기술 분야의 당업자라면, 이러한 치환기 하나 이상이 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 프로드럭으로서 제공하기 위해 사용될 수 있음을 인지한다.

[0352] 식 (I)의 화합물, 및 이의 형태는, 호변 이성질체 형태 (예, 아미드 또는 이미노 에테르로서)로도 존재할 수 있다. 이러한 호변이성질체 형태들 모두 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 범위 안에 포함되는 것으로 의도된다.

[0353] 식 (I)의 화합물은, 비대칭 또는 키랄 센터를 포함할 수 있으며, 따라서 다양한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본원은 식 (I)의 화합물의 모든 입체이성질체 형태들 뿐만 아니라 이의 혼합물, 예컨대 라세믹 혼합물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0354] 본원에 기술된 화합물은 하나 이상의 키랄 센터를 포함할 수 있으며, 이로써 라세믹 혼합물 (*R/S*) 또는 실질적으로 순수한 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 또한, 화합물은 (하나의 키랄 센터가 존재하는 경우) 실질적으로 순수한 (*R*) 또는 (*S*) 거울상 이성질체로서 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 (*S*) 이성질체이며, 이는 오직 (*S*) 이성질체만을 실질적으로 포함하는 거울상 이성질체 측면에

서 순수한 조성물로서 존재할 수 있다. 다른 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 (*R*) 이성질체이고, 이는 (*R*) 이성질체만을 실질적으로 포함하는 거울상 이성질체 측면에서 순수한 조성물로서 존재할 수 있다. 당해 기술 분야의 당업자가 인지하는 바와 같이, 하나 이상의 키랄 센터가 존재한다면, 본원에 기술된 화합물은 IUPAC 명명 권고안에 의해 피정되는 바와 같이, (*R,R*), (*R,S*), (*S,R*) 또는 (*S,S*) 이성질체로도 존재할 수 있다.

[0355] 본원에서, 용어 "실질적으로 순수한"은, 실질적으로 90% 이상, 92% 이상, 95% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 수준의 단일 이성질체로 구성된 화합물을 지칭한다.

[0356] 본원의 일 측면에서, 식 (I)의 화합물은 90% 이상, 92% 이상, 95% 이상, 98% 이상, 99% 이상 또는 100%의 함량으로 존재하는 실질적으로 순수한 (*S*) 거울상 이성질체이다.

[0357] 본원의 일 측면에서, 식 (I)의 화합물은 90% 이상, 92% 이상, 95% 이상, 98% 이상, 99% 이상 또는 100%의 함량으로 존재하는 실질적으로 순수한 (*R*) 거울상 이성질체이다.

[0358] 본원에서, "라세메이트"는 "거울상 이성질체 측면에서 순수"하지 않은 이성질체 형태들의 임의의 혼합물이며, 그 예로는 약 50/50, 약 60/40, 약 70/30, 또는 약 80/20 비율의 혼합물이 있으나, 이로 제한되는 것은 아니다.

[0359] 또한, 본원은, 모든 기하 이성질체 및 위치 이성질체를 포괄한다. 예를 들어, 식 (I)의 화합물에 이중 결합 또는 융합된 고리가 포함되어 있다면, 시스- 및 트랜스-형태들 둘다, 그리고 이의 혼합은 본 발명의 범위에 포함된다. 부분입체 이성질체 혼합물은, 예컨대 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화 (fractional crystallization)에 의해서와 같이, 당해 기술 분야의 당업자에게 잘 알려져 있는 방법들을 통해, 이의 물리 화학적 차이를 기반으로, 이의 개별 부분입체 이성질체들로 분리시킬 수 있다. 거울상 이성질체들은 키랄 HPLC 컬럼을 사용하거나 또는 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 그외 크로마토그래피 방법을 이용하여 분리할 수 있다. 거울상 이성질체, 역시, 적절한 광학 활성 화합물 (예, 키랄 보조체, 예컨대 키랄 알코올 또는 Mosher의 산 클로라이드)과의 반응에 의해 거울상 이성질체 혼합물을 부분입체 이성질체 혼합물로 변환시키고, 이 부분입체 이성질체를 분리시키고, 개별 부분입체 이성질체를 대응되는 순수한 거울상 이성질체들로 변환 (예, 가수분해)시킴으로써, 분리할 수 있다. 또한, 식 (I)의 화합물들 중 일부는 회전장애 이성질체 (atropisomer) (예, 치환된 바이아릴)일 수 있으며, 본 발명의 일부로서 간주된다.

[0360] 또한, 식 (I)의 화합물은 여러가지 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 이러한 형태들 모두 본 발명의 범위에 포함될 수 있다. 또한, 예를 들어, 화합물의 모든 케토-에놀 및 이민-엔아민(enamine) 형태들도 본 발명의 범위에 포함된다.

[0361] 본 발명에 따른 화합물의 모든 입체이성질체 (예, 기하 이성질체, 광학 이성질체 등) (화합물의 염, 용매화물, 에스테르 및 프로드럭, 뿐만 아니라, 프로드럭의 염, 용매화물 및 에스테르의 입체 이성질체), 예컨대 거울상 이성질체 형태 (비대칭성 탄소의 존재 하에서도 존재할 수 있음), 로타머 형태, 회전장애 이성질체 및 부분입체 이성질체 형태 등의, 다양한 치환기 상의 비대칭성 탄소로 인해 존재할 수 있는 것들도, 위치 이성질체 (예, 4-피리딜 및 3-피리딜)와 같이, 본 발명의 범위에 포함된다. 예컨대, 식 (I)의 화합물에 이중 결합이나 융합된 고리가 포함된 경우, 시스- 및 트랜스-형태 둘다, 그리고 이의 혼합물은 본원에 포함된다. 또한, 예를 들어, 화합물의 모든 케토-에놀 및 이민-에나민 형태들도 본원에 포함된다. 본원에 기술된 화합물들에 대한 개별 입체이성질체들은, 전술한 바와 같이, 예컨대 다른 이성질체가 실질적으로 없을 수 있거나, 또는 라세믹 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0362] 용어 "염", "용매화물", "에스테르", "프로드럭" 등의 사용은, 본 화합물의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 로타머, 호변 이성질체, 위치 이성질체, 라세메이트, 동위 이성질체 또는 프로드럭에 동일하게 적용되는 것으로 의도된다.

[0363] 용어 "동위 이성질체"는, 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견되는 원자 질량 및 질량수와는 다른 원자 질량 또는 질량수를 가진 원자로 치환된 점을 제외하고는, 본원에 언급된 것과 동일한 본원에 기술된 동위원소 측면에서 농화된 화합물을 지칭한다. 본 발명의 화합물에 혼입시킬 수 있는 동위원소의 예로는, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 H^{2}, H^{3}, C^{13}, C^{14}, N^{15}, O^{18}, O^{17}, P^{31}, P^{32}, S^{35}, F^{18}, Cl^{35} 및 Cl^{36}이 있으며, 이들 각각은 또한 본 발명의 범위에 포함된다.

[0364] 본원에 기술된 특정한 동위원소가 농화된 화합물 (예, H^{3} 및 C^{14}로 표지된 화합물)은 화합물 및/또는 기질의 조직 분포 분석에 유용하다. 3중 수소화된 (즉, H^{3}) 및 탄소-14 (즉, C^{14}) 동위원소가 특히 제조 및 검출 용이성

측면에서 바람직하다. 아울러, 중수소 (즉, H^2) 등의 보다 무거운 동위원소로 치환하면, 대사 안정성 (예, 생체내 반감기 증가 또는 필요 용량 감소)을 높이는 특별한 치료학적 이점을 부여할 수 있으며, 그래서 일부 경우들에서는 바람직할 수 있다.

[0365] 식 (I)의 화합물에 대한 다형태 결정 (polymorphic crystalline) 및 비정질 형태들, 그리고 식 (I)의 염, 용매화물, 수화물, 에스테르 및 프로드럭은, 추가적으로 본원에 포함되는 것으로 의도된다.

[0366] 화합물의 용도

[0367] 본 발명은 아울러 식 (I)의 화합물의 용도와, 박테리아 감염을 치료 또는 완화하거나, 또는 다약제 내성 (MDR)의 박테리아 감염을 치료 또는 완화하는 방법에 관한 것이다.

[0368] 또한, 본 발명은 야생형 박테리아와 MDR 박테리아에 대해 활성을 나타내는 식 (I)의 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 아울러 퀴놀론 내성의 그람-음성 균주 (MDR 균주 포함)에 대한 활성 뿐만 아니라 MDR 내성의 그람-양성 병원체 (MRSA 균주 포함)에 대해 활성을 가지는, 식 (I)의 화합물의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 인간 토포이소머라제 II 효소 저해에 비해 박테리아 토포이소머라제 IV와 DNA 자이라제 효소 저해에 대해 선택성을 가지는, 식 (I)의 화합물의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상가적 또는 상승적인 활성을 제공하기 위해 공지 항균제와 조합되어, 그람-음성 (특히 MDR 균주) 및 그람-양성 감염증을 치료하기 위한 조합 산물을 개발할 수 있게 하는, 식 (I)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0369] 본 발명의 화합물은 임상적으로 검증된 박테리아 타겟인 DNA 자이라제와 토포이소머라제 IV를 저해하며, 따라서, 그람-음성 및 그람-양성의 병원체들에 기인한 감염증을 치료하는데 사용될 수 있다. 본 화합물은, MDR 그람-음성 및 MDR 그람-양성의 병원체들을 비롯하여, 공지된 거의 대부분의 치료제에 대해 내성을 나타내는, 광범위한 박테리아에 대해 시험관내 항균 활성을 가지며, 동일한 효소를 표적으로 하는 현행 항균제에 비해 박테리아 감염증 치료를 성공적으로 구현한다. 또한, 본 화합물은 생체내에서 유효하며, 세포 독성이 미미하다. 본 화합물은, 단일요법으로 사용하는 것 외에도, 하나 이상의 플루오로퀴놀론계 항균제와 상가적 및 상승적 활성을 가지는 것으로 입증되어, 현행 표준 관리와의 조합 요법으로도 적용가능하다. 본 화합물의 확인된 상가적 및 상승적 활성은 DNA 자이라제 및 토포이소머라제 IV 타겟과 더불어 메카니즘에 따른 대안적인 결합을 의미한다.

[0370] 이에, 본 발명은, 식 (I)의 화합물 박테리아 감염을 치료 또는 완화하기 위한, 다약제 내성의 박테리아 감염을 치료 또는 완화하기 위한, 식 (I)의 화합물의 이용 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따라, 박테리아 감염을 선택적으로 치료 또는 완화하는 화합물들이 동정되었으며, 박테리아 감염 또는 증상 또는 이와 관련된 증상을 치료 또는 완화하기 위한 이들 화합물의 이용 방법을 제공한다.

[0371] 본 발명의 일 구현예는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 개체에게 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 필요한 개체에서 박테리아 감염을 치료 또는 완화하는 방법에 관한 것이다.

[0372] 본 발명의 일 구현예는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 개체에게 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 필요한 개체에서 그람-음성 또는 그람-양성 타입의 박테리아로 인한 박테리아 감염을 치료 또는 완화하는 방법에 관한 것이다.

[0373] 본 발명의 일 구현예는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 개체에게 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 필요한 개체에서 내성의 그람-음성 또는 그람-양성 타입의 박테리아로 인한 박테리아 감염을 치료 또는 완화하는 방법에 관한 것이다.

[0374] 본 발명의 일 구현예는 화합물을 개체에게 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 필요한 개체에서 박테리아 감염을 치료 또는 완화하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것이다.

[0375] 본 발명의 일 구현예는 화합물을 개체에게 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 필요한 개체에서 그람-음성 또는 그람-양성 타입의 박테리아로 인한 박테리아 감염을 치료 또는 완화하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것이다.

[0376] 본 발명의 일 구현예는 화합물을 개체에게 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 필요한 개체에서 내성의 그람-음성 또는 그람-양성 타입의 박테리아로 인한 박테리아 감염을 치료 또는 완화하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것이다.

[0377] 본 발명의 일 구현예는 유효량의 약제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요한 개체에서 박테리아 감염을

치료 또는 완화하기 위한 약제의 제조에 있어, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것이다.

[0378] 본 발명의 일 구현예는 유효량의 약제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요한 개체에서 그람-음성 또는 그람-양성 타입의 박테리아로 인한 박테리아 감염을 치료 또는 완화하기 위한 약제의 제조에 있어, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것이다.

[0379] 본 발명의 일 구현예는 유효량의 약제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요한 개체에서 내성의 그람-음성 또는 그람-양성 타입의 박테리아로 인한 박테리아 감염을 치료 또는 완화하기 위한 약제의 제조에 있어, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것이다.

[0380] 본 발명의 일 구현예는 식 (I)의 화합물의 또는 이의 형태와, 필요한 개체에서 박테리아 감염을 치료 또는 완화하기 위한 상기 화합물의 투여 설명서를 포함하는, 약학 키트 조제물의 제조에 있어, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것이다.

[0381] 본 발명의 다른 구현예는 인간 토포이소머라제 II에 비해 DNA 자이라제와 토포이소머라제 IV를 선택적으로 저해함으로써, 박테리아 감염을 치료 또는 완화하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것이다.

[0382] 본 발명의 일 구현예는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 개체에게 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 필요한 개체에서 박테리아 감염 또는 장애 또는 이와 관련된 증상을 치료 또는 완화하는 방법에 관한 것이다.

[0383] 본 발명의 일 구현예는 개체에게 유효량의 약제를 투여하는 단계를 포함하는, 필요한 개체에서 박테리아 감염 또는 장애 또는 이와 관련된 증상을 치료 또는 완화하기 위한 약제의 제조에 있어, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것이다.

[0384] 본 발명의 일 구현예는 식 (I)의 화합물의 또는 이의 형태와, 필요한 개체에서 박테리아 감염 또는 장애 또는 이와 관련된 증상을 치료 또는 완화하기 위한 상기 화합물의 투여 설명서를 포함하는, 약학 키트 조제물의 제조에 있어, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것이다.

[0385] 일 측면에서, 이러한 구현예들 각각에서, 개체는 치료받은 적이 없는 개체 (treatment naive)이다. 다른 측면에서, 이러한 구현예들 각각에서, 개체는 치료받은 적이 없는 개체가 아니다.

[0386] 본원에서, 용어 "치료하는"은, (i) 아직 질환, 장애 및/또는 증상을 앓는 것으로 진단되진 않았지만, 질환, 장애 및/또는 증상의 소인이 있을 수 있는, 개체에서의 질환, 장애 또는 증상의 예방; (ii) 질환, 장애 또는 증상의 저해, 즉 이의 발병 억제; 및/또는 (iii) 질환, 장애 또는 증상의 경감, 즉 질환, 장애 및/또는 증상의 퇴행 유발을 의미한다.

[0387] 본원에서, 용어 "개체"는 감각과 자발적인 운동력을 가지고 있으며, 산소 및 유기 음식물을 필요로 하는, 동물 또는 살아있는 모든 유기체를 지칭한다. 비제한적인 예로는 인간, 말, 돼지, 소, 뮤라인, 개 및 고양이 종에 속하는 구성원을 포함한다. 일부 구현예들에서, 개체는 포유류 또는 온혈 척추 동물이다. 다른 구현예에서, 개체는 인간이다. 본원에서, 용어 "환자"는 "개체" 및 "인간"과 상호 호환적으로 사용될 수 있다.

[0388] 본원의 다른 측면은 그람-음성 또는 그람-양성 타입인 박테리아에 기인한 박테리아 감염을 치료 또는 완화하는 방법에 관한 것이다.

[0389] 본원의 다른 측면은 그람-음성 또는 그람-양성의 내성 타입인 박테리아에 기인한 박테리아 감염을 치료 또는 완화하는 방법에 관한 것이다.

[0390] 본원의 다른 측면은, 특히, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 유효량으로 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 현재 이용가능한 항균제에 대해 내성인 야생형 박테리아로 인한 박테리아 감염을 필요한 개체에서 치료 또는 완화하는 방법에 관한 것이다.

[0391] 본원의 범위에 포함되는 것으로 의도되는 박테리아 감염의 예로는, 비제한적으로, 액시도박테리아 (Acidobacteria); 액티노박테리아 (Actinobacteria); 아퀴피케 (Aquificae); 박테로이데테스 (Bacteroidetes); 칼디세리카 (Caldiserica); 클라미디에 (Chlamydiae); 클로로비 (Chlorobi); 클로로플렉시 (Chloroflexi); 크리시오게네테스 (Chrysiogenetes); 시아노박테리아 (Cyanobacteria); 데페리박테레스 (Deferribacteres); 데이노코커스-써무스 (Deinococcus-Thermus); 딕티오글로미 (Dictyoglomi); 엘루시마이크로비아 (Elusimicrobia); 파이브로박테레스 (Fibrobacteres); 퍼미쿠테스 (Firmicutes); 푸조박테리아 (Fusobacteria); 게마티모나데테스 (Gemmatimonadetes); 렌티스페레 (Lentisphaerae); 니트로스피라 (Nitrospira); 플란크토마이세테스 (Planctomycetes); 프로테오박테리아 (Proteobacteria); 스피로헤테스 (Spirochaetes); 시너지스테테스

(Synergistetes); 테너리쿠테스 (Tenericutes); 퍼미쿠테스; 서모데설포박테리아 (Thermodesulfobacteria); 서모마이크로비아 (Thermomicrobia); 서모토게 (Thermotogae); 또는 베루코마이크로비아 (Verrucomicrobia) 등의, 문에 속하는 박테리아로 인해 기인한 박테리아 감염을 포함한다. 문 리스트는 *List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature (LPSN)* (see, http://www.bacterio.cict.fr/index.html)로부터 입수한다.

[0392] 본원의 다른 측면은 그람-음성 또는 그람-양성 타입의 문에 속하는 박테리아에 의한 박테리아 감염을 치료 또는 완화하는 방법에 관한 것이다.

[0393] 본원의 다른 측면은 약물에 내성인 그람-음성 또는 그람-양성 타입의 문에 속하는 박테리아에 의한 박테리아 감염을 치료 또는 완화하는 방법에 관한 것이다.

[0394] 본 발명의 다른 측면은 다약제 내성인 그람-음성 또는 그람-양성 타입의 문에 속하는 박테리아에 의한 박테리아 감염을 치료 또는 완화하는 방법에 관한 것이다.

[0395] 본원의 범위에 포함되는 것으로 의도되는 이러한 박테리아 감염의 예로는, 프로테오박테리아, 스피로헤테스, 박테리오데테스, 클라미디에, 퍼미쿠테스 또는 액티노박테리아로부터 선택되는 문의 박테리아에 기인한 박테리아 감염을 포함한다.

[0396] 구체적인 예로, 박테리아 감염은 아시네토박터 바우마니 (*Acinetobacter baumannii*), 바실러스 안트라시스 (*Bacillus anthracis*), 바실러스 섭틸리스 (*Bacillus subtilis*), 엔테로박터 spp. (*Enterobacter* spp), 엔테로코커스 패칼리스 (*Enterococcus faecalis*), 엔테로코커스 패칼리스 (*Enterococcus faecalis*), 엔테로코커스 패슘 (*Enterococcus faecium*), 에스케리키아 콜라이 (*Escherichia coli*), 프란시셀라 툴라렌시스 (*Francisella tularensis*), 헤모필러스 인플루엔자 (*Haemophilus influenzae*), 클렙시엘라 뉴모니아 (*Klebsiella pneumoniae*), 모락셀라 카타르할리스 (*Moraxella catarrhalis*), 미코박테리움 투베르쿨로시스 (*Mycobacterium tuberculosis*), 나이세리아 spp. (*Neisseria* spp.), 슈도모나스 에어루지노사 (*Pseudomonas aeruginosa*), 쉬겔라 spp. (*Shigella* spp.), 스타필로코커스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*), 스트렙토코커스 피오게네스 (*Streptococcus pyogenes*), 스트렙토코커스 뉴모니아 (*Streptococcus pneumoniae*) 및 예르시니아 페스티스 (*Yersinia pestis*)로부터 선택되는 박테리아 종에 의해 기인한 감염을 포함한다.

[0397] 다른 구체적인 예로, 박테리아는 아시네토박터 바우마니 BAA747, 아시네토박터 바우마니 MMX2240 (MDR), 바실러스 안트라시스 (야생형), 바실러스 안트라시스 T105-R (Cipro^{R}), 바실러스 섭틸리스 23857, 엔테로코커스 패칼리스 29212, 엔테로코커스 패칼리스 44841 (quin^{R}), 엔테로코커스 패슘 49624, 에스케리키아 콜라이 BAS849, 에스케리키아 콜라이 25922, 에스케리키아 콜라이 LZ3111, 에스케리키아 콜라이 LZ3110, 에스케리키아 콜라이 ELZ4251 (MDR), 에스케리키아 콜라이 NDM-1, 프란시셀라 툴라렌시스 (야생형), 헤모필러스 인플루엔자 49247, 클렙시엘라 뉴모니아 35657, 클렙시엘라 뉴모니아 MMX1232 (MDR), 모락셀라 카타르할리스 25238, 슈도모나스 에어루지노사 27853, 스타필로코커스 아우레우스 29213, 스타필로코커스 아우레우스 43300 (MDR), 스타필로코커스 아우레우스 700789 (MDR), 스트렙토코커스 뉴모니아 49150 또는 예르시니아 페스티스 (야생형)로부터 선택된다.

[0398] 본원의 다른 측면은 그람-음성 또는 그람-양성 박테리아에 의한 박테리아 감염을 치료 또는 완화하는 방법에 관한 것이다.

[0399] 본원의 다른 측면은 그람-음성 또는 그람-양성의 내성 박테리아에 의한 박테리아 감염을 치료 또는 완화하는 방법에 관한 것이다.

[0400] 본원의 다른 측면은 약제 내성의 그람-음성 또는 그람-양성 박테리아에 의한 박테리아 감염을 치료 또는 완화하는 방법에 관한 것이다.

[0401] 본원의 다른 측면은 다약제 내성의 그람-음성 또는 그람-양성 박테리아에 의한 박테리아 감염을 치료 또는 완화하는 방법에 관한 것이다.

[0402] 본원에서, 용어 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은, 상기에서 언급된 질병을 저해하여, 따라서 이를 필요로 하는 개체에서 바람직한 치료학적, 완화적, 저해 또는 예방적 효과를 발생시키는데, 유효한, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제의 양을 의미한다.

[0403] 일반적으로, 유효량은, 약 40 - 200 kg 체중 (이 범위 보다 높거나 낮은 환자 또는 개체, 특히 40 kg 이하의 어린이의 경우에는, 투여량이 조정될 수 있음)의 환자 또는 개체에 대해, 1회로, 분할하여, 또는 연속 투여로,

0.001 mg/Kg/day 내지 약 500 mg/Kg/day, 또는 약 0.01 mg/Kg/day 내지 약 500 mg/Kg/day, 또는 약 0.1 mg 내지 약 500 mg/Kg/day, 또는 약 1.0 mg/day 내지 약 500 mg/Kg/day 범위일 것이다. 전형적인 성인 개체는 평균 체중이 약 40 내지 약 100 Kg일 것으로 예상된다.

[0404] 또한, 유효한 타겟 혈장 농도에 도달하기 위해 투여되는 투여량은 개체나 환자의 체중을 기준으로 투여할 수 있다. 체중에 기초하여 투여되는 투여량은 약 0.01 mg/kg/day 내지 약 50 mg/kg/day, 또는 약 0.015 mg/kg/day 내지 약 20 mg/kg/day, 또는 약 0.02 mg/kg/day 내지 약 10 mg/kg/day, 또는 약 0.025 mg/kg/day 내지 약 10 mg/kg/day, 또는 약 0.03 mg/kg/day 내지 약 10 mg/kg/day일 수 있으며, 이 투여량은 개체의 체중에 따라 매일 1회(약 24시간에 1회), 2회(약 12시간에 1회) 또는 3회(약 8시간에 1회)로 경구 투여된다.

[0405] 다른 구현예에서, 개체 또는 환자의 체중을 기초로 1일 투여량이 조정되는 경우, 본원에 기술된 화합물은 약 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.06, 0.075, 0.08, 0.09. 0.10, 0.20, 0.25, 0.30, 0.50, 0.60, 0.75, 0.80, 0.90, 1.0, 1.10, 1.20, 1.25, 1.50, 1.75, 2.0, 5.0, 10, 20 또는 50 mg/kg/day로 전달되도록 제형화될 수 있다. 개체 또는 환자의 체중을 토대로 조정되는 1일 투여량은 1회 투여, 분할 투여 또는 연속 투여로서 투여될 수 있다. 화합물의 투여량이 1일 당 2회 이상으로 투여되는 구현예에서, 이는 1일 당 2, 3 또는 그 이상의 횟수로 투여될 수 있다.

[0406] 본 발명의 범위내에서, 약제의 제조에, 약학 키트의 제조에, 또는 필요로 하는 개체에서 박테리아 감염 또는 장애 또는 이와 관련된 증상을 치료 또는 완화하는 방법에 사용하기 위한, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 "유효량"은, 매일 1회로 투여되는 약 1.0 mg 내지 약 3500 mg; 매일 1회로 투여되는 10.0 mg 내지 약 600 mg; 매일 2회로 투여되는 0.5 mg 내지 약 2000 mg; 또는 매일 2회로 투여되는 약 5.0 mg 내지 약 300 mg의 범위의 양을 포함하는 것으로 의도된다.

[0407] 예컨대, 유효량은 박테리아 감염 치료에 필요한 양, 또는 개체 또는 특히 인간에서, 박테리아 복제를 저해하는데 필요한 양일 수 있다. 일부 경우에, 바람직한 효과는 박테리아 DNA의 존재를 분석함으로써 확인할 수 있다. 개체에 대한 유효량은 개체의 체중, 신장 및 건강 등의 다양한 인자에 따라 결정될 것이다. 해당 환자에 대한 유효량은 임상의의 역량과 판단 내에서 일반적인 실험을 통해 결정될 수 있다.

[0408] 임의의 화합물에 대한, 유효량은 마우스, 침팬지, 마모셋 (marmoset) 또는 타마린 (tamarin) 동물 모델과 같은 적절한 동물 모델이나 세포 배양 분석으로 우선 추측할 수 있다. 또한, 적절한 동물 모델을 사용하여, 적절한 농도 범위와 투여 경로를 결정할 수 있다. 그런 다음, 이러한 정보를 이용하여 인간에서의 유용한 용량과 투여 경로를 결정할 수 있다. 치료 효능과 독성은 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준적인 약제학적 방법에 의해, 예컨대 ED_{50} (집단의 50%에서 치료학적으로 유효한 용량) 및 LD_{50} (집단의 50%에 치사성을 나타내는 용량)을 측정할 수 있다. 치료 효능과 독성 효능 간의 용량 비율은 치료 인덱스이며, 비율, LD_{50}/ED_{50}로 표시될 수 있다. 일부 구현예들에서, 유효량은 높은 치료 인덱스를 달성하는 수준이다. 추가적인 구현예에서, 투여량은 독성이 매우 낮거나 없는 ED_{50}를 포함하는 순화 농도 범위내이다. 투여량은 사용되는 투약 형태, 환자의 민감성 및 투여 경로에 따라서 상기한 범위 내에서 달라질 수 있다.

[0409] 보다 구체적으로, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 대해 관찰된 농도-생물학적 효과 관계에서, 최저(trough) 타겟 혈장 농도는 약 0.001 ㎍/mL 내지 약 50 ㎍/mL, 약 0.01 ㎍/mL 내지 약 20 ㎍/mL, 약 0.05 ㎍/mL 내지 약 10 ㎍/mL, 또는 약 0.1 ㎍/mL 내지 약 5 ㎍/mL의 범위이다. 이러한 혈장 농도를 달성하기 위해, 본원에 기술된 화합물은, 체중 약 40 - 약 100 kg의 환자에 대해, 1회 투여, 분할 투여 또는 연속 투여로, 투여 경로에 따라, 0.1 ㎍ - 100,000 mg에서 변경되는 투여량으로 투여할 수 있다 (상기 체중 범위 보다 높거나 낮은 환자, 특히 40 kg 미만의 어린이의 경우에는 투여량을 조절할 수 있음).

[0410] 실제 투여량은 개체와 관련된 인자를 고려하여 전문가에 의해 결정될 것이다. 투여량과 투여를 조절하여, 활성 물질(들)을 충분한 수준으로 제공하거나 바람직한 효과를 유지할 수 있다. 고려될 수 있는 인자로는 질병 상태의 중증도, 개체의 전반적인 건강 상태, 개체의 인종, 연령, 체중 및 성별, 식이, 투여 시간 및 간격, 약물 조합(들), 반응 민감성, 그외 항균 치료 경험 및 치료에 대한 허용성 (tolerance)/반응성이 있다. 장시간 작용하는 약학 조성물은 특정 제형의 반감기와 소거율에 따라 2, 3 또는 4일마다, 매주 1회 또는 2주마다 1회로 투여될 수 있다.

[0411] 본원에 기술된 화합물 및 조성물은 당해 기술 분야에 공지된 임의의 약물 전달 경로를 통해 개체에게 투여할 수 있다. 비제한적인 예로, 경구, 눈, 직장, 볼, 국소, 코, 안과(ophthalmic), 피하, 근육내, 정맥내 (볼루스 및

주입), 뇌내, 경피 및 폐 경로 투여를 포함한다.

[0412] 화합물의 대사산물

[0413] 또한, 본원에 언급된 화합물의 생체내 대사 산물도 본 발명의 범위에 포함된다. 이러한 산물은, 예컨대, 일차적으로 효소적 과정으로 인해, 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스테르화 등으로 생길 수 있다. 즉, 본 발명은, 본 발명의 화합물을 이의 대사 산물 산출에 충분한 시간 동안 포유류 조직이나 포유류에 접촉시키는 단계를 포함하는 과정에 의해 생성되는 화합물을 포함한다.

[0414] 이러한 산물은, 전형적으로, 본원에 기술된 화합물의 방사능-표지된 동위 이성질체 (예, C^{14} 또는 H^{3})를 제조하는 단계, 이 방사능-표지된 화합물을 검출가능한 용량 (예, 약 0.5 mg/kg 보다 많은 양)으로 랫, 마우스, 기니아피그, 개, 원숭이 또는 인간과 같은 포유류에 투여하는 단계, 대사가 이루어지는 충분한 시간 (전형적으로 약 30초 내지 약 30시간)을 방치하는 단계, 및 뇨, 담즙, 혈액 또는 그외 생물 샘플로부터 대사 변환 산물을 동정하는 단계에 의해 동정된다. 이러한 산물들은, 동위원소-농화됨으로써 "방사능 표지되기" 때문에, 용이하게 분리된다 (다른 것은 대사산물에 남아있는 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 사용하여 분리함). 대사산물 구조체들은, 예컨대 MS 또는 NMR 분석에 의해 통상적인 방식으로 측정한다. 일반적으로, 대사산물의 분석은 당해 기술 분야의 당업자에게 잘 알려진 통상적인 약물 대사 연구로서 동일한 방식으로 행해질 수 있다. 변환 산물은, 생체내에서 발견되지 않은 한, 그 자체가 생물 활성을 가지고 있지 않더라도 본원에 기술된 화합물의 치료학적 투여에 대한 진단 분석에 유용한다.

[0415] 약학 조성물

[0416] 본 발명의 구현예는, 유효량의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를, 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합물로서 포함하는, 박테리아 감염 예방 또는 치료용 약학 조성물에서의, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도를 포함한다.

[0417] 본원에서, 용어 "조성물"은, 명시된 성분을 명시된 함량으로 포함하는 산물 뿐만 아니라 명시된 성분들을 명시된 함량으로 조합하여 직접 또는 간접적으로 제조되는 임의의 산물을 의미한다.

[0418] 약학 조성물은 약 pH 3 내지 약 pH 11 범위의 생리학적으로 친화적인 pH에 도달하도록 제형화될 수 있다. 일부 구현예들에서, 약학 조성물은 약 pH 3 내지 약 pH 7의 pH가 되도록 제형화될 수 있다. 다른 구현예에서, 약학 조성물은 약 pH 5 내지 약 pH 8의 범위가 되도록 제형화될 수 있다.

[0419] 용어 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 본원에 기술된 화합물 등의 약학 제제를 투여하기 위한 부형제를 지칭한다. 이 용어는, 과도한 독성없이 투여할 수 있는 임의의 약학 부형제를 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 부형제는 투여 중인 특정 조성물 뿐만 아니라 특정 투여 방식 및/또는 투여 형태에 의해 어느 정도 결정될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 부형제의 비제한적인 예로, 담체, 용매, 안정제, 보강제, 희석제 등이 있다. 즉, 본원에 기술된 본 발명의 화합물에 대한 약학 조성물의 매우 다양한 적정 제형들이 존재한다 (예, Remington's Pharmaceutical Sciences).

[0420] 적절한 부형제는 단백질, 다당류, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리머 아미노산, 아미노산 공중합체 및 비활성의 항체 등의 크고, 느리게 대사되는 거대 분자인, 운반체 (carrier) 분자일 수 있다. 다른 예시적인 부형제로는, 아스코르브산과 같은 항산화제; EDTA와 같은 킬레이트제; 덱스트린, 하이드록시알킬 셀룰로스, 하이드록시알킬 메틸셀룰로스, 스테아르산 등의 탄수화물; 오일, 물, 염수, 글리세롤 및 에탄올 등의 액체; 습윤제 또는 유화제; pH 완충성 물질 등이 있다. 또한, 리포좀도 약제학적으로 허용가능한 부형제의 정의에 포함된다.

[0421] 본원에 기술된 약학 조성물은 의도한 투여 방법에 적합한 임의의 형태로 제형화할 수 있다. 경구 투여에 적합한 제형으로는 고체, 액상 용액제 (liquid solution), 에멀젼제 및 현탁제가 있으며, 폐 투여에 적합한 흡입 제형으로는 액제와 산제가 있다. 다른 제형으로는 시럽제, 크림제, 연고제, 정제 및 투여하기 전에 생리적으로 적합한 용매를 이용하여 재구성할 수 있는 동결건조된 고형제 (lyophilized solid)가 있다.

[0422] 경구용으로 의도되는 경우, 예컨대 정제, 트로키제, 로젠제, 수성 또는 오일성 현탁제, 비수성 용액제, 분산성 산제 또는 과립제 (미소화된 입자 또는 나노입자 포함), 에멀젼, 경질 또는 연질 캡슐제, 시럽제 또는 엘릭서제 (elixir)로 제조할 수 있다. 경구용으로 의도되는 조성물은 약학 조성물 제조에 대해 당해 기술 분야에 공지된 임의 방법에 따라 제조할 수 있으며, 이러한 조성물은 풍미를 위해 감미제, 향제, 착색제 및 보존제 등의 하나 이상의 물질을 포함할 수 있다.

[0423] 정제와 함께 사용하기 적합한 약제학적으로 허용가능한 부형제로는, 예를 들어, 불활성 희석제, 예컨대 셀룰로스, 칼슘 또는 소듐 카보네이트, 락토스, 칼슘 또는 소듐 포스페이트; 붕해제, 예컨대 크로스카멜로스 소듐, 가교된 포비돈, 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 포비돈, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크가 있다. 정제는, 장관에서의 분해 및 흡수를 지연시켜 장기간 동안 지속적인 작용을 제공하기 위해, 마이크로엔캡슐화 등의 공지된 기법으로 피복하거나 또는 피복하지 않을 수 있다. 예컨대, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트 등의 시간 지연 물질이 단독으로 또는 왁스와 함께 사용될 수 있다.

[0424] 또한, 경구용 제형은, 활성 성분을 불활성 고체 희석제, 예컨대 셀룰로스, 락토스, 칼슘 포스페이트 또는 카올린과 혼합한 경질 젤라틴 캡슐제로서, 또는 활성 성분을 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 같은 비수성 또는 오일성 매질과 혼합한, 연질 젤라틴 캡슐제로서 제공될 수 있다.

[0425] 다른 구현예에서, 본원에 기술된 약학 조성물은, 현탁제의 제조에 적합한 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합된 형태로 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함하는, 현탁제로서 제형화될 수 있다. 또다른 구현예에서, 본원에 기술된 약학 조성물은 하나 이상의 부형제(들)를 첨가하여 현탁제의 제조에 적합한 분산성 산제 및 과립제로서 제형화될 수 있다.

[0426] 현탁제와 함께 사용하기 적합한 부형제로는, 현탁화제, 예컨대 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검, 아카시아검, 분산제 또는 습윤제, 예컨대 천연 인지질 (예, 렉시틴), 알킬렌 옥사이드와 지방산 (예, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트)의 축합 산물, 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올 (예, 헵타데카에틸렌옥시세탄올)의 축합 산물, 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수화물로부터 유래된 부분 에스테르 (예, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트)와의 축합 산물; 및 증점제, 예컨대 카보머, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올이 있다. 또한, 현탁제에, 아세트산, 메틸 및/또는 n-프로필 p-하이드록시-벤조에이트 등의 하나 이상의 보존제; 하나 이상의 착색제; 하나 이상의 향제; 및 슈크로스 또는 사카린과 같은 하나 이상의 감미제를 포함시킬 수 있다.

[0427] 또한, 본원에 기술된 약학 조성물은 수중유 에멀젼 형태일 수 있다. 오일상은, 올리브유 또는 아라키스 오일 등의 식물성 오일, 액체 파라핀 등의 미네랄 오일 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제로는, 아카시아검 및 트라가칸트검 등의 천연 검; 대두 렉시틴, 지방산 유래의 에스테르 또는 부분 에스테르 등의, 천연 인지질; 소르비탄 모노올레이트 등의 무수 헥시톨; 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 등의, 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 산물이 있다. 또한, 에멀젼에는 감미제와 향제가 포함될 수 있다. 시럽제 및 엘릭서제는 글리세롤, 소르비톨 또는 슈크로스 등의 감미제와 함께 제형화될 수 있다. 또한, 이들 제형은 연화제 (demulcent), 보존제, 향제 또는 착색제를 추가로 포함할 수 있다.

[0428] 추가적으로, 본원에 기술된 약학 조성물은, 무균성 주사용 수성 에멀젼제 또는 오일성 현탁제 등의 무균성 주사용 조제물의 형태일 수 있다. 이러한 에멀젼제 또는 현탁제는 상기에 언급된 적합한 분산제나 습윤제 및 현탁화제를 이용하여 당해 기술 분야에 공지된 바와 같이 제형화할 수 있다. 또한, 무균 주사용 조제물은 무독성의 비-경구 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 무균 주사용 용액 또는 현탁액일 수 있다. 무균 주사용 조제물은 또한 동결건조된 분말로도 제조될 수 있다. 특히 채택될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매는 물, 링거액 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이다. 또한, 무균 불휘발성 오일 (fixed oil)도 용매 또는 현탁성 매질로서 이용될 수 있다. 이를 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세라이드 등의 임의의 블랜드 불휘발성 오일이 사용될 수 있다. 아울러, 올레산 등의 지방산도 마찬가지로 주사제의 제조에 사용될 수 있다.

[0429] 본원에 기술된 화합물은 실질적으로 수 불용성이며, 대부분의 약제학적으로 허용가능한 양자성 용매 (protic solvent)와 식물성 오일에 난용성일 수 있지만, 중쇄 (medium-chain) 지방산 (예, 카프릴산 및 카프르산) 또는 트리글리세라이드와, 중쇄 지방산의 프로필렌 글리콜 에스테르에는 일반적으로 가용성 수 있다. 따라서, 예컨대 에스테르화, 당화, 페길화 (PEGylation) 등에 의해, 전달에 보다 적합하게 만드는 (예, 용해성 증가, 생활성 증가, 기호성 (palatability) 증가, 부반응 감소 등), 화학 모이어티 또는 생화학 모이어티의 치환 또는 부가에 의해 변형된 화합물도 본원에서 고려된다.

[0430] 일부 구현예들에서, 본원에 기술된 화합물은 용해성이 낮은 화합물에 적합한 지질-베이스 (lipid-based) 조성물 형태로 경구 투여용으로 제형화된다. 지질-베이스 제형은 일반적으로 이러한 화합물의 경구 생체이용성을 강화할 수 있다. 이처럼, 본원에 기술된 약학 조성물은, 중쇄 지방산 또는 그것의 프로필렌 글리콜 에스테르 (예, 카프릴 지방산 및 카프르 지방산 등의 식용성 지방산의 프로필렌 글리콜 에스테르)와 폴리옥실40 수소화된 캐스

터 오일 등의 약제학적으로 허용가능한 계면활성제 중에서 선택되는, 한가지 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 유효량으로 포함할 수 있다.

[0431] 다른 구현예에서, 용해성이 낮은 화합물의 생체이용성은, 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 기법을 이용하여, 나노입자 또는 나노현탁물의 제조를 비롯하여, 입자 크기 최적화 기법을 이용하여 강화할 수 있다. 이러한 조제물에 존재하는 화합물 형태는 비정질 형태, 부분 비정질 형태, 부분 결정 형태 또는 결정 형태를 포함한다.

[0432] 다른 구현예에서, 약학 조성물은, 사이클로덱스트린과 같이 하나 이상의 수계 용해성 강화제(들)를 추가로 포함할 수 있다. 사이클로덱스트린의 비제한적인 예로는, 알파-, 베타- 및 감마-사이클록덱스트린의 하이드록시프로필, 하이드록시에틸, 글루코실, 말토실 및 말토트리오실 유도체들, 및 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 (HPBC)이 있다. 일부 구현예들에서, 약학 조성물은 HPBC를 약 0.1% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 15%, 또는 약 2.5% 내지 약 10%의 범위로 추가로 포함한다. 용해성 강화제의 양은 조성물내 본 발명의 화합물의 함량에 따라 결정될 수 있다.

[0433] 화합물의 제조

[0434] 일반 합성 예

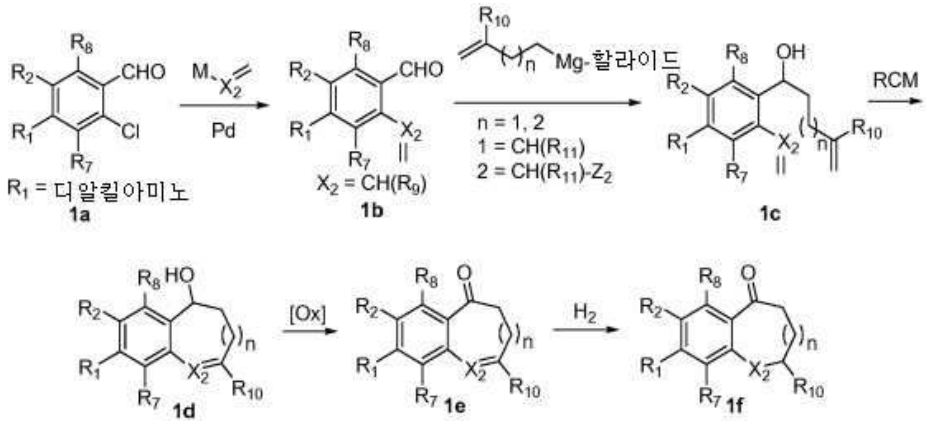
[0435] 박테리아 감염 또는 장애 또는 이와 관련된 증상을 치료 또는 완화하는데 사용가능한 특정 화합물을 제조하는 방법은 표준적이고 잘 알려진 합성 방법들을 통해 입수가능하다.

[0436] 본원에 기술된 바와 같이, 본원에 기술된 화합물의 제조 방법들 역시 표준적이고 잘 알려진 합성 방법들을 통해 입수가능하다. 본원에서 사용되는 출발 물질들 다수는 상업적으로 구입가능하거나, 또는 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 기법을 이용하여 아래 기술된 방법을 이용하여 제조할 수 있다.

[0437] **일반적인 방법**

[0438] 식 (I), 식 (II) 및 식 (III)의 화합물들은 아래 방법에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0439] **방법 1**

[0440] 

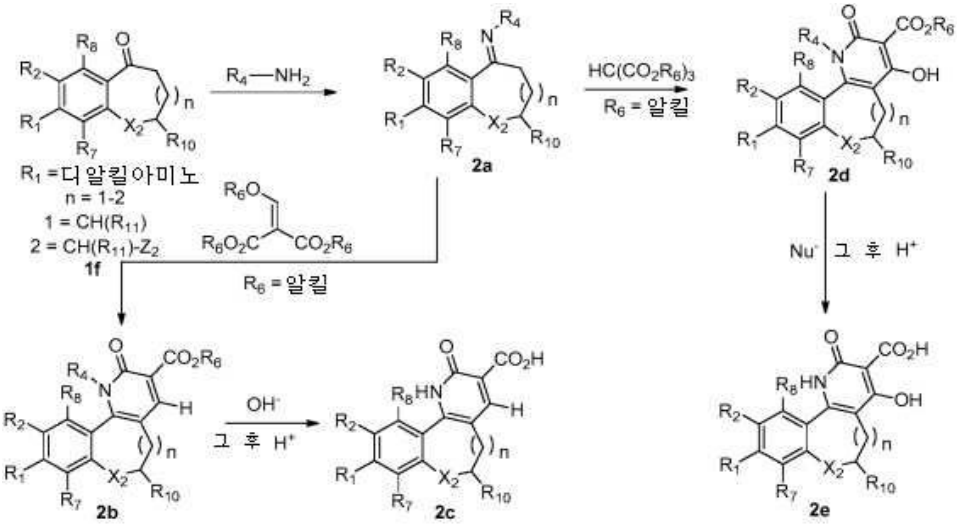
[0441] **방법 1의 일반적인 공정들**

[0442] 타입 1b의 알데하이드는 적합한 2상 혼합물 (예, 디옥산/H_2O 혼합물 등) 중에 포스피 리간드 (예, 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐 등)의 존재 하에 비닐화제 (예, 포타슘 비닐 트리플루오로보레이트 등)와의 Pd 촉매화된 스즈키-타입의 커플링을 통해 타입 1a의 클로로벤즈알데하이드로부터 제조된다.

[0443] 타입 1c의 디엔은 알킬 마그네슘 할라이드와의 반응을 통해 타입 1b의 알데하이드로부터 제조된다. 타입 1c의 디엔의 RCM (Ring closing metathesis)은 적정 유기 용매 (예, 톨루엔 등) 중에 Grubbs 촉매 (예, 2세대 Grubbs 촉매)의 존재 하에 달성되며, 타입 1d의 2환식 아닐린이 수득된다.

[0444] 타입 1d의 벤질 알코올은 적정 산화제 (예, DDQ (2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논) 등)와의 반응을 통해 타입 1e의 불포화 케톤으로 변환된다. 타입 1f의 최종 케톤은 Pd 촉매 (예, Pd/C 등) 상에서 타입 1e의 올레핀의 수소 첨가 반응에 의해 제조 된다.

[0445] **방법 2**



[0446]

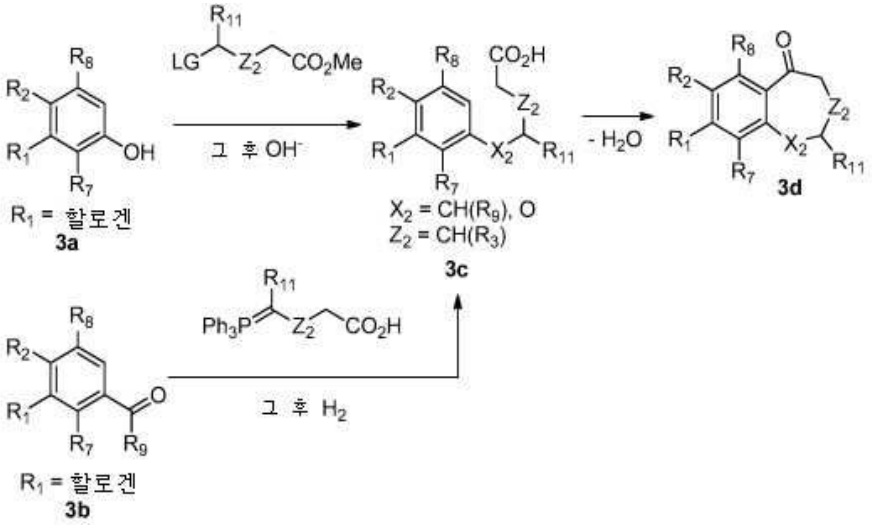
[0447] **방법 2의 일반적인 공정들**

[0448] 타입 1f의 케톤은 유기 용매 (예, 디클로로메탄 등) 중에서 적정 탈수제 (예, 티타늄 테트라클로라이드 등)와 적정 유기 염기 (예, 트리에틸아민 등)의 존재 하에 벤질 아민 (예, 2,4-디메톡시벤질 아민 등)과 반응시켜, 타입 2a의 이민으로 변환된다.

[0449] 타입 2a의 이민은 예컨대, 180℃ 등의 적정 온도에서 적정 유기 용매 (예, 디페닐 에테르 등) 중에서 디알킬 2-(알콕시메틸렌)말로네이트와 반응시켜, 타입 2b의 3환식 2-피리돈으로 변환된다. 타입 2b의 2-피리돈의 에스테르 모이어티의 가수분해는, 적정 유기 용매 (예, THF 등) 중에서 수계 무기 하이드록사이드 (예, LiOH 등)와 반응시켜 달성된다. 산물인 타입 2c의 2-피리돈은 예컨대 실온과 같은 적정 온도에서 적정 하이드라이드를 함유한 환원제 (예, i-Pr_3SiH 등)의 존재 하에 적정 산 (예, TFA (트리플루오로아세트산) 등)의 존재 하에서 산성 조건 중에 DMB (2,4-디메톡시벤질)과 반응시켜 제조된다.

[0450] 또한, 타입 2a의 이민은 예컨대 230℃ 등의 적정 온도에서 적정 유기 용매 (예, 디페닐 에테르 등) 중에 트리알킬메탄 트리카르복실레이트 (예, 트리메틸메탄트리카르복실레이트 등)와 반응시켜 타입 2d의 하이드록시-2-피리돈으로 변환시킬 수 있다. 타입 2d의 하이드록시-2-피리돈 상의 에스테르 모이어티는 예컨대 60℃ 등의 적정 온도에서 적정 유기 용매 (예, 에틸 아세테이트 등) 중에 적정 친핵성 물질 (예, LiI 등)과 반응하여, 대응되는 카르복실산으로 변환된다. 산물인 타입 2e의 하이드록시-2-피리돈은 예컨대 60℃ 등의 적정 온도에서 적정 하이드라이드를 함유한 환원제 (예, i-Pr_3SiH 등)와 적정 산 (예, TFA 등)의 존재 하에 산성 조건 하에 DMB와 반응시켜 제조된다.

[0451] **방법 3**

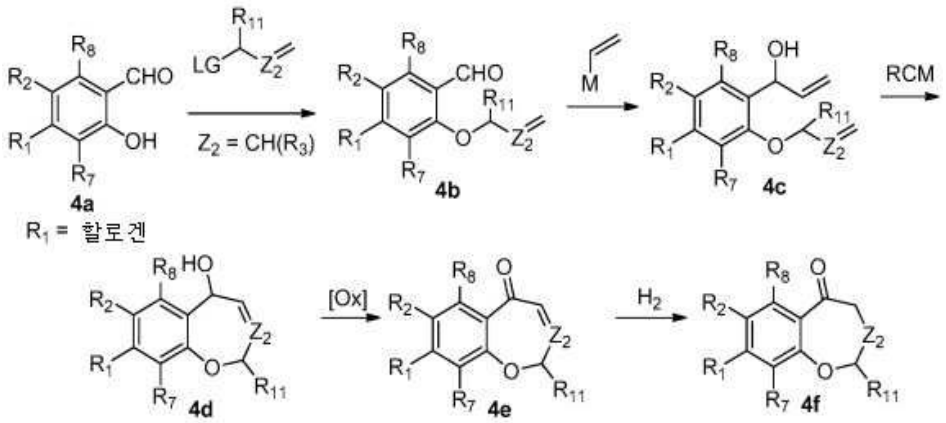


[0452]

[0453] **방법 3의 일반적인 공정들**

[0454] 타입 3c의 카르복실산은 무기 염기 (예, K_2CO_3 등)의 존재 하에서의 알킬화와 이후 무기 염기 (예, NaOH 등)의 존재 하에 가수분해를 통해 타입 3a의 페놀로부터 제조된다. 타입 3c의 카르복실산은 또한 위티그 반응과 후속적으로 적정 Pd 촉매 (예, Pd/C 등) 존재 하에 중간 산물인 올레핀의 수소 첨가 반응을 통해, 타입 3b의 카르보닐 함유 화합물로부터 제조된다. 타입 3d의 케톤은 탈수제 (예, 폴리인산 등)의 존재 하에 프리델-크래프트 (Friedel-Crafts) 아실화를 통해 타입 3c의 카르복실산으로부터 제조된다.

[0455] **방법 4**

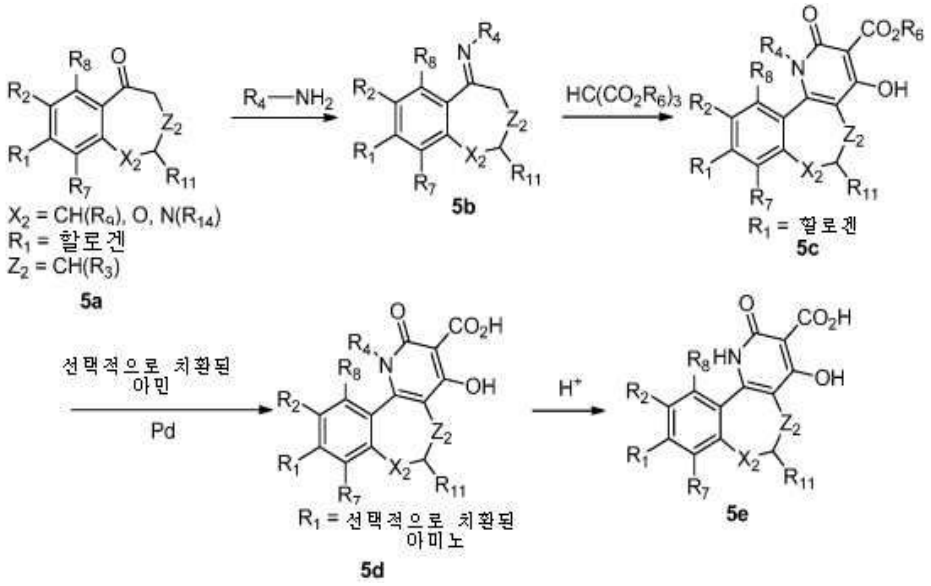


[0456]

[0457] **방법 4의 일반적인 공정들**

[0458] 타입 4b의 알데하이드는 무기 염기 (예, K_2CO_3 등)의 존재 하에 유기 용매 (예, 디메틸포름아미드 등) 중에서 알킬화를 통해 타입 4a의 하이드록시-벤즈알데하이드로부터 제조된다. 타입 4c의 디엔은 비닐 금속 종 (예, 비닐 마그네슘 브로마이드 등)과 반응시켜 타입 4b의 알데하이드로부터 제조된다. 타입 4c의 디엔의 RCM은 적정 유기 용매 (예, 디클로로메탄 등) 중에 그럽스 촉매 (예, 2세대 촉매)의 존재 하에 달성되며, 이로써 타입 4d의 벤족사핀이 수득된다. 타입 4d의 벤질 알코올은 적정 산화제 ([Ox]) (예, MnO_2 등)와 반응시켜 타입 4e의 불포화 케톤으로 변환된다. 최종적인 타입 4f의 케톤은 적정 Pt 촉매 (예, PtO_2 등)의 존재 하에 올레핀 화합물 4e의 수소 첨가 반응에 의해 제조된다.

[0459] **방법 5**

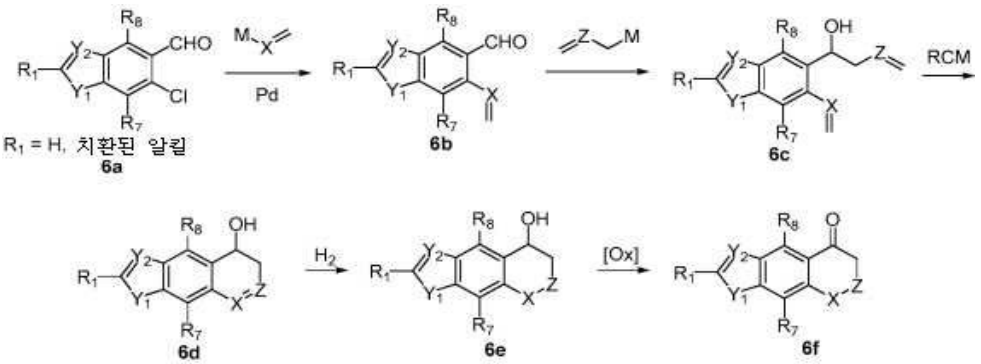


[0460]

[0461] **방법 5의 일반적인 공정들**

[0462] 방법 5에 사용되는 케톤은 방법 3과 4에 기술된 공정들을 통해 제조된다. 타입 5a의 케톤은 적정 유기 용매 (예, 디클로로메탄 등) 중에 적정 탈수제 (예, 티타늄 테트라클로라이드 등)와 적정 유기 염기 (예, 트리에틸아민 등)의 존재 하에 벤질 아민 (예, 2,4-디메톡시벤질 아민 등)과 반응시켜, 타입 5b의 이민으로 변환된다. 타입 5b의 이민은 예컨대 230℃ 등의 적정 온도에서 적정 유기 용매 (예, 디페닐 에테르 등) 중에 적정 트리알킬메탄트리카르복실레이트 (예, 트리메틸메탄트리카르복실레이트 등)와 반응시켜 타입 5c의 3환식 하이드록시-2-피리돈으로 변환된다. 타입 5c의 아릴-할라이드는 적정 Pd 촉매 (예, 2-(2'-디-*tert*-부틸포스핀)비페닐팔라듐(II) 아세테이트 등)의 존재 하에 아민 커플링을 통해 타입 5d의 아닐린으로 변환된다. 최종적인 타입 5e의 화합물은 적정 산 (예, TFA 등)과 적정 하이드라이드를 함유한 환원제 (예, $i\text{-}Pr_3SiH$ 등)의 존재 하에 적정 산성 조건에서 DMB와 반응시켜 제조된다.

[0463] **방법 6**



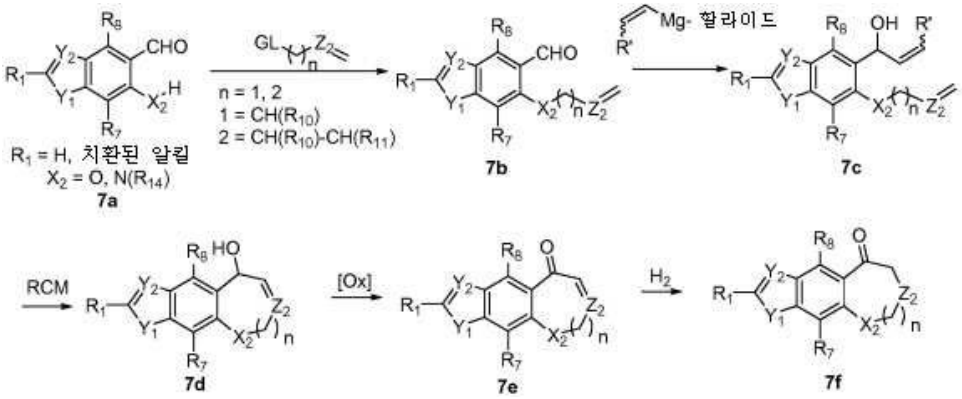
[0464]

[0465] **방법 6의 일반적인 공정들**

[0466] 타입 6b의 비닐 알데하이드는 적정 2상 혼합물 (예, 디옥산/H_2O 혼합물 등) 중에 적정 포스핀 리간드 (예, 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐 등)의 존재 하에 적정 비닐화제 (예, 포타슘 비닐 트리플루오로보레이트 등)와의 Pd 촉매화된 스즈키-타입의 커플링을 통해 타입 6a의 클로로알데하이드로부터 제조된다. 타입 6c의 디엔은 알킬 금속 할라이드와의 반응을 통해 타입 6b의 알데하이드로부터 제조된다. 타입 6c의 디엔의 RCM은 적정 유기 용매 (예, 톨루엔 등) 중에 그럽스 촉매 (예, 2세대 촉매)의 존재 하에 달성되며, 이로써 타입 6d의 3환식 화합물이 수득된다. 타입 6d의 올레핀은 적정 Pd 또는 Pt 촉매 (예, Pd/C 또는 PtO_2 등)의 존재 하에 수소 첨가 반응을 수행하여, 타입 6e의 포화된 벤질 알코올로 수득된다. 타입 6e의 벤질 알코올은 적정 산화제 (예, TPAP (테트라프로필암모늄 퍼루테네이트)/NMO (*N*-메틸모르폴린 *N*-옥사이드) 등)와 반응시켜, 타입 6f

의 케톤으로 변환된다.

[0467] **방법 7**

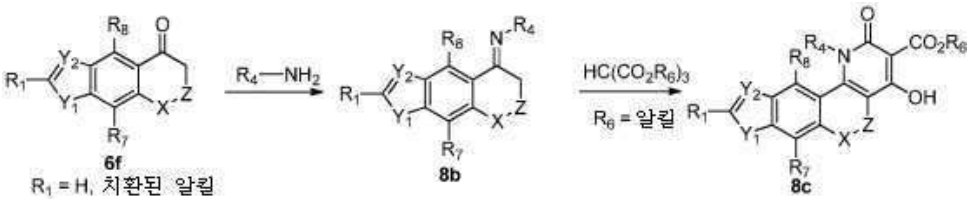
[0468] 

[0469] **방법 7의 일반적인 공정들**

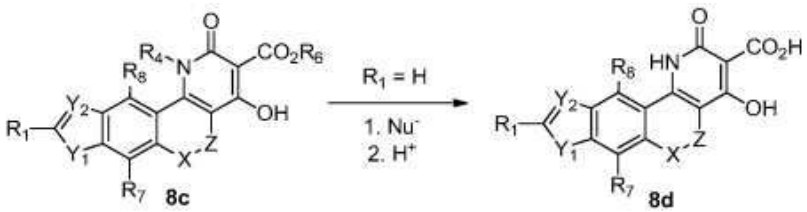
[0470] 타입 7a의 하이드록시 치환된 알데하이드 또는 아닐리노 알데하이드는 적정 무기 염기 (예, K_2CO_3 등)의 존재 하에 알킬화되어, 타입 7b의 디엔이 된다. 타입 7c의 비스 디엔은 적정 비닐 금속 종 (예, 비닐 마그네슘 할라이드 등)과의 반응을 통해 타입 7b의 알데하이드로부터 제조된다. 타입 7c의 비스 디엔의 RCM은 적정 유기 용매 (예, 톨루엔 등) 중에 그럽스 촉매 (예, 2세대 촉매)의 존재 하에 달성되어, 타입 7d의 3환식 화합물이 제공된다. 타입 7d의 벤질 알코올은 적정 산화제 (예, MnO_2 등)와의 반응을 통해 타입 7e의 케톤으로 변환된다. 타입 7e의 에논은 적정 Pd 또는 Pt 촉매 (예, Pd/C 또는 PtO_2 등)의 존재 하에 포화된 케톤 7f로 환원된다.

[0471] **방법 8**

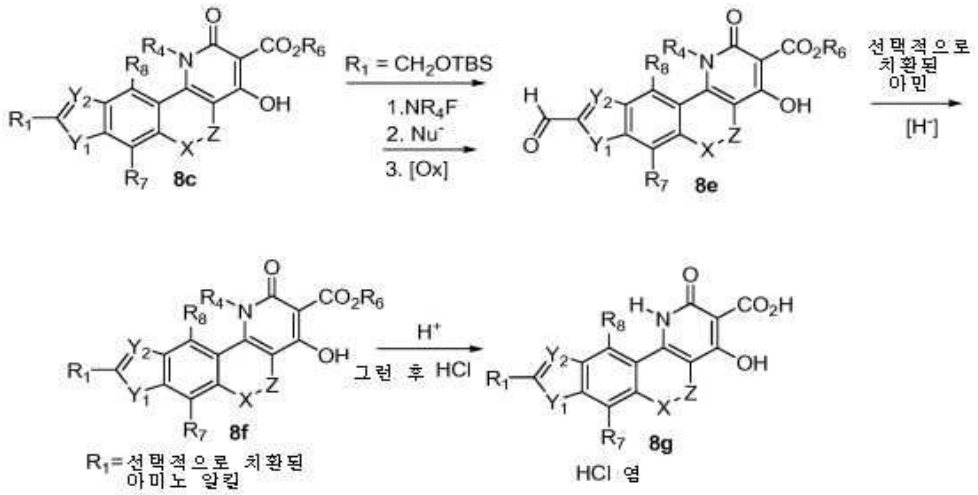
[0472] **방법 8의 일반적인 공정들**

[0473] 

[0474] 방법 8에 사용되는 케톤은 방법 6 및 7에 기술된 공정을 통해 제조된다. 타입 6f의 케톤은 적정 유기 용매 (예, 디클로로메탄 등) 중의 적정 탈수제 (예, 티타늄 테트라클로라이드 등)와 적정 유기 염기 (예, 트리에틸아민 등)의 존재 하에 벤질 아민 (예, 2,4-디메톡시벤질 아민 등)과의 반응을 통해 타입 8b의 이민으로 변환된다. 타입 8b의 이민은 예컨대 230℃ 등의 적정 온도에서 적정 유기 용매 (예, 디페닐 에테르 등) 중에 적정 트리알킬메탄트리카르복실레이트 (예, 트리메틸메탄트리카르복실레이트 등)와의 반응을 통해 타입 8c의 4환식 하이드록시-2-피리돈으로 변환된다.

[0475] 

[0476] 타입 8c의 불포화 테트라사이클 (R_1이 수소임)은 적정 친핵성 물질 (예, LiI 등)을 이용한 에스테르 기 절단과 후속적으로 적정 산 (예, TFA 등)과 적정 하이드라이드를 함유한 환원제 (예, i-Pr_3SiH 등)의 존재 하에 적정 산성 조건에서 DMB 제거에 의한 탈보호화를 경유하여, 타입 8d의 피리돈으로 변환된다.



[0477]

[0478] 타입 8c의 치환된 피리돈 (R_1는 CH_2OTBS임) (tert-부틸디메틸실릴)은 다음과 같은 3단계 공정을 통해 타입 8e의 알데하이드로 변환된다: 적정 플루오라이드 함유성 시약 (예, TBAF (tetra-*n*-부틸암모늄 플루오라이드) 등)을 이용한 TBS-기의 탈보호; 적정 친핵성 물질 (예, LiI 등)을 이용한 에스테르기의 절단; 및 적정 산화제 (예, MnO_2 등)를 이용한 벤질 하이드록시의 알데하이드로의 변환.

[0479] 타입 8e의 알데하이드는 적정 유기 용매 (예, 디클로로에탄 등) 중의 적정 환원제 (예, $NaBH(OAc)_3$ 등)의 존재 하에 1차 또는 2차 아민과의 반응을 통해 타입 8f의 아민으로 변환된다. 산물인 타입 8g의 테트라사이클은 적정 산 (예, TFA 등)과 적정 하이드라이드를 함유한 환원제 (예, $i\text{-}Pr_3SiH$ 등)의 존재 하에 적정 산성 조건에서 DMB를 제거하여 탈보호화되며, 후속적으로 적정 미네랄 산 (예, HCl 등)을 이용하여 염 교환된다.

[0480] 구체적인 실시예

[0481] 본 발명의 이해를 돕기 위해 아래 실시예들이 제공된다. 본원과 관련된 실험들은 자명하게도 본원의 내용을 구체적으로 한정하는 것으로 해석되어서는 안되며, 당해 기술분야의 당업자가 이해할 수 있는 범위내에서 현재 공지되어 있거나 또는 이후에 개발되는 본원의 내용에 대한 변형도 본원에 기술되고 아래에 청구된 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 간주된다.

[0482] 제조 실시예를 제외한 부분에서, 다르게 표시되지 않은 한, 본 명세서와 청구항에서 사용되는 성분, 반응 조건, 실험 데이터 등의 양을 표현하는 모든 숫자들은 용어 "약"으로 가감되는 것으로 이해되어야 한다. 즉, 이러한 숫자들은 모두, 반응에 의해 수득하고자 하거나 또는 가변적인 실험 조건의 결과로서 수득하고자 하는 바람직한 특징들에 따라 달라질 수 있는 대략치를 나타낸다. 따라서, 예측되는 실험의 재현 범위내에서, 수득되는 데이타에서 용어 "약"은 표준 편차에 따라 평균으로부터 변동될 수 있는 제공되는 데이타의 범위를 지칭한다. 마찬가지로, 제공되는 실험 결과에서, 수득되는 데이타는, 상당한 수치 감소 없이, 일관되게, 현 데이타에서 반올림 또는 반내림될 수 있다. 최소한, 청구항 범위와 등가의 원리를 적용하는 것으로 한정하고자 하는 것은 아니며, 각각의 수치 매개변수는 유효 자릿수의 수와 통상적인 반올림 기법(ordinary rounding technique)에 따라 해석되어야 한다.

[0483] 본 발명의 넓은 범위로 기술된 숫자 범위와 파라미터들은 대략치이지만, 제조 실시예에 기술된 수치 값들은 가능한 정확하게 기록된다. 그러나, 임의의 수치 값은 본질적으로 이와 관련된 검사 측정법에서 확인되는 표준 편차로 인해 필연적으로 발생되는 일정한 오차를 포함한다.

[0484] 합성 실시예

[0485] 본 발명은, 본원의 내용을 보다 충분하게 예시하기 위해 제공되는, 아래 비제한적인 실시예들을 참조하여 보다 상세하게 기술되지만, 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석되진 않는다. 실시예들은 본원에 기술된 특정 화합물들의 제조와, 이들 화합물의 시험관내 및/또는 생체내 실험을 기술한다. 당해 기술 분야의 당업자는, 이들 실시예들에 기술된 기법이 본원의 실시를 원활하게 수행하기 위해 본 발명자가 언급하는 기법이며, 실시를 위한 바람직한 방법을 구성한다는 것을 이해할 것이다. 그러나, 당해 기술 분야의 당업자는, 본 개시내용에 비추어, 개시된 특정한 방법에 많은 변화를 가할 수 있으며, 본원의 사상 및 범위로부터 이탈되지 않는 유사하거나 비슷

한 결과를 수득할 수 있는 것으로 인지하여야 한다. 예를 들어, 본원에서 기술되는 화합물에 대한 LC-MS 특징 결과를 수득하기 위해, 여러 가지 조건들이 사용되었다.

[0486] 소정의 화합물에 대해 나타낸 바와 같이, 2분 방법(2 Minute Method)은 하기 컬럼과 이동상 비율을 사용한다:

[0487] 컬럼: Acquity UPLC HSS C18 컬럼 2.1 x 50 mm, 1.8 ㎛

[0488] 이동상 A: H_2O/0.1% HCO_2H

[0489] 이동상 B: 아세토니트릴/0.1% HCO_2H

표 12

[0490]

	시간 (min)	유속 (mL/min)	%A	%B
1	0	0.8	100	0
2	0.2	0.8	100	0
3	1.5	0.8	0	100
4	2.0	0.8	100	0

[0491] 소정의 화합물에 대해 나타낸 바와 같이, 1분 방법은 하기 컬럼 및 이동상 비율을 사용한다:

[0492] 컬럼: Acquity UPLC HSS C18 컬럼 2.1 x 50 mm, 1.8 ㎛

[0493] 이동상 A: H_2O/0.1% HCO_2H

[0494] 이동상 B: 아세토니트릴/0.1% HCO_2H

표 13

[0495]

	시간 (min)	유속 (mL/min)	%A	%B
1	0	0.8	90	10
2	0.1	0.8	90	10
3	0.8	0.8	5	95
4	1.0	0.8	90	10

[0496] 소정의 화합물에 대해 나타낸 바와 같이, 폴라 방법(Polar Method)은 하기 컬럼 및 이동상 비율을 사용한다:

[0497] 컬럼: Acquity UPLC HSS C18 컬럼 2.1 x 50 mm, 1.8 ㎛

[0498] 이동상 A: H_2O/0.1% HCO_2H

[0499] 이동상 B: 아세토니트릴/0.1% HCO_2H

표 14

[0500]

	시간 (min)	유속 (mL/min)	%A	%B
1	0	0.8	100	0
2	0.2	0.8	100	0
3	1.5	0.8	50	50
4	2.0	0.8	100	0

[0501] 소정의 화합물에 대해 나타낸 바와 같이, 방법 A는 하기 컬럼 및 이동상 비율을 사용한다:

[0502] 컬럼: HSS T3 컬럼 2.1 x 50 mm, 1.8 ㎛

[0503] 이동상 A: H_2O/0.1% HCO_2H

[0504] 이동상 B: 아세토니트릴/0.1% HCO_2H

표 15

[0505]

	시간 (min)	유속 (ml/min)	%A	%B
1	0	0.8	80	20
2	0.2	0.8	80	20
3	1.25	0.8	5	95
4	2.0	0.8	80	20

[0506] 소정의 화합물에 대해 나타낸 바와 같이, 방법 B는 하기 컬럼 및 이동상 비율을 사용한다:

[0507] 컬럼: HSS T3 컬럼 2.1 x 50 mm, 1.8 ㎛

[0508] 이동상 A: H_2O/0.1% HCO_2H

[0509] 이동상 B: 아세토니트릴/0.1% HCO_2H

표 16

[0510]

	시간 (min)	유속 (ml/min)	%A	%B
1	0	0.8	95	5
2	0.2	0.8	95	5
3	1.5	0.8	10	90
4	2.0	0.8	95	5

[0511] 소정의 화합물에 대해 나타낸 바와 같이, 방법 C는 하기 컬럼 및 이동상 비율을 사용한다:

[0512] 컬럼: BEH C18 컬럼 2.1 x 50 mm, 1.7 ㎛

[0513] 이동상 A: NH_4OAc_{aq} 10mM

[0514] 이동상 B: 아세토니트릴

표 17

[0515]

	시간 (min)	유속 (ml/min)	%A	%B
1	0	0.8	95	5
2	0.2	0.8	95	5
3	1.5	0.8	10	90
4	2.0	0.8	95	5

[0516] 상기와 본 명세서 전체에 기술된 바와 같이, 아래 약어들은 다르게 언급되지 않은 한 아래 의미를 가지는 것으로 이해되어야 한다:

표 18

[0517]

약어	의미
AcOH 또는 HOAc	아세트산
ACN 또는 MeCN	아세토니트릴
atm	기압
Bn	벤질
BnBr	벤질 브로마이드
BnO 또는 OBn	벤질옥시
BnOH	벤질 알코올
Boc	*tert*-부톡시카르보닐
Boc_2O 또는 $(Boc)_2O$	디-*tert*-부틸 디카보네이트
BORSM	회수된 출발 물질을 기준으로
Cbz	벤질옥시카르보닐
CDI	1,1'-카르보닐디이미다졸

DCE	디클로로에탄
DCM	디클로로메탄 (CH_2Cl_2)
DDQ	2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논
DIAD	디이소프로필 아조디카르복실레이트
DIBAL-H	디이소부틸알루미늄 하이드라이드
DMF	디메틸 포름아미드
DMA	디메틸아세타미드
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
DMB	2,4-디메톡시벤질
DMSO	디메틸설폭사이드
EA 또는 EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
Et_2O	디에틸 에테르
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
h/hr/min/s	시간 (h 또는 hr) / 분 (min) / 초 (s)
KOAc	포타슘 아세테이트
LAH	리튬 알루미늄 하이드라이드
LC/MS, LCMS 또는 LC-MS	액체 크로마토그래피 질량 분광분석
LDA	리튬 디이소프로필아미드
LiOH	리튬 하이드록사이드
MeI	요오드화 메틸
MeOH	메탄올
Me_2NH	N-메틸메탄아민
MS	질량 분광분석
$NaBH(OAc)_3$	소듐 트리아세톡시보로하이드라이드
NBS	N-브로모숙신이미드
NIS	N-요오도숙신이미드
NMO	N-메틸모르폴린-N-옥사이드
n-Bu	n-부틸
n-BuLi	n-부틸 리튬
NMR	핵 자기 공명
nPr 또는 n-Pr	n-프로필
OsO_4	오스뮴 테트록사이드
Pd^o	팔라듐
Pd/C^o	탄소 상의 팔라듐
$Pd_2(dba)_3$	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
$PdCl_2dppf$	[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II)
$Pd(PPh_3)_4$	테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐
Ph_2O	디페닐 에테르
PPA	2-포스포노아세트산
PPh_3	트리페닐포스핀
psi	평방 인치 당 파운드 압력
PTFE	폴리테트라플루오로에틸렌
PtO_2	백금(IV) 산화물
RT	체류 시간
RCM	고리 닫힘 복분해
S-Phos	2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐
TBAF	테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드
TBSCl	tert-부틸디메틸실릴 클로라이드
t-Bu	tert-부틸
t-BuOK	포타슘 tert-부톡사이드
TEA 또는 NEt_3	트리에틸아민

TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로푸란
THP	테트라하이드로-2H-피라닐
THPO 또는 OTHP	테트라하이드로-2H-피란-2-일-옥시
$TiCl_4$	티타늄 테트라클로라이드
TIPS-H	트리이소프로필 실릴-수소
TLC	박막 크로마토그래피
TMSI	요오드화 트리메틸실릴
TMSOK	포타슘 트리메틸실라놀레이트
TPAP	테트라-n-프로필암모늄 퍼루테네이트

[0518] **실시예 1**

[0519] **8-(디메틸아미노)-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실산(화합물 1)**

[0520] 6-(디메틸아미노)-3,4-디하이드로나프탈렌-1(2H)-온 (1.033 g, 5.45 mmol) 및 DMF-DMA (3 mL, 22.56 mmol) 혼합물에 200℃에서 30분간 마이크로웨이브를 조사하였다. 실온으로 냉각 후, 석출물이 형성되었고, 여과에 의해 수집하고 Et_2O로 세척하여, 산물 6-(디메틸아미노)-2-((디메틸아미노)메틸렌)-3,4-디하이드로나프탈렌-1(2H)-온 (0.769 g, 58%)을 수득하였다.

[0521] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.80 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H) 2.92 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H) 3.03 (s, 3 H) 3.09 (s, 3 H) 6.39 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 6.62 (dd, *J*=8.7, 2.7 Hz, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.96 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H).

[0522] DMF (6 mL) 중의 NaH (60% oil, 0.320 g, 8.00 mmol) 현탁물에 DMF (6 mL) 중의 6-(디메틸아미노)-2-((디메틸아미노)메틸렌)-3,4-디하이드로나프탈렌-1(2H)-온 (0.769 g, 3.15 mmol), 시아노아세타미드 (0.290 g, 3.45 mmol) 및 MeOH (0.32 mL, 8.00 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 간 교반한 다음 95 ℃로 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 반응물을 NH_4Cl (포화 수용액)로 퀀칭하였다. 수득되는 갈색을 띄는 석출물을 여과하고, H_2O로 수차례 세척한 다음 N_2-기류 하에 건조시키고, Et_2O로 세척하였다. 산물 8-(디메틸아미노)-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카보니트릴 (0.80 g, 90%)을 추가적인 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다. LC-MS 266.3 $[M+H]^+$, RT 1.15분.

[0523] 8-(디메틸아미노)-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카보니트릴 (0.311 g, 1.17 mmol)과 6M HCl (10 mL)의 혼합물을 100℃에서 36시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 석출물이 형성되었고, 여과에 의해 수집하여 물로 세척하였다. 산물을 1M NaOH (~20 mL)와 함께 왕성하게 교반하고, 불용성 물질을 여과 제거하였다. 모액을 1M HCl을 첨가하여 pH~2로 산성화하였다. 오렌지색 고형물을 여과를 통해 수집하여, H_2O로 수차례 세척한 다음, N_2-기류 하에 건조시키고 Et_2O로 세척하였다. 산물 8-(디메틸아미노)-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실산 (0.045 g, 13%)이 수득되었다.

[0524] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.67 - 2.75 (m, 2 H) 2.76 - 2.86 (m, 2 H) 3.03 (s, 6 H) 6.59 - 6.73 (m, 2 H) 7.95 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 12.91 (br. s., 1 H) 14.88 (br. s., 1 H). LC-MS 282.9 $[M-H]^-$, 285.3 $[M+H]^+$, RT 1.18분.

[0525] **실시예 2**

[0526] **9-(디메틸아미노)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산(화합물 2)**

[0527] **공정 1: 4-(디메틸아미노)-2-비닐벤즈알데하이드**

[0528] 2-클로로-4-(디메틸아미노)벤즈알데하이드 (4.34 g, 23.63 mmol), 포타슘 비닐트리플루오로보레이트 (6.33 g, 47.26 mmol), $Pd(OAc)_2$ (160 mg, 0.71 mmol, 3 mol%), S-Phos 리간드 (580 mg, 1.41 mmol, 6 mol%) 및 K_2CO_3 (9.80 g, 70.91 mmol)를 250 mL의 둥근 바닥 플라스크에서 함께 혼합하였다. 플라스크를 진공 하에 두고, 아르곤을 다시 충전한 다음, 디옥산 (95.0 mL)과 H_2O (16.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 85-90℃에서 2.5시간 동안

가열하고, LC/MC로 출발 물질의 완전한 소모를 모니터링하였다. 완료 후, 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, 물 (60 mL)을 첨가하여, 산물을 DCM (3x100 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 100 mL)로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 농축한 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-40% 농도구배), 산물을 엷은 노란색 고형물로서 수득하였다 (4.03 g, 97%).

[0529] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 3.10 (s, 6 H) 5.44 (dd, *J*=11.0, 1.6 Hz, 1 H) 5.66 (dd, *J*=17.3, 1.6 Hz, 1 H) 6.66 (dd, *J*=8.7, 2.5 Hz, 1 H) 6.70 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 7.56 (dd, *J*=17.3, 11.0 Hz, 1 H) 7.70 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H) 10.00 (s, 1 H). LC-MS 176.2 $[M+H]^+$, RT 1.13분.

[0530] **공정 2: 1-(4-(디메틸아미노)-2-비닐페닐)펜트-4-엔-1-올**

[0531] THF (30 mL) 중의 4-(디메틸아미노)-2-비닐벤즈알데하이드 (2.50 g, 14.27 mmol)의 용액에 -78 ℃에서 3-부테닐마그네슘 브로마이드 (THF 중의 0.5M, 33.0 mL, 16.5 mmol)를 ~10분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78 ℃에서 10분 간 교반하고, 서서히 0℃로 승온되게 두었다. 30분 간 교반한 후, 반응물을 NH_4Cl (포화 수용액, 40 mL)을 첨가하여 퀀칭하고, 산물을 EtOAc (3x75 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-40% 농도구배), 산물을 엷은 노란색 고형물로서 수득하였다 (3.08 g, 93%).

[0532] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.70 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 1.75 - 1.95 (m, 2 H) 2.08 - 2.27 (m, 2 H) 2.98 (s, 6 H) 4.92 - 5.01 (m, 2 H) 5.05 (dq, *J*=17.1, 1.8 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=10.9, 1.4 Hz, 1 H) 5.62 (dd, *J*=17.3, 1.7 Hz, 1 H) 5.86 (ddt, *J*=17.1, 10.2, 6.6 Hz, 1 H) 6.60 - 6.87 (m, 2 H) 7.09 (dd, *J*=17.3, 10.9 Hz, 1 H) 7.35 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H). LC-MS 232.2 $[M+H]^+$, RT 0.96분.

[0533] **공정 3: 2-(디메틸아미노)-6,7-디하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-올**

[0534] 1-(4-(디메틸아미노)-2-비닐페닐)펜트-4-엔-1-올 (1.96 g, 8.47 mmol)을 아르곤 하에 톨루엔 (170 mL, 0.05M)에 용해하였다. 2세대 그럽스 촉매 (215 mg, 0.25 mmol, 3 mol%)를 첨가하여, LC/MS로 표시되는 바와 같이 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 혼합물을 1.5-2시간 동안 60℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각한 후, 톨루엔을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-40% 농도구배), 산물을 엷은 노란색 고형물로서 수득하였다 (1.58 g, 92%).

[0535] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.77 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H) 1.96 - 2.09 (m, 1 H) 2.15 - 2.29 (m, 1 H) 2.37 - 2.50 (m, 1 H) 2.58 - 2.72 (m, 1 H) 2.96 (s, 6 H) 4.88 (t, *J*=6.3 Hz, 1 H) 5.94 (ddd, *J*=12.3, 5.4, 4.1 Hz, 1 H) 6.37 (d, *J*=12.3 Hz, 1 H) 6.60 (br. s., 2 H) 7.25 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H). LC-MS 204.2 $[M+H]^+$, RT 0.59분.

[0536] **공정 4: 2-(디메틸아미노)-6,7-디하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-온**

[0537] DCM (60 mL) 중의 1-(4-(디메틸아미노)-2-비닐페닐)펜트-4-엔-1-올 (1.57 g, 7.72 mmol) 용액에, DDQ (2.10 g, 9.25 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 왕성하게 실온에서 20분간 교반한 다음, 고형물을 여과 제거하고 DCM (10 mL)으로 세척하였다. 모액을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-40% 농도구배), 고형물로서 2-(디메틸아미노)-6,7-디하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-온 (1.00 g, 64%)을 수득하였다.

[0538] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.38 - 2.48 (m, 2 H) 2.76 - 2.96 (m, 2 H) 3.06 (s, 6 H) 6.22 (dt, *J*=11.6, 5.7 Hz, 1 H) 6.42 (s, 1 H) 6.44 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 6.60 (dd, *J*=9.0, 2.7 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H). LC-MS 202.2 $[M+H]^+$, RT 1.18분.

[0539] **공정 5: 2-(디메틸아미노)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-온**

[0540] MeOH (35 mL) 및 DCM (5 mL) 중의 2-(디메틸아미노)-6,7-디하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-온 (1.20 g, 5.97 mmol) 용액을 Pd/C (10%, 180 mg) 상에서 40분간 H_2 1 atm 하에 수소 첨가 반응을 수행하하고, 케톤의 환원을 피하기 위해 LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, 촉매를 여과 제거하고, 여과물을 DCM (10 mL)으로 세척하였다. 모액을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-40% 농

도구배), 산물을 고형물로서 수득하였다 (1.00 g, 83%).

[0541] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.76 - 1.84 (m, 2 H) 1.84 - 1.92 (m, 2 H) 2.65 - 2.75 (m, 2 H) 2.91 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H) 3.05 (s, 6 H) 6.42 (d, *J*=2.8 Hz, 1 H) 6.59 (dd, *J*=8.8, 2.8 Hz, 1 H) 7.80 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H). LC-MS 204.2 $[M+H]^+$, RT 1.16분.

[0542] **공정 6: 5-((2,4-디메톡시벤질)이미노)-N,N-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-2-아민**

[0543] DCM (10 mL) 중의 2-(디메틸아미노)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-온 (1.00 g, 4.92 mmol) 용액에 2,4-디메톡시벤질아민 (0.85 mL, 5.65 mmol)과 NEt_3 (1.80 mL, 12.91 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, $TiCl_4$ 용액 (1M DCM, 3.2 mL, 3.2 mmol)을 30분에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 점적 첨가하였다. 반응물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM (20 mL)으로 희석하고, 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 20 mL)로 퀀칭하였다. 왕성하게 교반한 후, 유기상을 PTFE 상 분리기를 이용하여 분리시킨 다음, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 산물(1.70 g, quant)을 노란색 오일로서 수득하였고, 이를 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0544] **공정 7: 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-9-(디메틸아미노)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트**

[0545] 수득한 산물 5-((2,4-디메톡시벤질)이미노)-N,N-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-2-아민 (0.85 g, 2.41 mmol)과 디메틸 2-(메톡시메틸렌)말로네이트 (0.83 g, 4.77 mmol)를 Ph_2O (5.50 mL) 중에 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 220℃로 예열된 블록 위에 놓고, 최초 MeOH 기포 발생이 관찰된 후 (내부 반응 온도 ~160℃에서 발생함) 15분 간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 -> EtOAc/헥산 40-90% 농도구배), 산물을 노란색 폼 (yellow foam)로서 수득하였다 (0.256 g, 2단계에서 23%).

[0546] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.94 - 2.08 (m, 3 H) 2.27 - 2.39 (m, 2 H) 2.46 (dd, *J*=13.2, 5.7 Hz, 1 H) 3.00 (s, 6 H) 3.62 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 5.23 (d, *J*=15.8 Hz, 1 H) 5.29 (d, *J*=15.8 Hz, 1 H) 6.34 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 6.36 (dd, *J*=8.2, 2.5 Hz, 1 H) 6.39 - 6.57 (m, 2 H) 6.79 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 6.99 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H). LC-MS 463.4 $[M+H]^+$, RT 1.37분.

[0547] **공정 8: 1-(2,4-디메톡시벤질)-9-(디메틸아미노)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산**

[0548] THF (2 mL) 중의 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-9-(디메틸아미노)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (0.236 g, 0.51 mmol)와 LiOH (1M aq, 1.00 mL, 1.00 mmol)의 혼합물을 실온에서 45분 간 교반하고, 1M HCl을 첨가하여 pH~2로 산성화한 다음, 산물을 DCM (3x10 mL)으로 추출하였다. Na_2SO_4 상에서 유기상을 건조한 후, 용매를 제거하여, 산물 1-(2,4-디메톡시벤질)-9-(디메틸아미노)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산 (0.23 g)을 정량적인 수율로 고형물로서 수득하였다. LC-MS 449.4 $[M+H]^+$, RT 1.42분.

[0549] **공정 9: 9-(디메틸아미노)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산**

[0550] DCM (2 mL) 중의 1-(2,4-디메톡시벤질)-9-(디메틸아미노)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산 (0.23 g, 0.50 mmol) 용액에 i-Pr_3SiH (0.50 mL)와 TFA (1.0 mL)를 처리하였다. 실온에서 45분 간 교반한 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 Et_2O로 트리투레이션하였다. 고형물을 여과하고 Et_2O로 세척하여, 산물 9-(디메틸아미노)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산 (0.120 g, 80%의 2 단계 수율)을 밝은 노란색 고형물로서 수득하였다.

[0551] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.11 (quin, *J*=6.9 Hz, 2 H) 2.31 (t, *J*=6.9 Hz, 2 H) 2.49 - 2.54 (m, 2 H) 3.00 (s, 6 H) 6.67 - 6.73 (m, 2 H) 7.37 (d, *J*=9.5 Hz, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 13.17 (br. s., 1 H) 15.05

(br. s., 1 H). LC-MS 297.3 $[M-H]^-$, 299.2 $[M+H]^+$, RT 1.07분.

[0552] 실시예 3

[0553] **9-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산(화합물 3)**

[0554] **공정 1: 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-9-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트**

[0555] 상기에서 수득한 산물인 5-((2,4-디메톡시벤질)이미노)-*N*,*N*-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-2-아민 (실시예 1, 공정 6, 0.85 g, 2.41 mmol)과 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (0.87 g, 4.58 mmol)를 Ph_2O (5.5 mL) 중에 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 220℃로 예열된 블록 위에 놓고, 최초 MeOH 기포 발생이 관찰된 후 (내부 반응 온도 ~160℃에서 발생함) 15분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 -> EtOAc/헥산 40-90% 농도구배), 산물을 노람색 폼으로서 수득하였다 (0.525 g, 45%의 2 단계 수율).

[0556] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.58 (td, *J*=13.6, 6.9 Hz, 1 H) 1.86 - 2.08 (m, 2 H) 2.33 (td, *J*=12.7, 7.7 Hz, 1 H) 2.45 (dd, *J*=13.1, 6.1 Hz, 1 H) 2.97 - 3.01 (m, 1 H) 3.00 (s, 6 H) 3.61 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 5.14 (br. s., 2 H) 6.33 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.36 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1 H) 6.50 (br. s., 2 H) 6.79 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.00 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 13.65 (s, 1 H). LC-MS 477.4 $[M-H]^-$, 479.4 $[M+H]^+$, RT 1.46분.

[0557] **공정 2: 1-(2,4-디메톡시벤질)-9-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산**

[0558] EtOAc (2.0 mL) 중의 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-9-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (0.256 g, 0.53 mmol) 현탁물에 LiI (0.210 g, 1.57 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 출발 물질의 완전한 소모가 관찰될 때까지 1시간 동안 60℃로 가열하였다. 그런 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 HCl (1M aq, 2 mL)로 산성화하였다. 산물을 DCM (3x7 mL)으로 추출하고, 유기상을 NaCl (포화 수용액, 7 mL)으로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 산물을 노란색 고형물로서 정량적인 수율로 수득하였다 (0.24 g). LC-MS 463.4 $[M-H]^-$, 465.3 $[M+H]^+$, RT 1.46분.

[0559] **공정 3: 9-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산**

[0560] DCM (2 mL) 중의 1-(2,4-디메톡시벤질)-9-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산 (0.24 g, 0.51 mmol) 용액에 i-Pr_3SiH (1.0 mL)와 TFA (1.0 mL)를 처리하였다. 이를 45분 간 45℃에서 교반한 후, 용매를 감압 하에 제거한 다음, 잔류물을 Et_2O로 트리투레이션하였다. 고형물을 여과하고 Et_2O로 세척하여, 9-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산 (0.139 g, 83%의 2 단계 수율)을 밝은 노란색 고형물로서 수득하였다.

[0561] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.08 (quin, *J*=7.0 Hz, 2 H) 2.21 - 2.30 (m, 2 H) 2.51 - 2.55 (m, 2 H) 3.00 (s, 6 H) 6.65 - 6.73 (m, 2 H) 7.35 (d, *J*=9.5 Hz, 1 H) 12.68 (s, 1 H) 13.77 (s, 1 H). LC-MS 313.3 $[M-H]^-$, 315.3 $[M+H]^+$, RT 1.27분.

[0562] 실시예 4

[0563] **10-(디메틸아미노)-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산(화합물 4)**

[0564] **공정 1: 1-(4-(디메틸아미노)-2-비닐페닐)헥스-5-엔-1-올**

[0565] THF (20 mL) 중의 4-(디메틸아미노)-2-비닐벤즈알데하이드 (실시예 2, 공정 1, 1.75 g, 10.0 mmol) 용액에 -78 ℃에서 펜트-4-엔-1-일마그네슘 브로마이드 (MeOH-THF 중의 0.5M, 23.0 mL, 11.5 mmol)를 ~10분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78 ℃에서 10분 간 교반하고, 서서히 0℃로 승온되게 두었다. 0℃에서 30분간 교반한 후, 반응물을 NH_4Cl (포화 수용액, 40 mL)을 첨가하여 퀀칭하였다. 산물을 EtOAc (3x50 mL)로 추출한 다음, 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 산물을 엷은 노란색 오일로서 수득하였고 (2.30 g, 94%), 이를 고-진공 하에 고체화하였다. 산물을 추가적인 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0566] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.36 - 1.46 (m, 1 H) 1.49 - 1.62 (m, 1 H) 1.62 - 1.87 (m, 2 H) 2.08 (q, *J*=7.3 Hz, 2 H) 2.97 (s, 6 H) 4.90 - 4.97 (m, 2 H) 5.00 (dd, *J*=17.0, 1.9 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=11.0, 1.6 Hz, 1 H) 5.61 (dd, *J*=17.2, 1.4 Hz, 1 H) 5.80 (ddt, *J*=17.0, 10.2, 6.7, 6.7 Hz, 1 H) 6.73 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1 H) 6.81 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 7.10 (dd, *J*=17.2, 11.0 Hz, 1 H) 7.33 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H). LC-MS 246.3 $[M+H]^+$, RT 1.07분.

[0567] **공정 2: 4-(1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)헥스-5-엔-1-일)-N,N-디메틸-3-비닐아닐린**

[0568] DCM (20 mL) 중의 조산물 1-(4-(디메틸아미노)-2-비닐페닐)헥스-5-엔-1-올 (1.38 g, 5.63 mmol)의 용액에, 이미다졸 (0.50 g, 7.34 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 간 교반한 다음 TBSCl (1.02 g 6.76 mmol)을 수차례 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하고, DCM (50 mL)으로 희석한 다음 H_2O (40 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-10% 농도구배), 4-(1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)헥스-5-엔-1-일)-N,N-디메틸-3-비닐아닐린 (1.90 g, 94%)을 오일로서 수득하였다.

[0569] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.70 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 1.75 - 1.95 (m, 2 H) 2.08 - 2.27 (m, 2 H) 2.98 (s, 6 H) 4.92 - 5.01 (m, 2 H) 5.05 (dq, *J*=17.1, 1.8 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=10.9, 1.4 Hz, 1 H) 5.62 (dd, *J*=17.3, 1.7 Hz, 1 H) 5.86 (ddt, *J*=17.1, 10.2, 6.6 Hz, 1 H) 6.60 - 6.87 (m, 2 H) 7.09 (dd, *J*=17.3, 10.9 Hz, 1 H) 7.35 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H). LC-MS 360.4 $[M+H]^+$, RT 2.03분.

[0570] **공정 3: 5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[8]아눌렌-2-아민**

[0571] 4-(1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)헥스-5-엔-1-일)-N,N-디메틸-3-비닐아닐린 (1.88 g, 5.23 mmol)을 톨루엔 (110 mL, 0.05M)에 아르곤 하에 용해하였다. 2세대 그럽스 촉매 (215 mg, 0.25 mmol, 5 mol%)를 첨가하여, 혼합물을 출발 물질이 LC/MS로 확인되는 바와 같이 완전히 소모될 때까지 60℃에서 1.5-2시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각한 후, 톨루엔을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-10% 농도구배), 산물 (1.04 g, 60%)을 수득하였다.

[0572] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm -0.05 (s, 3 H) -0.03 (s, 3 H) 0.88 (s, 9 H) 1.34 - 1.53 (m, 2 H) 1.51 - 1.63 (m, 1 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 2.11 - 2.25 (m, 1 H) 2.25 - 2.37 (m, 1 H) 2.94 (s, 6 H) 5.06 (dd, *J*=11.0, 4.4 Hz, 1 H) 5.82 (ddd, *J*=12.3, 5.4, 4.4 Hz, 1 H) 6.35 (d, *J*=12.3 Hz, 1 H) 6.45 (br. s., 1 H) 6.73 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H). LC-MS 332.4 $[M+H]^+$, RT 1.93분.

[0573] **공정 4: 2-(디메틸아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[8]아눌렌-5-올**

[0574] THF (12 mL) 중의 5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[8]아눌렌-2-아민 (0.954 g, 2.88 mmol) 용액에 TBAF (1M THF, 3.50 mL, 3.50 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 추가로 TBAF (1M THF, 1.00 mL, 1.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 다시 2시간 실온에서 교반한 다음, THF를 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-50% 농도구배), 산물 2-(디메틸아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[8]아눌렌-5-올 (0.595 g, 95%)을 수득하였다.

[0575] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.41 - 1.63 (m, 3 H) 1.84 (br. s., 1 H) 1.99 - 2.11 (m, 1 H) 2.16 -

2.30 (m, 2 H) 2.94 (s, 6 H) 5.13 (dd, *J*=10.9, 4.3 Hz, 1 H) 5.85 (dt, *J*=12.1, 5.4 Hz, 1 H) 6.39 (d, *J*=12.1 Hz, 1 H) 6.49 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 6.76 (dd, *J*=8.7, 2.5 Hz, 1 H) 7.43 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H). LC-MS 218.3 $[M+H]^+$, RT 0.67분.

[0576] **공정 5: 2-(디메틸아미노)-7,8-디하이드로벤조[8]아눌렌-5(6H)-온**

[0577] DCM (20 mL) 중의 2-(디메틸아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[8]아눌렌-5-올 (0.595 g, 2.74 mmol) 용액에 DDQ (0.750 g, 3.30 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 왕성하게 실온에서 20분 간 교반한 다음 고형물을 여과 제거하고, DCM (10 mL)으로 세척하였다. 모액을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-30% 농도구배), 2-(디메틸아미노)-7,8-디하이드로벤조[8]아눌렌-5(6H)-온 (0.381 g, 65%)을 고형물로서 수득하였다.

[0578] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.00 - 2.07 (m, 2 H) 2.12 - 2.19 (m, 2 H) 2.79 - 2.88 (m, 2 H) 3.05 (s, 6 H) 6.02 (dt, *J*=11.7, 8.5 Hz, 1 H) 6.41 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 6.65 (dd, *J*=9.0, 2.7 Hz, 1 H) 6.82 (d, *J*=11.7 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H). LC-MS 216.2 $[M+H]^+$, RT 1.24분.

[0579] **공정 6: 2-(디메틸아미노)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-온**

[0580] MeOH (10 mL) 및 DCM (1 mL) 중의 2-(디메틸아미노)-7,8-디하이드로벤조[8]아눌렌-5(6H)-온 (0.381 g, 1.75 mmol) 용액을 Pd/C (10%, 50 mg) 상에서 60분간 H_2 1 atm 하에 수소 첨가 반응을 수행하고, 케톤 환원을 피하기 위해 LCMS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, 촉매를 여과 제거하고, 여과물을 DCM (10 mL)으로 세척하다. 모액을 농축하여, 산물 (0.358 g, 93%)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[0581] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.38 - 1.48 (m, 2 H) 1.75 - 1.92 (m, 4 H) 3.03 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H) 3.05 (s, 6 H) 3.18 (t, *J*=6.9 Hz, 2 H) 6.39 (d, *J*=2.8 Hz, 1 H) 6.60 (dd, *J*=9.1, 2.8 Hz, 1 H) 8.06 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H). LC-MS 218.2 $[M+H]^+$, RT 1.27분.

[0582] **공정 7: 5-((2,4-디메톡시벤질)이미노)-N,N-디메틸-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[8]아눌렌-2-아민**

[0583] DCM (5 mL) 중의 2-(디메틸아미노)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-온 (0.358 g, 1.64 mmol) 용액에, 2,4-디메톡시벤질아민 (0.27 mL, 1.87 mmol)과 NEt_3 (0.65 mL, 4.66 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, $TiCl_4$ (1M DCM, 1.10 mL, 1.10 mmol) 용액을 30분에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM (10 mL)으로 희석하고, 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 5 mL)로 퀀칭하였다. 왕성하게 교반한 후, 유기상을 PTFE 상 분리기를 이용하여 분리시킨 다음, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 산물(0.60 g, quant)을 노란색 오일로서 수득하였고, 이를 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0584] **공정 8: 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-(디메틸아미노)-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트**

[0585] 산물 5-((2,4-디메톡시벤질)이미노)-N,N-디메틸-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[8]아눌렌-2-아민 (0.30 g, 0.82 mmol)과 디메틸 2-(메톡시메틸렌)말로네이트 (0.26 g, 1.49 mmol)를 Ph_2O (2.0 mL) 중에 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 200℃에서 예열한 가열 블록 위에 놓고, 최초 MeOH 기포 발생이 관찰된 후 (내부 반응 온도 ~160℃에서 발생함) 10분 간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 -> EtOAc/헥산 0-70% 농도구배), 산물을 노란색 폼으로서 수득하였다 (0.112 g, 29%의 2 단계 수율)

[0586] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.30 - 1.45 (m, 2 H) 1.83 (dd, *J*=13.9, 11.0 Hz, 1 H) 1.87 - 1.99 (m, 3 H) 2.39 (dd, *J*=13.2, 7.6 Hz, 1 H) 2.47 (dd, *J*=13.9, 7.3 Hz, 1 H) 2.98 (s, 6 H) 3.51 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 5.11 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 5.28 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 6.25 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.32 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 6.48 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H) 6.73 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 6.84 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H). LC-MS 477.4 $[M+H]^+$, RT 1.45분.

[0587] **공정 9: 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-(디메틸아미노)-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산**

[0588] THF (1 mL) 중의 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-(디메틸아미노)-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (0.112 g, 0.24 mmol)와 LiOH (1M aq, 0.50 mL, 0.50 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 그런 후, 혼합물에 1M HCl을 첨가하여 pH~2로 산성화하고, 산물을 DCM (3x5 mL)으로 추출하였다. Na_2SO_4 상에서 유기상을 건조한 후, 용매를 제거하여, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-(디메틸아미노)-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산 (0.107 g)을 고형물로서 정량적인 수율로 수득하였다. LC-MS 463.4 $[M+H]^+$, RT 1.48분.

[0589] **공정 10: 10-(디메틸아미노)-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산**

[0590] DCM (1 mL) 중의 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-(디메틸아미노)-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산 (0.107 g, 0.23 mmol) 용액에 i-Pr_3SiH (0.25 mL)와 TFA (0.50 mL)를 처리하였다. 45분간 실온에서 교반한 후, 용매를 감압 하에 제거한 다음, 잔류물을 Et_2O로 트리투레이션하였다. 고형물을 여과하고 Et_2O로 세척하여, 10-(디메틸아미노)-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산 (0.0478 g, 65%의 2 단계 수율)을 밝은 노란색 고형물로 수득하였다.

[0591] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 - 1.43 (m, 2 H) 1.76 (dd, *J*=13.6, 11.3 Hz, 1 H) 1.96 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H) 2.02 (t, *J*=9.1 Hz, 1 H) 2.08 (t, *J*=11.3 Hz, 1 H) 2.69 - 2.80 (m, 1 H) 2.98 (s, 3 H) 6.65 - 6.69 (m, 2 H) 7.19 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 13.10 (br. s., 1 H) 15.07 (br. s., 1 H). LC-MS 311.3 $[M-H]^-$, 313.2 $[M+H]^+$, RT 1.13분.

[0592] **실시예 5**

[0593] **10-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산(화합물 5)**

[0594] **공정 1: 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트**

[0595] 상기에서 수득한 산물인 5-((2,4-디메톡시벤질)이미노)-N,N-디메틸-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[8]아눌렌-2-아민 (실시예 4, 공정 7, 0.30 g, 0.82 mmol)과 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (0.28 g, 1.47 mmol)를 Ph_2O (2.0 mL) 중에 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 220℃로 예열된 블록 위에 놓고, 최초 MeOH 기포 발생이 관찰된 후 (내부 반응 온도 ~160℃에서 발생함) 15분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 -> EtOAc/헥산 0-70% 농도구배), 산물을 노란색 폼으로서 수득하였다 (0.178 g, 44%의 2 단계 수율)

[0596] ^1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.29 - 1.44 (m, 2 H) 1.50 (dd, *J*=13.4, 11.2 Hz, 1 H) 1.84 - 2.03 (m, 3 H) 2.41 (dd, *J*=13.1, 7.7 Hz, 1 H) 2.86 (dd, *J*=13.7, 7.7 Hz, 1 H) 2.98 (s, 6 H) 3.51 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 4.00 (s, 3 H) 5.01 (d, *J*=15.8 Hz, 1 H) 5.17 (d, *J*=15.8 Hz, 1 H) 6.25 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 6.33 (dd, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1 H) 6.41 - 6.53 (m, 2 H) 6.74 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 6.85 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 13.71 (s, 1 H). LC-MS 491.4 $[M-H]^-$, 493.4 $[M+H]^+$, RT 1.57분.

[0597] **공정 2: 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산**

[0598] EtOAc (2.0 mL) 중의 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (0.178 g, 0.36 mmol) 현탁물에 LiI (0.14 g, 1.05 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 출발 물질의 완전한 소모가 관찰될 때까지 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 그런 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, HCl (1M aq, 1 mL)로 산성화하였다. 산물을 DCM (3x7 mL)으로 추출하고, 유기상을 NaCl (포화 수용액, 5 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매

를 제거하여, 산물을 노란색 고형물로서 거의 정량적인 수율로 수득하였다 (0.17 g). LC-MS 477.4 $[M-H]^-$, 479.4 $[M+H]^+$, RT 1.64분.

[0599] **공정 3: 10-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산**

[0600] DCM (1.5 mL) 중의 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산 (0.17 g, 0.36 mmol) 용액에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (0.7 mL)와 TFA (0.7 mL)를 처리하였다. 45℃에서 1시간 교반한 후, 용매를 감압 하에 제거한 다음, 잔류물을 Et_2O로 트리투레이션하였다. 고형물을 여과하고 Et_2O로 세척하여, 10-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산 (0.094 g, 80%의 2 단계 수율)을 밝은 노란색 고형물로서 수득하였다.

[0601] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 - 1.44 (m, 2 H) 1.49 (dd, *J*=13.6, 11.3 Hz, 1 H) 1.85 - 1.94 (m, 1 H) 1.97 - 2.07 (m, 1 H) 2.14 (t, *J*=12.3 Hz, 1 H) 2.73 - 2.85 (m, 2 H) 2.98 (s, 6 H) 6.65 - 6.71 (m, 2 H) 7.19 (d, *J*=9.5 Hz, 1 H) 12.63 (br. s., 1 H) 13.87 (br. s., 1 H). LC-MS 327.3 $[M-H]^-$, 329.2 $[M+H]^+$, RT 1.34분.

[0602] **실시예 6**

[0603] **9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 6)**

[0604] **공정 1: 2-클로로-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-온**

[0605] 대상인 7원성 케톤 (7-membered ketone)을 문헌에 따른 3단계 공정으로 유사하게 제조하였다 (*J. Med. Chem.* 2005, *48*, 7351-7362). 3-클로로벤즈알데하이드 (5.62 g, 40.0 mmol)를 위티그 반응에 사용하였으며, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (CH_2Cl_2 중의 0-25% EtOAc), 원하는 산을 백색 고형물로서 수득하였다 (7.3 g, 34.7 mmol, 87%).

[0606] EtOAc (100 mL) 중의 위티그 산물 (5.18 g, 24.6 mmol)의 용액에, Pd/C (10% Degussa type, 1.2 g, 1.13 mmol, 0.05 eq)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 3번의 사이클로 배기시키고, H_2를 재충전하였다. 1시간 후, 혼합물을 셀라이트로 여과하고, EtOAc (3x40 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축하고, 조산물 (5.2 g, 24.5 mmol)을 정량적인 수율로 수득하였고, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0607] 상기에서 수득한 산물 (5.2 g, 24.5 mmol)을 사용하였고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0-25% EtOAc / CH_2Cl_2), 원하는 케톤을 고형물로 수득하였다 (2.82 g, 14.5 mmol, 59%).

[0608] ^1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.77 - 1.86 (m, 2 H) 1.86 - 1.94 (m, 2 H) 2.70 - 2.77 (m, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 2 H) 7.19 - 7.24 (m, 1 H) 7.27 - 7.31 (m, 1 H) 7.69 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H). LC-MS 195.1/197.1 $[M+H]^+$, RT 1.33분.

[0609] **공정 2: N-(2-클로로-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민**

[0610] CH_2Cl_2 (15 mL) 중에 교반한 케톤 용액 (2.82 g, 14.5 mmol)에 4-디메톡시벤질아민 (2.28 mL, 15.2 mmol, 1.05 eq)과 Et_3N (5.30 mL, 38.0 mmol, 2.6 eq)을 0℃에서 순차적으로 첨가하였다. 그런 후, $TiCl_4$ (CH_2Cl_2 중의 1.0M, 9.4 mL, 9.4 mmol, 0.65 eq) 용액을 혼합물에 시린지 펌프를 사용하여 0℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 반응물을 $NaHCO_3$ 포화 수용액을 이용하여 퀀칭하고, CH_2Cl_2 (5X30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조한 다음 농축하고, 조산물 (4.75 g, ca. 13.8 mmol)을 수득하였으며, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS 344.2 $[M+H]^+$, RT 1.03분.

[0611] **공정 3: 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클**

로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트

[0612] Ph_2O (20 mL) 중의 상기에서 수득한 산물 (4.75 g, ca. 13.8 mmol)의 현탁물에 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (4.7 g, 24.7 mmol, 1.8 eq)를 첨가하였다. 쇼트-패스형 증류 장치 (short-path distillation apparatus)를 반응 혼합물이 든 플라스크에 결합시켰다. 반응 혼합물을 230℃에서 10분 간 가열하였다. 메탄올 증류가 끝나면 가열을 중단하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되게 둔 후, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0-25% EtOAc / CH_2Cl_2), 표제 화합물을 수득하였다 (3.57 g, 7.60 mmol, 52%, 2단계).

[0613] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.46 (td, *J*=13.69, 6.90 Hz, 1 H) 1.83 - 1.96 (m, 1 H) 2.01 (dq, *J*=13.36, 6.71 Hz, 1 H) 2.15 (td, *J*=12.69, 7.88 Hz, 1 H) 2.40 (dd, *J*=13.20, 6.27 Hz, 1 H) 2.99 (dd, *J*=14.19, 5.20 Hz, 1 H) 3.54 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 5.03 (d, *J*=15.68 Hz, 1 H) 5.29 (d, *J*=15.68 Hz, 1 H) 6.26 (d, *J*=2.29 Hz, 1 H) 6.30 - 6.37 (m, 1 H) 6.78 (d, *J*=8.43 Hz, 1 H) 7.06 - 7.17 (m, 2 H) 7.17 - 7.25 (m, 1 H) 13.74 (s, 1 H). LC-MS 468.3/470.3 $[M-H]^-$, 470.3 $[M+H]^+$, RT 1.57분.

[0614] **공정 4: 9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드**

[0615] 오븐에서 건조시킨 바이얼을 배기시킨 다음 아르곤을 다시 충전하였다. 앞에서 수득한 산물 (282 mg, 0.60 mmol), 2-(2'-디-*tert*-부틸포스핀)비페닐팔라듐(II) 아세테이트 (14 mg, 0.030 mmol, 0.05 eq) 및 *t*-BuONa (288 mg, 3.0 mmol, 5.0 eq)를 칭량하여, 바이얼에 투입하였다. 바이얼을 배기시킨 후, 아르곤을 다시 충전하였다. 이 고형 혼합물에 톨루엔 (3.0 mL)과 3-디메틸아미노피롤리딘 (0.15 mL, 1.2 mmol, 2.0 eq)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 2시간 가열하였다. 반응물을 1N HCl을 첨가하여 퀀칭한 다음 $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 pH = 7로 중화하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (5X20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 농축한 후, Prep-HPLC로 정제하여(40-90% MeCN/H_2O), 원하는 부가체를 수득하였다.

[0616] CH_2Cl_2 (1.5 mL) 중의 상기에서 수득한 중간산물 현탁물에 TFA (1.5 mL)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 교반하였다. 반응을 LC-MS로 모니터링하였다. 완료 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (1.5 mL)에 용해한 다음 HCl (2.0 mL, 에테르 중의 2.0M)을 첨가하였다. 혼합물을 여과하여, 원하는 산물인 HCl 염을 밝은 갈색 고형물로 수득하였다 (78.0 mg, 0.19 mmol, 31%, 2단계).

[0617] ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.13 - 2.23 (m, 2 H) 2.27 - 2.35 (m, 1 H) 2.41 (br. s., 2 H) 2.58 - 2.66 (m, 3 H) 2.96 - 3.04 (m, 6 H) 3.42 - 3.50 (m, 1 H) 3.63 (dd, *J*=10.52, 6.27 Hz, 1 H) 3.71 (td, *J*=9.22, 3.78 Hz, 1 H) 3.80 - 3.89 (m, 1 H) 4.05 - 4.14 (m, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 6.71 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H). LC-MS 382.1 $[M-H]^-$, 384.1 $[M+H]^+$, RT 0.96분.

[0618] **실시예 7**

[0619] **4-하이드록시-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산(화합물 7)**

[0620] 실시예 6, 공정 4의 일반적인 2단계 부흐발트 커플링 및 탈보호 공정을 수행하였다.

[0621] 커플링 반응에 피롤리딘 (0.10 mL, 1.2 mmol)을 사용하였으며, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제 (0-50% EtOAc / CH_2Cl_2)한 후 원하는 부가체를 수득하였다 (205 mg, 0.42 mmol, 70%). LC-MS 489.2 $[M-H]^-$, 491.1 $[M+H]^+$, RT 1.69분.

[0622] 앞에서 수득한 중간산물 (205 mg, 0.42 mmol)을 본 반응에 사용하였으며, 단순 여과를 통해 원하는 산물을 47%로 수득하였다 (67 mg, 0.20 mmol).

[0623] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.97 (t, *J*=6.46 Hz, 4 H) 2.02 - 2.17 (m, 2 H) 2.28 (br. s., 2 H) 2.49 - 2.55 (m, 2 H) 3.31 (br. s., 4 H) 3.27 - 3.35 (m, 4 H) 6.45 - 6.63 (m, 2 H) 7.34 (d, *J*=9.14 Hz, 1 H) 12.64 (br. s., 1 H) 13.77 (s, 1 H) 16.35 (br. s., 1 H). LC-MS 339.1 $[M-H]^-$, 341.1 $[M+H]^+$, RT 1.43분.

[0624] 실시예 8

[0625] **4-하이드록시-9-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 8)**

[0626] 실시예 6, 공정 4의 일반적인 2단계 부흐발트 커플링 및 탈보호 공정을 수행하였다.

[0627] Tert-부틸 메틸(피롤리딘-3-일)카바메이트 (240 mg, 1.2 mmol)를 커플링 반응에 사용하였으며, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제 (0-10% MeOH / CH_2Cl_2)한 후 원하는 부가체를 수득하였다 (250 mg, 0.40 mmol, 67%).

[0628] 앞에서 수득한 중간산물 (250 mg, 0.40 mmol)을 탈보호화하고, 여과한 후 HCl 염으로서 산물을 수득하였다 (150 mg, 0.37 mmol, 92%).

[0629] ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.18 (quin, *J*=7.05 Hz, 2 H) 2.25 - 2.34 (m, 1 H) 2.40 (br. s., 2 H) 2.50 - 2.59 (m, 1 H) 2.62 (t, *J*=7.05 Hz, 2 H) 2.82 (s, 3 H) 3.43 - 3.53 (m, 1 H) 3.59 - 3.71 (m, 2 H) 3.74 (dd, *J*=11.23, 6.42 Hz, 1 H) 3.97 - 4.04 (m, 1 H) 6.68 (d, *J*=2.36 Hz, 1 H) 6.71 (dd, *J*=8.55, 2.48 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H). LC-MS 368.1 $[M-H]^-$, 370.1 $[M+H]^+$, RT 0.96분.

[0630] 실시예 9

[0631] **9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산트리플루오로아세테이트 (화합물 9)**

[0632] 실시예 6, 공정 4의 일반적인 2단계 부흐발트 커플링 및 탈보호 공정을 수행하였다.

[0633] *N,N*-디벤질-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민 (334 mg, 1.2 mmol)을 커플링 반응에 사용하였으며, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제 (0-20% EtOAc / CH_2Cl_2)한 후 원하는 부가체를 수득하였다 (280 mg, 0.40 mmol, 67%). LC-MS 696.5 $[M-H]^-$, 698.5 $[M+H]^+$, RT 2.05분.

[0634] MeOH (3 mL) 및 CH_2Cl_2 (3 mL) 중의 앞에서 수득한 중간산물 (280 mg, 0.40 mmol)의 용액에 $Pd(OH)_2$ (활성탄 상의 20%, 50 mg)를 투입하였다. 바이얼을 배기시킨 다음 3회 사이클로 H_2를 재충전하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하였다. 여과물을 농축하고, 조산물을 Prep-HPLC (20-75% MeCN / H_2O)로 정제하여, 여과 후 원하는 산물을 수득하였다 (96 mg, 0.15 mmol, 38%). LC-MS 516.5 $[M-H]^-$, 518.4 $[M+H]^+$, RT 1.02분.

[0635] 앞에서 수득한 중간산물 (96 mg, 0.15 mmol)을 최종 탈보호 공정에 사용하여, Prep-HPLC (20-75% MeCN / H_2O)로 정제한 후 산물 유사체를 트리플루오로아세테이트 염 (31 mg, 0.064 mmol, 43%)으로서 수득하였다.

[0636] ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.12 - 2.22 (m, 4 H) 2.39 (br. s., 2 H) 2.51 (t, *J*=2.17 Hz, 1 H) 2.59 (t, *J*=7.05 Hz, 2 H) 3.42 (d, *J*=9.46 Hz, 2 H) 3.77 (d, *J*=9.77 Hz, 2 H) 6.61 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 6.64 (dd, *J*=8.55, 2.48 Hz, 1 H) 7.36 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H). LC-MS 366.3 $[M-H]^-$, 368.3 $[M+H]^+$, RT 0.86분.

[0637] 실시예 10

[0638] **9-((cis,cis)-6-(벤질(메틸)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 10)**

[0639] 실시예 6, 공정 4의 일반적인 2단계 부흐발트 커플링 및 탈보호 공정을 수행하였다.

[0640] *N*-벤질-*N*-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민 (243 mg, 1.2 mmol)을 커플링 반응에 사용하였고, 컬럼 크로마토그래피로 정제 (0-50% EtOAc / CH_2Cl_2)한 후 9-((cis,cis)-6-(벤질(메틸)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산(140 mg, 0.23 mmol, 38%)을 수득하였다. LC-MS 620.6 $[M-H]^-$, 622.5 $[M+H]^+$, RT 1.48분.

[0641] 9-((cis,cis)-6-(벤질(메틸)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시

-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산(140 mg, 0.23 mmol)을 TFA 탈보호 공정에 사용하였으며, 염 교환 이후에 원하는 산물을 하이드로클로라이드 염으로서 수득하였다 (101 mg, 0.20 mmol, 86%).

[0642] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (br. s., 1 H) 1.99 - 2.14 (m, 2 H) 2.25 (br. s., 2 H) 2.31 - 2.40 (m, 1 H) 2.48 - 2.54 (m, 2 H) 2.65 - 2.72 (m, 1 H) 2.87 (br. s., 3 H) 3.15 - 3.21 (m, 1 H) 3.27 - 3.34 (m, 1 H) 3.36 - 3.45 (m, 1 H) 3.65 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H) 4.35 - 4.42 (m, 1 H) 4.44 - 4.52 (m, 1 H) 6.44 - 6.58 (m, 2 H) 7.34 (d, *J*=9.14 Hz, 1 H) 7.50 (br. s., 3 H) 7.58 (br. s., 2 H) 10.41 (br. s., 1 H) 12.71 (s, 1 H) 13.77 (s, 1 H) 16.33 (br. s., 1 H). LC-MS 470.5 $[M-H]^-$, 472.4 $[M+H]^+$, RT 1.00분.

[0643] **실시예 11**

[0644] **4-하이드록시-9-((cis,cis)-6-(메틸아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 11)**

[0645] 본 반응에서 9-((cis,cis)-6-(벤질(메틸)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산(101 mg, 0.20 mmol)을 이용하여 일반적인 수소 첨가 반응 공정을 수행하였으며, 염 교환 후 하이드로클로라이드 염으로서 원하는 유사체를 수득하였다 (45 mg, 0.11 mmol, 55%).

[0646] ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.17 (t, *J*=6.94 Hz, 2 H) 2.27 (br. s., 2 H) 2.39 (br. s., 2 H) 2.59 (t, *J*=7.09 Hz, 2 H) 2.67 (br. s., 1 H) 2.84 (s, 3 H) 3.40 - 3.45 (m, 2 H) 3.80 (d, *J*=9.77 Hz, 2 H) 6.62 (s, 1 H) 6.65 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H) 7.36 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H). LC-MS 380.3 $[M-H]^-$, 382.3 $[M+H]^+$, RT 0.83분.

[0647] **실시예 12**

[0648] **9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 12)**

[0649] **공정 1: 4-메틸디하이드로푸란-2(3H)-온**

[0650] 4-메틸푸란-2(5H)-온 (5.0 g, 50.1 mmol)의 EtOAc (100 mL) 용액에 Pd/C (wt.10% Degussa type, 3.0 g, 2.8 mmol, 0.056 eq)를 실온에서 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시킨 다음 3회 사이클로 H_2를 재충전하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하여, 고형물을 제거한 다음 여과물을 농축하고, 조산물 (5.0 g, 49.9 mmol)을 정량적인 수율로 수득하였고, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0651] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 1.14 - 1.19 (m, 3 H) 2.10 - 2.20 (m, 1 H) 2.60 - 2.72 (m, 2 H) 3.83 - 3.91 (m, 1 H) 4.37 - 4.46 (m, 1 H).

[0652] **공정 2: 4-브로모-3-메틸부탄산**

[0653] AcOH (50 mL) 중의 상기 4-메틸디하이드로푸란-2(3H)-온 (5.0 g, 49.9 mmol) 용액에 실온에서 HBr (HOAc 중의 33%, 15.0 mL, 86.9 mmol, 1.7 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃로 가열하고, 4시간 동안 90℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음에 부어, CH_2Cl_2 (4X40 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여, 조산물 (8.6 g, ca. 47.5 mmol, 95%)을 수득하였으며, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0654] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 1.08 - 1.16 (m, 3 H) 2.27 - 2.41 (m, 2 H) 2.56 - 2.70 (m, 1 H) 3.39 - 3.46 (m, 1 H) 3.46 - 3.54 (m, 1 H).

[0655] **공정 3: (3-카르복시-2-메틸프로필)트리페닐포스포늄 브로마이드**

[0656] 톨루엔 (50 mL) 중의 상기 산 용액 (8.6 g, 47.5 mmol)에 PPh_3 (50 g, 191 mmol, 4.0 eq)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 환류 가열한 다음 48시간 교반하였다. 혼합물을 냉각 및 여과하여, 조산물 (14.1 g, 31.8 mmol,

67%)을 수득하였다. 수득되는 위티그 염을 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0657] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.84 (d, *J*=6.07 Hz, 3 H) 2.15 - 2.32 (m, 3 H) 3.52 - 3.73 (m, 2 H) 7.73 - 7.82 (m, 6 H) 7.82 - 7.96 (m, 9 H).

[0658] **공정 4: 5-(3-클로로페닐)-3-메틸펜탄산**

[0659] DMSO (40 mL) 중의 (3-카르복시-2-메틸프로필)트리페닐포스포늄 브로마이드 (14.1 g, 31.8 mmol) 현탁물에 *t*-BuOK (7.9 g, 70.4 mmol, 2.2 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 수득되는 붉은 색 혼합물을 30분 간 교반한 다음 3-클로로벤즈알데하이드 (3.6 mL, 31.6 mmol, 1.0 eq) 용액을 0℃에서 첨가하였다. 밤새 반응시킨 후, 혼합물을 얼음 (100 g) 위에 부은 후 CH_2Cl_2 (3X25 mL)로 추출하였다. 수상을 6N HCl을 첨가하여 pH=1로 산성화한 다음, CH_2Cl_2 (5X30 mL)로 추출하였다. 유기층을 농축하고, 수득되는 조산물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0-25% EtOAc / CH_2Cl_2), 원하는 산물 (3.25 g, 14.5 mmol, 45%)을 *E/Z* 이성질체 혼합물로서 수득하였다. LC-MS 223.6/225.5 $[M-H]^-$, RT 1.23분.

[0660] EtOAc (30 mL) 중의 상기 위티그 산물 용액 (3.25 g, 14.5 mmol)에 Pd/C (10% Degussa type, 1.2 g, 1.13 mmol, 0.08 eq)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 배기시킨 다음, 3회 사이클로 H_2를 재충전하였다. 1시간 후, 혼합물을 셀라이트로 여과하고, EtOAc (3X40 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축하여, 조산물 (3.1 g, 13.7 mmol, 94%)을 수득하였으며, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0661] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.06 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 1.48 - 1.60 (m, 1 H) 1.66 - 1.75 (m, 1 H) 1.97 - 2.07 (m, 1 H) 2.20 - 2.29 (m, 1 H) 2.37 - 2.44 (m, 1 H) 2.55 - 2.62 (m, 1 H) 2.63 - 2.71 (m, 1 H) 7.07 (dt, *J*=7.25, 1.50 Hz, 1 H) 7.13 - 7.25 (m, 3 H). LC-MS 225.5/227.5 $[M-H]^-$, RT 1.28분.

[0662] **공정 5: 2-클로로-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-온**

[0663] 5-(3-클로로페닐)-3-메틸펜탄산 (3.1 g, 13.7 mmol) 및 PPA (30 g)를 플라스크에서 혼합하여, 130℃로 가열하고, 1시간 교반하였다. 혼합물을 조심스럽게 얼음 (100 g) 위에 부은 후, CH_2Cl_2 (3X40 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 농축하고, 수득되는 조산물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0-25% EtOAc / 헥산), 원하는 케톤을 수득하였다 (1.89 g, 9.1 mmol, 66%).

[0664] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.07 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 1.48 - 1.55 (m, 1 H) 1.96 - 2.15 (m, 2 H) 2.59 (dd, *J*=14.82, 9.30 Hz, 1 H) 2.78 (dd, *J*=14.74, 4.02 Hz, 1 H) 2.86 (ddd, *J*=15.00, 6.31, 3.47 Hz, 1 H) 2.95 - 3.04 (m, 1 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 1 H) 7.68 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H). LC-MS 209.5/211.5 $[M+H]^+$, RT 1.41분.

[0665] **공정 6: N-(2-클로로-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민**

[0666] CH_2Cl_2 (15 mL) 중에 교반한 2-클로로-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-온 (1.89 g, 9.1 mmol) 용액에 2,4-디메톡시벤질아민 (1.43 mL, 9.5 mmol, 1.05 eq)과 Et_3N (3.30 mL, 23.7 mmol, 2.6 eq)을 0℃에서 순차적으로 첨가하였다. 그런 후, $TiCl_4$ (CH_2Cl_2 중의 1.0M, 6.0 mL, 6.0 mmol, 0.66 eq) 용액을 혼합물에 시린지 펌프를 사용하여 0℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 반응물에 $NaHCO_3$ 포화 수용액을 첨가하여 퀀칭한 후, 용매화물을 CH_2Cl_2 (5X30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조 및 농축하여, 조산물 (2.68 g, ca. 7.5 mmol)을 수득하였으며, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS 358.7 $[M+H]^+$, RT 1.03분.

[0667] **공정 7: 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트**

[0668] Ph_2O (15 mL) 중의 상기에서 수득한 조산물 (2.68 g, ca. 7.5 mmol)의 현탁물에 트리메틸 메탄트리카르복실레이

트 (3.23 g, 17.0 mmol, 2.3 eq)를 첨가하였다. 쇼트-패스형의 증류 장치를 반응 혼합물이 든 플라스크에 결합시켰다. 반응물을 230℃에서 10분 간 가열하였다. 메탄올 증류가 끝난 후 가열을 정지하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되게 둔 후, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0-25% EtOAc / CH_2Cl_2), 산물을 수득하였다 (2.40 g, 4.96 mmol, 55%, 2단계).

[0669] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.38 (d, *J*=7.09 Hz, 3 H) 1.62 - 1.75 (m, 1 H) 1.75 - 2.15 (m, 1 H) 2.18 - 2.27 (m, 1 H) 2.27 - 2.39 (m, 2 H) 3.52 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 4.02 (m, 3 H) 4.96 - 5.02 (m, 1 H) 5.39 (d, *J*=15.45 Hz, 1 H) 6.20 - 6.28 (m, 1 H) 6.28 - 6.38 (m, 1 H) 6.77 (d, *J*=8.35 Hz, 1 H) 7.06 - 7.13 (m, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 1 H) 7.18 - 7.25 (m, 1 H) 13.96 (br. s., 1 H). LC-MS 482.9/484.9 $[M-H]^-$, 484.8 $[M+H]^+$, RT 1.60분.

[0670] **공정 8: 9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드**

[0671] 오븐에서 건조시킨 바이얼을 배기시킨 후, 아르곤을 다시 충전하였다. 바이얼에 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (242 mg, 0.50 mmol), 2-(2'-디-*tert*-부틸포스핀)비페닐팔라듐(II) 아세테이트 (10 mg, 0.022 mmol, 0.04 eq) 및 *t*-BuONa (240 mg, 2.5 mmol, 5.0 eq)를 투입하였다. 바이얼을 배기시킨 후 아르곤을 다시 충전하였다. 고형 혼합물에 톨루엔 (3.0 mL)과 3-디메틸아미노피롤리딘 (0.13 mL, 1.0 mmol, 2.0 eq)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 2시간 가열하였다. 반응물을 1N HCl로 퀀칭하고, $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 pH = 7로 중화하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (5X20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 농축한 다음, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0-5% MeOH / CH_2Cl_2), 원하는 부가체를 수득하였다 LC-MS 547.1 $[M-H]^-$, 549.1 $[M+H]^+$, RT 1.09분.

[0672] CH_2Cl_2 (1.5 mL) 중의 앞에서 수득한 중간산물의 현탁물에 TFA (1.5 mL)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 교반하였다. 반응을 LC-MS로 모니터링하였다. 완료 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (1.5 mL)에 용해한 다음, HCl (2.0 mL, 에테르 중의 2.0M)을 첨가하였다. 혼합물을 을 여과하여, 원하는 산물을 밝은 노란색 고형물 HCl 염으로 수득하였다 (99.0 mg, 0.23 mmol, 46%, 2단계).

[0673] ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 0.75 (br. s., 3 H) 1.85 - 2.03 (m, 2 H) 2.31 (dq, *J*=12.98, 8.34 Hz, 1 H) 2.48 (br. s., 1 H) 2.57 - 2.71 (m, 3 H) 3.01 (d, *J*=4.97 Hz, 6 H) 3.43 - 3.52 (m, 1 H) 3.58 - 3.67 (m, 1 H) 3.67 - 3.76 (m, 1 H) 3.85 (dd, *J*=10.60, 7.61 Hz, 1 H) 4.09 (quin, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.71 (dd, *J*=8.47, 2.33 Hz, 1 H) 7.38 (d, *J*=8.43 Hz, 1 H). LC-MS 396.2 $[M-H]^-$, 398.2 $[M+H]^+$, RT 0.84 분.

[0674] **실시예 13**

[0675] **9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 13)**

[0676] 실시예 실시예 12, 공정 8의 일반적인 2단계 부흐발트 커플링 및 탈보호 공정을 수행하였다.

[0677] *N,N*-디벤질-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민 (278 mg, 1.0 mmol)을 커플링 반응에 사용하였으며, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제 (0-20% EtOAc / CH_2Cl_2)한 후 원하는 부가체를 수득하였다 (200 mg, 0.28 mmol, 56%).

[0678] MeOH (3 mL)와 CH_2Cl_2 (3 mL) 중의, 앞에서 수득한 중간산물 (200 mg, 0.28 mmol)의 용액에, $Pd(OH)_2$ (탄소 상의 20 wt%, 50 mg)를 투입하였다. 바이얼을 배기시킨 다음, 3회 사이클로 H_2를 재충전하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하였다. 여과물을 농축하여, 조산물을 수득하였으며, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0679] CH_2Cl_2 (1.5 mL) 중의 상기 중간산물의 현탁물에 TFA (1.5 mL)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3

시간 교반하였다. 반응을 LC-MS로 모니터링하였다. 완료 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (1.5 mL)에 용해한 다음, HCl (2.0 mL, 에테르 중의 2.0M)을 첨가하였다. 혼합물을 여과하여, 원하는 산물을 밝은 노란색 고형물인 HCl 염으로 수득하였다 (85.0 mg, 0.20 mmol, 73%, 2단계).

[0680] ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 0.74 (br. s., 3 H) 1.90 - 1.98 (m, 1 H) 2.10 - 2.21 (m, 2 H) 2.47 (br. s., 1 H) 2.50 (t, *J*=2.21 Hz, 1 H) 2.54 - 2.70 (m, 3 H) 3.39 - 3.43 (m, 2 H) 3.77 (dd, *J*=9.77, 2.21 Hz, 2 H) 6.59 (d, *J*=2.52 Hz, 1 H) 6.63 (dd, *J*=8.51, 2.52 Hz, 1 H) 7.32 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H). LC-MS 380.2 $[M-H]^-$, 382.2 $[M+H]^+$, RT 0.83분.

[0681] **실시예 14**

[0682] **9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4,7-디하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산트리플루오로아세테이트 염 (화합물 14)**

[0683] **공정 1: 1-(2-브로모-5-클로로페닐)부트-3-엔-1-올**

[0684] THF (30 mL) 중의 2-브로모-5-클로로벤즈알데하이드 (4.39 g, 20.0 mmol)용액에, 알릴마그네슘 브로마이드 (1.0M/에테르, 24.0 mL, 24.0 mmol, 1.2 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온으로 승온되게 둔 후 1시간 교반하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, 반응물을 NH_4Cl 포화 수용액으로 퀀칭하고, 에테르 (3X30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조한 다음 농축하여 조산물 (5.30 g, ca. 20 mmol)을 수득하였으며, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0685] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.26 - 2.36 (m, 1 H) 2.65 (dddt, *J*=12.85, 6.38, 3.63, 1.18, 1.18 Hz, 1 H) 5.05 (dd, *J*=8.51, 3.47 Hz, 1 H) 5.19 - 5.27 (m, 2 H) 5.82 - 5.95 (m, 1 H) 7.13 (dd, *J*=8.51, 2.52 Hz, 1 H) 7.45 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=2.52 Hz, 1 H).

[0686] **공정 2: 2-(1-(벤질옥시)부트-3-에닐)-1-브로모-4-클로로벤젠**

[0687] THF (30 mL) 및 DMF (7.5 mL)의 혼합 용매 중에 교반한 1-(2-브로모-5-클로로페닐)부트-3-엔-1-올 (2.65 g, ca. 10.0 mmol) 용액에 NaH (미네랄 오일 중의 60%, 624 mg, 15.6 mmol, 1.6 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후 0.5시간 교반하고, 이를 0℃로 냉각시킨 다음 BnBr (1.43 mL, 12.0 mmol, 1.2 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 반응물을 $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 퀀칭하고, 에테르 (3X30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조 및 농축하고, 조산물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (50% CH_2Cl_2 / 헥산), 순수한 산물을 수득하였다 (3.41 g, 9.7 mmol).

[0688] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.42 - 2.52 (m, 2 H) 4.32 (d, *J*=10.25 Hz, 1 H) 4.49 (d, *J*=10.25 Hz, 1 H) 4.80 (dd, *J*=7.25, 5.04 Hz, 1 H) 5.04 - 5.12 (m, 2 H) 5.87 (ddt, *J*=17.10, 10.32, 6.94, 6.94 Hz, 1 H) 7.14 (dd, *J*=8.51, 2.52 Hz, 1 H) 7.29 - 7.42 (m, 5 H) 7.45 - 7.49 (m, 1 H) 7.54 (d, *J*=2.84 Hz, 1 H).

[0689] **공정 3: 1-(2-(1-(벤질옥시)부트-3-에닐)-4-클로로페닐)프로프-2-엔-1-올**

[0690] THF (25 mL) 중의 상기 2-(1-(벤질옥시)부트-3-에닐)-1-브로모-4-클로로벤젠 (3.41 g, 9.7 mmol) 용액에 *n*-BuLi (2.5M/헥산, 4.7 mL, 11.8 mmol, 1.2 eq)를 -78℃에서 점적 첨가하였다. 혼합물을 20분 간 -78℃에서 교반한 다음, 아크롤레인 (1.0 mL, 15.0 mmol, 1.5 eq)을 첨가하였다. 1시간 후 -78 ℃에서, 반응물을 NH_4Cl 포화 수용액으로 퀀칭하고, 에테르 (3X30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조 및 농축하고, 조산물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0-15% EtOAc / 헥산), 원하는 산물을 수득하였다 (2.2 g, 6.7 mmol, 67%, 2단계).

[0691] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.33 - 2.52 (m, 1 H) 2.53 - 2.68 (m, 1 H) 4.28 (t, *J*=11.51 Hz, 1 H) 4.48 (dd, *J*=11.82, 8.35 Hz, 1 H) 4.70 - 4.82 (m, 1 H) 5.03 - 5.12 (m, 2 H) 5.18 - 5.25 (m, 1 H) 5.30 (dq, *J*=17.26, 1.18 Hz, 1 H) 5.37 - 5.44 (m, 1 H) 5.79 - 5.91 (m, 1 H) 5.95 - 6.05 (m, 1 H) 7.27 - 7.39 (m, 6 H) 7.40 - 7.44 (m, 1 H) 7.51 - 7.55 (m, 1 H).

[0692] **공정 4: 1-(2-(1-(벤질옥시)부트-3-에닐)-4-클로로페닐)프로프-2-엔-1-온**

[0693] CH_2Cl_2 (100 mL) 중의 상기 1-(2-(1-(벤질옥시)부트-3-에닐)-4-클로로페닐)프로프-2-엔-1-올 (4.8 g, 14.6 mmol) 용액에, MnO_2를 4번에 나누어 (4x6.3 g, 289.6 mmol, 20.0 eq) 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2시간 교반한 다음 셀라이트로 여과하여, 고형물을 제거하였다. 여과물을 농축하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (50% CH_2Cl_2 / 헥산), 원하는 케톤을 수득하였다 (2.0 g, 6.1 mmol, 42%).

[0694] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.46 - 2.54 (m, 2 H) 4.31 (d, *J*=10.25 Hz, 1 H) 4.43 (d, *J*=10.25 Hz, 1 H) 4.83 (dd, *J*=6.94, 5.67 Hz, 1 H) 5.02 - 5.08 (m, 2 H) 5.86 (ddt, *J*=17.18, 10.25, 6.94, 6.94 Hz, 1 H) 6.02 - 6.05 (m, 1 H) 6.12 - 6.17 (m, 1 H) 6.70 - 6.81 (m, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 6 H) 7.43 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H) 7.73 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H).

[0695] **공정 5:9-(벤질옥시)-2-클로로-8,9-디하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-온**

[0696] 톨루엔 (100 mL) 중의 상기 1-(2-(1-(벤질옥시)부트-3-에닐)-4-클로로페닐)프로프-2-엔-1-온 (1.9 g, 5.8 mmol) 용액에 그럽스 II 촉매 (148 mg, 0.17 mmol, 3mol%)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃로 가열하고, 1.5시간 교반하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0-10% EtOAc / 헥산), 산물을 수득하였다(1.6 g, 5.4 mmol, 92%).

[0697] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.78 - 2.86 (m, 1 H) 2.90 - 2.98 (m, 1 H) 4.35 (d, *J*=10.25 Hz, 1 H) 4.49 (d, *J*=10.25 Hz, 1 H) 4.64 (dd, *J*=7.41, 2.36 Hz, 1 H) 6.30 (dt, *J*=10.25, 1.89 Hz, 1 H) 6.52 (dt, *J*=10.25, 4.89 Hz, 1 H) 7.24 - 7.44 (m, 7 H) 7.71 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H).

[0698] **공정 6: 2-클로로-9-하이드록시-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-온**

[0699] EtOAc (20 mL) 중의 9-(벤질옥시)-2-클로로-8,9-디하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-온 (1.85 g, 6.2 mmol) 용액에 Pd/C (10wt% Degussa type, 500 mg)를 첨가하였다. 플라스크를 배기하고, 3회 사이클로 H_2를 재충전하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하였다. 여과물을 농축하고, 조산물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0-20% EtOAc / 헥산), 원하는 산물을 수득하였다 (1.18 g, 5.6 mmol, 90%).

[0700] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.72 - 1.90 (m, 2 H) 1.96 (dq, *J*=13.56, 6.73 Hz, 1 H) 2.15 - 2.27 (m, 1 H) 2.55 - 2.65 (m, 1 H) 2.85 - 2.95 (m, 1 H) 5.04 (br. s., 1 H) 7.35 (dd, *J*=8.04, 2.05 Hz, 1 H) 7.44 - 7.54 (m, 1 H) 7.58 (d, *J*=6.62 Hz, 1 H). LC-MS 211.1 $[M+H]^+$, RT 1.00분.

[0701] **공정 7: 9-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-2-클로로-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-온**

[0702] CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 2-클로로-9-하이드록시-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-온 (1.18 g, 5.6 mmol) 용액에 이미다졸 (760 mg, 11.2 mmol, 2.0 eq)을 첨가한 다음 TBS-Cl (1.7 g, 11.3 mmol, 2.0 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 반응물을 $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 퀀칭하고, CH_2Cl_2 (4X30 mL)로 추출하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 조산물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (50% CH_2Cl_2 / 헥산), 원하는 케톤을 수득하였다 (1.64 g, 5.0 mmol, 90%).

[0703] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm -0.13 (s, 3 H) 0.05 (s, 3 H) 0.87 (s, 9 H) 1.71 - 1.84 (m, 2 H) 1.93 (td, *J*=13.64, 6.15 Hz, 1 H) 2.04 - 2.14 (m, 1 H) 2.57 (ddd, *J*=18.29, 8.04, 3.63 Hz, 1 H) 2.95 (ddd, *J*=18.36, 8.59, 3.63 Hz, 1 H) 4.92 (t, *J*=5.52 Hz, 1 H) 7.33 (dd, *J*=8.04, 2.05 Hz, 1 H) 7.37 (d, *J*=1.89 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H).

[0704] **공정 8:N-(9-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-2-클로로-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민**

[0705] CH_2Cl_2 (6 mL) 중에 교반한 9-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-2-클로로-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-온 (1.64 g, 5.0 mmol) 용액에 2,4-디메톡시벤질아민 (0.76 mL, 5.1 mmol, 1.01 eq)과 이후에 Et_3N (1.8 mL,

12.9 mmol, 2.6 eq)을 0℃에서 첨가하였다. 그런 후, $TiCl_4$ (1.0M/CH_2Cl_2, 3.3 mL, 3.3 mmol, 0.66 eq) 용액을 시린지 펌프를 통해 0℃에서 30분간 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 반응물을 $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 퀀칭하고, CH_2Cl_2 (5X30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조 및 농축하여 조산물을 수득하였으며, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS 474.3/476.3 $[M+H]^+$, RT 1.28분.

[0706] **공정 9: 메틸 7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트**

[0707] Ph_2O (10 mL) 중의 앞에서 수득한 중간산물의 현탁물에 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (1.6 g, 8.4 mmol, 1.7 eq)를 실온에서 첨가하였다. 쇼트-패스형의 증류 장치를 플라스크에 결합시켜, 반응 혼합물을 230℃에서 10분 간 가열하였다. 메탄올 증류가 끝나면 가열을 중지하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되게 둔 다음 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0-25% EtOAc / CH_2Cl_2), 산물 (1.13 g, 1.9 mmol, 37%, 2단계)을 수득하였다.

[0708] ^1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm -0.13 (s, 3 H) -0.03 (s, 3 H) 0.90 (s, 9 H) 1.51 (td, *J*=13.87, 7.25 Hz, 1 H) 1.66 - 1.77 (m, 1 H) 2.36 (tdd, *J*=13.28, 13.28, 7.49, 6.31 Hz, 1 H) 2.94 (dd, *J*=14.50, 5.36 Hz, 1 H) 3.56 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 4.31 - 4.40 (m, 1 H) 5.10 (d, *J*=16.08 Hz, 1 H) 5.25 (d, *J*=16.08 Hz, 1 H) 6.28 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) 6.34 (dd, *J*=8.51, 2.21 Hz, 1 H) 6.73 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H) 7.11 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H) 7.25 (dd, *J*=8.20, 2.21 Hz, 3 H) 7.64 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) 13.78 (s, 1 H). LC-MS 598.5/600.4 $[M-H]^-$, 600.4 $[M+H]^+$, RT 1.95분.

[0709] **공정 10: 9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4,7-디하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산트리플루오로아세테이트 염**

[0710] 오븐에서 건조시킨 바이얼을 배기시킨 다음 아르곤을 다시 충전하였다. 바이얼에 메틸 7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (300 mg, 0.50 mmol), *N,N*-디벤질-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민 (278 mg, 1.0 mmol, 2.0 eq), 2-(2'-디-*tert*-부틸포스핀)비페닐팔라듐(II) 아세테이트 (10 mg, 0.022 mmol, 0.04 eq), 및 *t*-BuONa (240 mg, 2.5 mmol, 5.0 eq)를 투입하였다. 바이얼을 배기시킨 후 아르곤을 다시 충전하였다. 고형 혼합물에 톨루엔 (3 mL)을 첨가하고, 수득되는 혼합물을 90℃에서 2시간 가열하였다. 반응물을 1N HCl로 퀀칭한 다음 $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 pH = 7로 중화하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (5X20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 농축한 다음, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (0-20% EtOAc / CH_2Cl_2).

[0711] MeOH (3 mL) 및 CH_2Cl_2 (3 mL) 중의 앞에서 수득한 중간산물의 용액에 $Pd(OH)_2$/C (20wt%, 50 mg)를 투입하였다. 바이얼을 배기시킨 다음 3회 사이클로 H_2를 재충전하였다. 출발 물질이 소모되면, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하였다. 여과물을 농축하여, 조산물을 수득하였으며, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS 646.5 $[M-H]^-$, 648.4 $[M+H]^+$, RT 1.23분.

[0712] CH_2Cl_2 (1.5 mL) 중의 상기 수소화 산물의 현탁물에 TFA (1.0 mL)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 LC-MS로 모니터링하였다. 완료 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (1.5 mL)에 용해한 다음 TFA (2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, CH_2Cl_2와 에테르로 세척하여, 산물 트리플루오로아세테이트 염 (77 mg, 0.15 mmol, 31%, 3단계)을 밝은 갈색 고형물로 수득하였다.

[0713] ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 1.87 - 2.04 (m, 2 H) 2.19 (br. s., 2 H) 2.52 (s, 1 H) 2.54 - 2.63 (m, 1 H) 2.84 - 2.91 (m, 1 H) 3.43 - 3.48 (m, 2 H) 3.78 - 3.83 (m, 2 H) 4.57 - 4.65 (m, 1 H) 6.67 (dd, *J*=8.67, 2.36 Hz, 1 H) 6.97 (d, *J*=1.89 Hz, 1 H) 7.37 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H). LC-MS 382.1 $[M-H]^-$, 384.2 $[M+H]^+$, RT 0.66분.

[0714] **실시예 15**

[0715] **9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4,7-디하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵**

타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 15)

[0716] 실시예 14의 공정 10에 따른 일반적인 2단계 부흐발트 커플링 및 탈보호 공정을 수행하였다.

[0717] *N,N*-디메틸피롤리딘-3-아민 (0.15 mL, 1.0 mmol)을 커플링 반응에 사용하였으며, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제 (0-5% MeOH / CH_2Cl_2)한 후 원하는 부가체 (270 mg, 0.41 mmol, 81%)를 수득하였다. LC-MS 662.2 $[M-H]^-$, 664.2 $[M+H]^+$, RT 1.29 min

[0718] CH_2Cl_2 (1.5 mL) 중의 상기에서 수득한 중간산물의 현탁물에 TFA (1.0 mL)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20시간 교반하였다. 반응을 LC-MS로 모니터링하였다. 완료 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (1.5 mL)에 용해한 다음 HCl (2.0 mL, 에테르 중의 2.0M)을 첨가하였다. 혼합물을 여과한 다음 CH_2Cl_2와 에테르로 세척하여, 원하는 산물 (52 mg, 0.12 mmol, 29%)을 오프-화이트 고형물 HCl 염으로서 수득하였다.

[0719] ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 1.88 - 2.03 (m, 2 H) 2.29 - 2.39 (m, 1 H) 2.53 - 2.70 (m, 2 H) 2.84 - 2.92 (m, 1 H) 3.01 (br. s., 6 H) 3.47 - 3.54 (m, 1 H) 3.67 (br. s., 1 H) 3.75 (br. s., 1 H) 3.88 (br. s., 1 H) 4.12 (br. s., 1 H) 4.64 (t, *J*=8.20 Hz, 1 H) 6.74 (br. s., 1 H) 7.03 (br. s., 1 H) 7.42 (d, *J*=6.62 Hz, 1 H). LC-MS 398.1 $[M-H]^-$, 400.1 $[M+H]^+$, RT 0.68분.

[0720] **실시예 16**

[0721] **4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (화합물 16)**

[0722] **공정 1: 4-아미노-2-클로로-5-((트리메틸실릴)에티닐)벤조니트릴**

[0723] CH_3CN (160 mL) 중의 4-아미노-2-클로로-5-요오도벤조니트릴 (30.30 g, 109 mmol) 현탁물에 에티닐트리메틸실란 (18.6 mL, 131 mmol)과 NEt_3 (30.5 mL, 219 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 탈기한 다음 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.420 g, 1.1 mmol, 1 mol%)와 CuI (0.45 g, 2.4 mmol, 2 mol%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 70℃에서 1.5시간 가열하였다. 실온으로 냉각 후, CH_3CN을 감압 하에 제거하였다. 물 (400 mL)을 잔류물에 첨가하고, 석출물을 여과한 다음 H_2O (2x200 mL)로 세척하고 N_2-기류 하에 건조시켰다. 조산물을 황갈색 고형물로 수득하였으며, 추가적인 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0724] ^1H NMR (500 MHz, 아세톤) δ ppm 0.25 (s, 9 H) 6.14 (br. s., 2 H) 6.97 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H). LC-MS 247.1/249.1 $[M-H]^-$, RT 1.41분.

[0725] **공정 2: 6-클로로-1-메틸-1H-인돌-5-카보니트릴**

[0726] 아르곤으로 탈기한 DMF (270 mL) 중의 조산물 4-아미노-2-클로로-5-((트리메틸실릴)에티닐)벤조니트릴 (*ca* 109 mmol)의 혼합물에 t-BuOK (29.5 g, 263 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 아르곤 하에 가열한 다음 0℃로 냉각시키고, MeI (20.5 mL, 329 mmol)를 점적 첨가하였다. 실온에서 30분간 교반한 후, 혼합물을 HCl (conc, 20 mL)의 존재 하에 얼음 (~500 mL) 위에 조심스럽게 부었다. 석출물을 여과하고 H_2O (2x300 mL)로 세척한 다음 N_2-기류 하에 건조시켰다. 고형물을 DCM/헥산 (농도구배 20-50%)을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 산물 6-클로로-1-메틸-1H-인돌-5-카보니트릴 (18.56 g, 89%)을 수득하였다.

[0727] ^1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 3.81 (s, 3 H) 6.55 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 7.17 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H). LC-MS 191.1 $[M+H]^+$, RT 1.17분.

[0728] **공정 3: 6-클로로-1-메틸-1H-인돌-5-카르브알데하이드**

[0729] DCM (250 mL) 중의 6-클로로-1-메틸-1H-인돌-5-카보니트릴 (11.88 g, 62.32 mmol) 용액에 -78 ℃에서 DIBAL-H (DCM 중의 1M, 75.0 mL, 75.0 mmol)를 ~15분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 10분간 교반

한 다음 ~2시간에 걸쳐 -20℃로 서서히 승온시켰다. LC/MS로 출발 물질의 완전 소모가 확인된 후, 혼합물을 -40℃로 냉각시키고, 반응물에 로셸염 (포화 수용액, 80 mL)을 첨가하여 퀀칭하였다. 수득되는 에멀젼을 실온으로 승온되게 둔 후 왕성하게 ~1시간 교반하였다. 유기상을 분리하고, 수상을 DCM (100 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기상을 30분간 3M HCl (100 mL)과 함께 교반하여, 중간산물의 가수분해를 달성하였다. 유기상을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 100 mL) 및 NaCl (포화 수용액, 100 mL)로 순차적으로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 6-클로로-1-메틸-1H-인돌-5-카르브알데하이드를 고형물로서 수득하였으며 (10.25 g, 85%), 이를 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0730] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 3.72 (s, 3 H) 6.53 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 7.04 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 10.44 (s, 1 H). LC-MS 194.1/196.0 $[M+H]^+$, RT 1.16분.

[0731] **공정 4: 1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-카르브알데하이드**

[0732] 6-클로로-1-메틸-1H-인돌-5-카르브알데하이드 (8.10 g, 41.83 mmol), 포타슘 비닐트리플루오로보레이트 (8.40 g, 62.71 mmol), $Pd(OAc)_2$ (280 mg, 1.25 mmol, 3 mol%), S-Phos 리간드 (1.05 g, 2.56 mmol, 6 mol%) 및 K_2CO_3 (17.40 g, 125.90 mmol)를 함께 500 mL의 둥근 바닥 플라스크에서 혼합하였다. 플라스크를 진공 하에 두고, 아르곤을 다시 충전한 다음, 디옥산 (165 mL)과 H_2O (28 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 85-90℃로 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 물 (150 mL)을 혼합물에 첨가하고, 산물을 DCM (4x150 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 150 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 농축한 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 5-15% 농도구배), 산물을 백색 고형물로서 수득하였다 (6.02 g, 78%).

[0733] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 3.86 (s, 3 H) 5.42 (dd, *J*=10.4, 1.4 Hz, 1 H) 5.69 (dd, *J*=17.3, 1.4 Hz, 1 H) 6.62 (dd, *J*=3.2, 0.9 Hz, 1 H) 7.15 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.76 (dd, *J*=17.3, 10.4 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 10.25 (s, 1 H). LC-MS 186.1 $[M+H]^+$, RT 1.14분.

[0734] **공정 5: 1-(1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-일)펜트-4-엔-1-올**

[0735] THF (65 mL) 중의 1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-카르브알데하이드 (6.02 g, 32.50 mmol) 용액에 -78 ℃에서 3-부테닐마그네슘 브로마이드 (THF 중의 0.5M, 80.0 mL, 40.0 mmol)를 ~10분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 반응물을 -78 ℃에서 10분간 교반하고, 서서히 -10℃로 승온시켰다. 반응물에 NH_4Cl (포화 수용액, 100 mL)을 첨가하여 퀀칭하였다. 산물을 EtOAc (4x150 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 산물을 엷은 노란색 오일로서 수득하였으며 (7.80 g, quant), 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0736] ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤) δ ppm 1.75 - 1.85 (m, 2 H) 2.11 - 2.29 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.01 (d, *J*=4.1 Hz, 1 H) 4.91 (ddt, *J*=10.2, 1.8, 1.2, 1.2 Hz, 1 H) 5.00 (dq, *J*=17.0, 1.8 Hz, 1 H) 5.06 (dt, *J*=7.4, 4.7 Hz, 1 H) 5.19 (dd, *J*=10.9, 1.9 Hz, 1 H) 5.66 (dd, *J*=17.3, 1.9 Hz, 1 H) 5.87 (ddt, *J*=17.0, 10.2, 6.7, 6.7 Hz, 1 H) 6.38 (dd, *J*=2.8, 0.8 Hz, 1 H) 7.20 (d, *J*=2.8 Hz, 1 H) 7.27 (dd, *J*=17.3, 10.9 Hz, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H). LC-MS 224.2 $[M-H_2O+H]^+$, RT 1.28분.

[0737] **공정 6: 1-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5-올**

[0738] 상기에서 수득한 1-(1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-일)펜트-4-엔-1-올 (*ca* 32.50 mmol)을 톨루엔 (650 mL, 0.05M)에 아르곤 하에 용해하였다. 2세대 그럽스 촉매 (800 mg, 0.94 mmol, 3 mol%)를 첨가하고, 혼합물을 LC/MS로 표시되는 바와 같이 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 60℃에서 2시간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 톨루엔을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 10-30% 농도구배), 산물 (5.75 g, 83%)을 엷은 노란색 고형물로서 수득하였다.

[0739] ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤) δ ppm 2.00 - 2.18 (m, 2 H) 2.35 - 2.44 (m, 1 H) 2.45 - 2.55 (m, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 4.05 (d, *J*=4.4 Hz, 1 H) 4.89 (dd, *J*=7.6, 4.4 Hz, 1 H) 5.78 (dt, *J*=12.1, 4.7 Hz, 1 H) 6.38 (dd,

J=3.0, 0.8 Hz, 1 H) 6.54 (dt, *J*=12.1, 2.1 Hz, 1 H) 7.17 (d, *J*=3.0 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H).

[0740] **공정 7: 1-메틸-6,7-디하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-온**

[0741] 활성화된 4Å 분자체 (5.6 g, 250 mg/mmol)에 DCM (115 mL) 중의 1-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5-올 (4.83 g, 22.63 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, NMO (4.00 g, 34.14 mmol)와 TPAP (400 mg, 1.14 mmol, 5 mol%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후 (~1.5 h), 분자체를 여과 제거하고, DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/헥산, 0-25% 농도구배). 산물 (4.04 g, 84%)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[0742] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.50 - 2.56 (m, 2 H) 2.97 - 3.02 (m, 2 H) 6.08 (dt, *J*=11.7, 5.4 Hz, 1 H) 6.56 (dd, *J*=3.2, 0.9 Hz, 1 H) 6.60 (d, *J*=11.7 Hz, 1 H) 7.10 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H). LC-MS 212.2 $[M+H]^+$, RT 1.17분.

[0743] **공정 8: 메틸 1-알릴-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[0744] DCM (35 mL) 중의 1-메틸-6,7-디하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-온 (1.786 g, 8.46 mmol) 용액에, 알릴아민 (0.80 mL, 10.69 mmol)과 NEt_3 (3.2 mL, 22.96 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, $TiCl_4$ 용액 (1M DCM, 5.50 mL, 5.50 mmol)을 30분에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM (100 mL)으로 희석하고, 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 50 mL)로 퀀칭하였다. 왕성하게 교반한 후, 유기상을 PTFE 상 분리기를 이용하여 분리시키고 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 노란색 오일을 수득하였으며, 이를 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0745] 상기에서 수득한 중간산물 N-(1-메틸-6,7-디하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-일리덴)프로프-2-엔-1-아민 (*ca.* 8.46 mmol)과 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (2.75 g, 14.46 mmol)를 Ph_2O (17 mL) 중에서 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 230℃에서 예열한 가열 블록 위에 놓고, 최초 MeOH 기포 발생이 관찰된 후 (내부 반응 온도 ~160℃에서 발생함) 10분 간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 -> EtOAc/헥산 0-80% 농도구배), 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (2.15 g, 56% 총 수율).

[0746] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.11 (ddd, *J*=14.1, 5.8, 2.0 Hz, 1 H) 3.51 (dd, *J*=14.1, 8.0 Hz, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 4.38 (dd, *J*=15.1, 5.9 Hz, 1 H) 4.53 (ddt, *J*=15.1, 4.6, 2.1 Hz, 1 H) 4.75 (dd, *J*=17.2, 1.1 Hz, 1 H) 5.05 (dd, *J*=10.4, 1.1 Hz, 1 H) 5.90 (dddd, *J*=17.2, 10.4, 5.9, 4.6 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, *J*=9.8, 8.0, 5.8 Hz, 1 H) 6.53 (dd, *J*=3.2, 0.9 Hz, 1 H) 6.76 (dd, *J*=9.8, 2.0 Hz, 1 H) 7.20 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 13.72 (br. s., 1 H). LC-MS 375.3 $[M+H]^+$, 377.3 $[M+H]^+$, RT 1.40분.

[0747] **공정 9: 메틸 4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[0748] 메틸 1-알릴-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (2.04 g, 5.42 mmol), 페닐보론산 (0.99 g, 8.12 mmol), $Pd(OAc)_2$ (37 mg, 0.16 mmol, 3 mol%), S-Phos 리간드 (135 g, 0.33 mmol, 6 mol%) 및 K_2CO_3 (2.25 g, 16.28 mmol)를 100 mL의 둥근 바닥 플라스크에서 함께 혼합하였다. 플라스크를 진공 하에 두고, 아르곤을 다시 충전한 다음, 디옥산 (22 mL)과 H_2O (3.6 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 85-90℃ 2.5시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 물 (30 mL)을 혼합물에 첨가하고, 산물을 DCM:MeOH 혼합물 (9:1, 4x80 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 농축한 후, 잔류물을 Et_2O로 트리투레이션하여, 메틸 4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드

로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (1.29 g, 71%)를 녹색-노란색의 고형물로서 수득하였다.

[0749] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.75 (br. s., 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.26 (dt, *J*=9.9, 7.1 Hz, 1 H) 6.58 (dd, *J*=3.2, 0.6 Hz, 1 H) 6.81 (d, *J*=9.9 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 11.34 (br. s., 1 H) 13.62 (br. s., 1 H). LC-MS 337.2 $[M+H]^+$, RT 1.14분.

[0750] **공정 10: 4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산**

[0751] EtOAc (2 mL) 중의 메틸 4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (60.0 mg, 0.18 mmol) 현탁물에 LiI (75.0 mg, 0.56 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 출발 물질의 완전한 소모가 관찰될 때까지 60℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, HCl 수용액 (1M, 2 mL)으로 산성화하고, Et_2O로 희석하였다. 산물을 여과를 통해 수집한 다음 H_2O 및 Et_2O로 세척하였다. 이를 건조한 후, 4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산(33.5 mg, 58%)을 밝은 노란색 고형물로 수득하였다.

[0752] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.82 (br. s., 2 H) 3.86 (s, 3 H) 6.27 (dt, *J*=9.8, 6.9 Hz, 1 H) 6.62 (dd, *J*=3.2, 0.6 Hz, 1 H) 6.85 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 12.70 (br. s., 1 H) 13.94 (s, 1 H). LC-MS 321.2 $[M-H]^-$, 323.2 $[M+H]^+$, RT 1.22분.

[0753] **실시예 17**

[0754] **4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (화합물 17)**

[0755] DCM (10 mL), MeOH (5 mL) 및 AcOH (1 mL) 중의 4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 16, 공정 10, 15.0 mg, 0.04 mmol) 용액에 대해 H_2 1 atm 하에 Pd/C (10%, 15 mg) 상에서 수소 첨가 반응을 수행하였다. 1.5시간 후, 촉매를 여과 제거하고, 여과물을 DCM/MeOH로 세척하였다. 모액을 농축하고, 잔류물을 Et_2O로 트리투레이션하여, 산물 4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산(8.0 mg, 53%)을 밝은 노란색 고형물로서 수득하였다.

[0756] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, *J*=6.8 Hz, 2 H) 2.50 - 2.52 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 2.69 (br. s., 2 H) 3.83 (s, 3 H) 6.54 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 12.85 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H). LC-MS 323.1 $[M-H]^-$, 325.2 $[M+H]^+$, RT 1.24분.

[0757] **실시예 18**

[0758] **8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (화합물 18)**

[0759] **공정 1: 4-브로모-3-클로로-2-플루오로-6-요오도아닐린**

[0760] HOAc (250 mL) 중의 4-브로모-3-클로로-2-플루오로아닐린 (33.4 g, 149 mmol) 현탁물에 NIS (34.2 g, 152 mmol)를 실온에서 4번에 나누어 첨가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 교반한 후, 바로 얼음 (300 g) 위에 부었다. 석출물을 여과하고, H_2O로 세척한 다음 N_2-기류 하에 밤새 건조시켰다. 조산물 (54.4 g, quant.)을 황갈색 고형물로 수득하였으며, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0761] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 4.26 (br. s., 2 H) 7.69 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H). LC-MS 351.7/353.7 $[M+H]^+$, RT 1.54분.

[0762] **공정 2: 4-브로모-3-클로로-2-플루오로-6-((트리메틸실릴)에티닐)아닐린**

[0763] CH_3CN (120 mL) 중의 4-브로모-3-클로로-2-플루오로-6-요오도아닐린 (14.0 g, 40 mmol) 현탁물에 에티닐트리메틸실란 (6.3 mL, 44 mmol)과 NEt_3 (11.2 mL, 80 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 탈기한 다음 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.280 g, 0.4 mmol, 1 mol%)와 CuI (0.153 g, 0.8 mmol, 2 mol%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 70℃에서 1.5시간 가열하였다. 실온으로 냉각 후, CH_3CN을 감압 하에 제거하였다. 물 (400 mL)을 잔류물에 첨가한 다음 혼합물을 CH_2Cl_2 (3x100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 건조 및 농축하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0764] ^1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.27 (s, 9 H) 4.35 (br. s., 2 H) 7.36 (d, *J*=1.89 Hz, 1 H). LC-MS 322.0 $[M+H]^+$, RT 1.76분.

[0765] **공정 3: 5-브로모-6-클로로-7-플루오로-1-메틸-1H-인돌**

[0766] DMF (120 mL) 중의 4-브로모-3-클로로-2-플루오로-6-((트리메틸실릴)에티닐)아닐린 (*ca* 40 mmol) 용액을 아르곤으로 탈기한 다음 t-BuOK (9.9 g, 88 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 아르곤 하에 가열한 다음, 0℃로 냉각시키고, MeI (5.7 mL, 90 mmol)를 점적 첨가하였다. 실온에서 30분간 교반한 후, 혼합물을 조심스럽게 얼음 (~300 mL) 위에 HCl (conc, 7 mL)의 존재 하에 부었다. 석출물을 여과한 다음, H_2O (2x100 mL)로 세척하고, N_2-기류 하에 건조시켰다. 수득되는 조산물 고형물을 DCM/헥산 (농도구배 20-50%)을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 5-브로모-6-클로로-7-플루오로-1-메틸-1H-인돌 (7.80 g, 29.7 mmol, 74%, 4단계)을 수득하였다.

[0767] ^1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 3.98 (d, *J*=1.89 Hz, 3 H) 6.37 - 6.43 (m, 1 H) 7.01 (d, *J*=3.15 Hz, 1 H) 7.65 (d, *J*=1.26 Hz, 1 H).

[0768] **공정 4: 6-클로로-7-플루오로-1-메틸-1H-인돌-5-카르브알데하이드**

[0769] THF (100 mL) 중의 5-브로모-6-클로로-7-플루오로-1-메틸-1H-인돌 (7.80 g, 29.7 mmol) 용액에 -95℃에서 *n*-BuLi (헥산 중의 2.5M, 13.2 mL, 33.0 mmol)를 ~15분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 반응물을 2분간 95℃로 교반한 다음, then DMF (4 mL, 51 mmol)를 점적 첨가하였다. 10분 후, 반응물을 NH_4Cl 포화 수용액으로 퀀칭하고, 에테르 (3x60 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조 및 농축하고, 조산물을 헥산으로부터 트리투레이션하여, 표제 화합물 (4.05 g, 19.1 mmol)을 수득하였다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (50% DCM / 헥산), 추가적인 6-클로로-7-플루오로-1-메틸-1H-인돌-5-카르브알데하이드 (0.849 g, 4.0 mmol, 78%)를 수득하였다.

[0770] ^1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 4.04 (d, *J*=1.89 Hz, 3 H) 6.62 (dd, *J*=3.15, 2.21 Hz, 1 H) 7.08 (d, *J*=3.15 Hz, 1 H) 8.03 - 8.07 (m, 1 H) 10.45 (s, 1 H). LC-MS 212.0/214.0 $[M+H]^+$, RT 1.37분.

[0771] **공정 5: 7-플루오로-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-카르브알데하이드**

[0772] 6-클로로-7-플루오로-1-메틸-1H-인돌-5-카르브알데하이드 (2.7 g, 12.8 mmol), 포타슘 비닐트리플루오로보레이트 (2.6 g, 19.1 mmol), $Pd(OAc)_2$ (86 mg, 0.38 mmol, 3 mol%), S-Phos 리간드 (314 mg, 0.77 mmol, 6 mol%) 및 K_2CO_3 (5.28 g, 38.3 mmol)를 250 mL의 둥근 바닥 플라스크에서 함께 혼합하였다. 플라스크를 진공 하에 두고, 아르곤을 다시 충전한 다음, 디옥산 (45 mL)과 H_2O (9 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 85-90℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 물 (40 mL)을 혼합물에 첨가하고, 산물을 DCM (4x50 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 150 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 농축한 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 5-15% 농도구배), 산물을 밝은 노란색 고형물로서 수득하였다 (2.10 g, 81%).

[0773] ^1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 4.05 (d, *J*=2.21 Hz, 3 H) 5.66 (dt, *J*=17.65, 1.58 Hz, 1 H) 5.74 (ddd, *J*=11.51, 1.58, 0.79 Hz, 1 H) 6.58 - 6.64 (m, 1 H) 7.09 (d, *J*=3.15 Hz, 1 H) 7.22 - 7.33 (m, 1 H) 7.97

(s, 1 H) 10.19 (d, *J*=0.95 Hz, 1 H). LC-MS 204.1 $[M+H]^+$, RT 1.37분.

[0774] **공정 6: 1-(7-플루오로-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-일)펜트-4-엔-1-올**

[0775] THF (10 mL) 중의 7-플루오로-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-카르브알데하이드 (2.1 g, 10.3 mmol) 용액에 -78 ℃에서 3-부테닐마그네슘 브로마이드 (THF 중의 0.5M, 31.0 mL + 12.0 mL, 15.5 mmol + 6.0 mmol)를 1시간 간격으로 ~10분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 10분간 교반하고, 서서히 -10℃로 승온시켰다. 반응물에 NH_4Cl (포화 수용액, 20 mL)을 첨가하여 퀀칭하였다. 산물을 EtOAc (4x50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 엷은-노란색 오일을 수득하였다 (2.49 g, 9.6 mmol, 93%). 산물을 추가적인 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0776] ^1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.82 (d, *J*=3.78 Hz, 1 H) 1.84 - 1.95 (m, 2 H) 2.11 - 2.30 (m, 2 H) 4.00 (d, *J*=2.21 Hz, 3 H) 4.95 - 5.10 (m, 3 H) 5.57 - 5.65 (m, 1 H) 5.69 (dt, *J*=17.73, 2.01 Hz, 1 H) 5.87 (ddt, *J*=17.06, 10.36, 6.62, 6.62 Hz, 1 H) 6.43 (t, *J*=2.68 Hz, 1 H) 6.77 - 6.86 (m, 1 H) 6.97 - 7.01 (m, 1 H) 7.50 (s, 1 H).

[0777] **공정 7: 1-(7-플루오로-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-일)펜트-4-엔-1-온**

[0778] 활성화된 4Å 분자체 (2.6 g, 400 mg/mmol)에 DCM (25 mL) 중의 1-(7-플루오로-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-일)펜트-4-엔-1-올 (1.66 g, 6.4 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, NMO (1.13 g, 9.6 mmol)와 TPAP (112 mg, 0.32 mmol, 5 mol%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후 (~1.5 h), 분자체를 여과 제거하고, DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/헥산, 0-25% 농도구배). 산물 (1.36 g, 83%)을 백색 고형물로 수득하였다.

[0779] ^1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.42 - 2.51 (m, 2 H) 2.98 - 3.06 (m, 2 H) 4.02 (d, *J*=1.89 Hz, 3 H) 5.00 (dq, *J*=10.13, 1.46 Hz, 1 H) 5.07 (dq, *J*=17.06, 1.67 Hz, 1 H) 5.50 - 5.64 (m, 2 H) 5.88 (ddt, *J*=16.98, 10.36, 6.50, 6.50 Hz, 1 H) 6.50 - 6.55 (m, 1 H) 6.89 - 6.99 (m, 1 H) 7.05 (d, *J*=3.15 Hz, 1 H) 7.68 (s, 1 H). LC-MS 258.1 $[M+H]^+$, RT 1.53분.

[0780] **공정 8: 10-플루오로-1-메틸-6,7-디하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-온**

[0781] 톨루엔 (100 mL, 0.05M) 중의 1-(7-플루오로-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-일)펜트-4-엔-1-온 (1.36 g, 5.3 mmol) 용액에, 2세대 그럽스 촉매 (90 + 90 mg, 0.106 + 0.106 mmol, 2 + 2 mol%)를 아르곤 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 C/MS로 표시되는 바와 같이 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 60℃에서 2시간 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각한 후, 톨루엔을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 10-30% 농도구배), 산물 (1.08 g, 89%)을 밝은 노란색 고형물로서 수득하였다.

[0782] ^1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.50 - 2.58 (m, 2 H) 2.94 - 3.01 (m, 2 H) 4.01 (d, *J*=2.21 Hz, 3 H) 6.14 - 6.23 (m, 1 H) 6.53 (t, *J*=2.84 Hz, 1 H) 6.90 - 6.95 (m, 1 H) 7.03 (d, *J*=3.15 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H). LC-MS 230.1 $[M+H]^+$, RT 1.40분.

[0783] **공정 9: 10-플루오로-1-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-온**

[0784] 에틸 아세테이트 (10 mL) 중의 10-플루오로-1-메틸-6,7-디하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-온 (0.62 g, 2.7 mmol) 용액에 대해 H_2 (1atm) 하 Pd/C (10%, 50 mg) 상에서 수소 첨가 반응을 수행하였다. 1.5시간 후, 촉매를 여과 제거하고, 여과물을 에틸 아세테이트 (40 mL)로 세척하였다. 모액을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-15% 농도구배), 산물 (0.514 g, 82%)을 밝은 노란색 고형물로서 수득하였다.

[0785] ^1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.76 - 1.85 (m, 2 H) 1.85 - 1.94 (m, 2 H) 2.71 - 2.79 (m, 2 H) 3.07 (td, *J*=6.46, 1.89 Hz, 2 H) 4.01 (d, *J*=2.21 Hz, 3 H) 6.50 - 6.57 (m, 1 H) 6.99 (d, *J*=3.15 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H). LC-MS 232.2 $[M+H]^+$, RT 0.81 min (1분 방법).

[0786] **공정 10: *N*-(10-플루오로-1-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-일리덴)-2-메틸프로판-2-아**

민

[0787] DCM (5 mL) 중의 10-플루오로-1-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-온 (514 mg, 2.22 mmol) 용액에 2-메틸프로판-2-아민 (1.17 mL, 11.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, $TiCl_4$ (1M DCM, 1.78 mL, 1.78 mmol) 용액을 30분에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 점적 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM (20 mL)으로 희석하고, 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 20 mL)로 퀀칭하였다. 왕성하게 교반한 후, 유기상을 PTFE 상 분리기를 이용하여 분리하여, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 표제 화합물을 노란색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS 287.2 $[M+H]^+$, RT 1.11분.

[0788] **공정 11: 8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산**

[0789] 상기에서 수득한 *N*-(10-플루오로-1-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-일리덴)-2-메틸프로판-2-아민 (*ca*. 2.22 mmol)과 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (0.72 g, 3.79 mmol)를 Ph_2O (5 mL) 중에서 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 230℃에서 예열한 가열 블록 위에 놓고, 10분 간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 석출물을 여과한 다음, 에테르로 세척하여, 조산물을 수득하였으며 (22 mg, 3%), 이를 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS 357.1 $[M+H]^+$, RT 1.38분.

[0790] EtOAc (2 mL) 중의 상기에서 수득한 에스테르 현탁물 (22 mg, 0.062 mmol)에 LiI (50 mg, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 60℃에서 1.5시간 동안 출발 물질의 완전한 소모가 관찰될 때까지 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, HCl 수용액 (1M, 1 mL)으로 산성화하고, Et_2O로 희석하였다. 산물을 여과를 통해 수집하여, H_2O과 Et_2O로 세척하였다. 건조 후, 산물 (12 mg, 57%)을 밝은 노란색 고형물로서 수득하였다

[0791] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.01 - 2.10 (m, 2 H) 2.15 - 2.40 (m, 2 H) 2.55 - 2.85 (m, 2 H) 4.00 (d, *J*=2.21 Hz, 3 H) 6.58 (br. s., 1 H) 7.42 (d, *J*=3.15 Hz, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 12.91 (br. s., 1 H) 14.04 (br. s., 1 H) 16.22 (br. s., 1 H). LC-MS 341.2 $[M-H]^-$, 343.2 $[M+H]^+$, RT 1.39분.

[0792] **실시예 19**

[0793] **2-((에틸아미노)메틸)-8-하이드록시-1-메틸-6-옥소-1,5,6,9-테트라하이드로피리도[3',2':4,5]사이클로펜타[1,2-f]인돌-7-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 19)**

[0794] **공정 1: 4-아미노-2-클로로-5-(3-하이드록시프로프-1-이닐)벤조니트릴**

[0795] CH_3CN (270 mL) 중의, *J. Med. Chem.* 2001, *44*, 3856에 따라 제조한 4-아미노-2-클로로-5-요오도벤조니트릴 (51.73 g, 186 mmol) 용액에, 프로파르길 알코올 (13.3 mL, 223 mmol)과 NEt_3 (52 mL, 373 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 탈기한 다음 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.30 g, 1.85 mmol)와 CuI (0.70 g, 3.67 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 2시간 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 가열하였다. 실온으로 냉각 후, CH_3CN을 감압 하에 제거하였다. 물 (300 mL)을 잔류물에 첨가하고, 수득되는 석출물을 여과한 다음, H_2O (2x200 mL)로 세척하고, N_2-기류 하에 건조시켰다. 조산물을 황갈색 고형물로서 수득하였으며 (40.00 g), 이는 EtOAc/헥산 (농도구배 50-100%)을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하거나 또는 추가적인 정제없이 다음 단계에 바로 사용할 수 있다.

[0796] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.33 (d, *J*=6.0 Hz, 2 H) 5.29 (t, *J*=6.0 Hz, 1 H) 6.67 (br. s., 2 H) 6.86 (s, 1 H) 7.64 (s, 1 H). LC-MS 205.1/207.1 $[M-H]^-$, 207.1/209.1 $[M+H]^+$, RT 0.92분.

[0797] **공정 2: 6-클로로-2-(하이드록시메틸)-1H-인돌-5-카보니트릴**

[0798] DMF (450 mL) 중의 4-아미노-2-클로로-5-(3-하이드록시프로프-1-이닐)벤조니트릴 (36.70 g, 178 mmol) 용액에 t-BuOK (44.0 g, 392 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 2시간 아르곤 하에 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 혼합물을 조심스럽게 얼음 (~800 mL) 위에 HCl (conc, 50 mL)의 존재 하에 부었다. 수득되는 석출물을 여

과한 다음, H_2O (2x300 mL)로 세척하고, N_2-기류 하에 건조시켰다. 산물을 갈색을 띄는 고형물로서 수득하였으며 (28.50 g, 77%의 2 단계 수율), 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0799] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.63 (d, J=5.7 Hz, 2 H) 5.47 (t, J=5.7 Hz, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 11.79 (br. s., 1 H). LC-MS 205.1/207.1 $[M-H]^-$, 207.1/209.1 $[M+H]^+$, RT 0.92분.

[0800] **공정 3: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-6-클로로-1H-인돌-5-카보니트릴**

[0801] DMF (450 mL) 중의 6-클로로-2-(하이드록시메틸)-1H-인돌-5-카보니트릴 (32.66 g, 158 mmol) 용액에 이미다졸을 첨가한 다음 (14.0 g, 205 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 교반하고, TBSCl (29.0 g 192 mmol)을 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반한 다음 얼음/H_2O (최종 총 부피 ~1700 mL) 위에 부었다. 진한 갈색 오일이 형성되었으며, 이는 펜탄 (~100 mL) 첨가 후 고체화되었다. 제조되는 고형물을 여과하고, H_2O (2x300 mL)로 세척한 다음 밤새 N_2-기류 하에 건조시켰다. 고형물을 펜탄 (2x300 mL)으로 세척한 다음 800 mL의 CH_2Cl_2에 현탁하였다. 수득되는 혼합물을 왕성하게 실온에서 1시간 교반한 다음 셀라이트로 여과하였다. 모액을 농축하여, 산물을 갈색을 띄는 고형물 (37.42 g, 74%)로 수득하였으며, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0802] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 0.13 (s, 6 H) 0.94 (s, 9 H) 4.88 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 8.63 (br. s, 1 H). LC-MS 319.3/321.3 $[M-H]^-$, 321.2/323.2 $[M+H]^+$, RT 1.62분.

[0803] **공정 4: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-6-클로로-1-메틸-1H-인돌-5-카보니트릴**

[0804] DMF (400 mL) 중의 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-6-클로로-1H-인돌-5-카보니트릴 (37.50 g, 117 mmol) 용액에 0℃에서 NaH (60%, 6.7 g, 168 mmol)를 분할 첨가하였다. 첨가 반응을 완료한 후, 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후 10분간 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, MeI (10.5 mL, 169 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후 1.5시간 교반하고, 100 mL 1M HCl (최종 총 부피 ~1600 mL)의 존재 하에 얼음/H_2O 위에 부었다. 수득되는 석출물을 여과한 다음, H_2O (3x200 mL)로 세척하고, 밤새 N_2-기류 하에 건조시켰다. 고형물을 펜탄 (2x200 mL)으로 세척하였다. 수득되는 조산물을 갈색을 띄는 고형물로 (39.00 g) 수득한 다음, 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, CH_2Cl_2/헥산 (농도구배 50-100%)으로 베이스라인 부산물을 용출시켜 제거하고, 순수한 산물을 엷은 오렌지색 고형물로 수득하였다 (~30.0 g, 76%). 4단계 공정으로 4단계 총 수율 38-43%로 최종 산물을 제조하였다.

[0805] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 0.08 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 3.79 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 6.44 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H). LC-MS 335.2/337.2 $[M+H]^+$, RT 1.72분.

[0806] **공정 5: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-6-클로로-1-메틸-1H-인돌-5-카르브알데하이드**

[0807] DCM (50 mL) 중의 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-6-클로로-1-메틸-1H-인돌-5-카보니트릴 (4.15 g, 12.4 mmol) 용액에 -78 ℃에서 DIBAL-H (DCM 중의 1M, 15.0 mL, 15.0 mmol)를 ~10분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 10분간 교반하고, 서서히 ~2시간에 걸쳐 -15℃로 승온시켰다. LC/MS에서 출발 물질의 완전 소모가 확인되었다. 혼합물을 -40℃로 냉각시키고, 반응물에 로셀염 (포화 수용액, 20 mL)을 첨가하여 퀀칭하였다. 수득되는 에멀젼을 실온으로 승온되게 둔 후 왕성하게 ~1시간 교반한 다음 유기상을 분리하고, 수상을 DCM (50 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기상을 순차적으로 1M HCl (50 mL), $NaHCO_3$ (포화 수용액, 50 mL) 및 NaCl (포화 수용액, 50 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 5-15% 농도구배), 산물을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다 (3.80 g, 91%).

[0808] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 0.08 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 3.79 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 6.49 (s, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 10.50 (s, 1 H). LC-MS 338.2/340.3 $[M+H]^+$, RT 1.76분.

[0809] **공정 6: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-카르브알데하이드**

[0810] 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-6-클로로-1-메틸-1H-인돌-5-카르브알데하이드 (3.80 g, 11.24 mmol), 포타슘 비닐트리플루오로보레이트 (2.30 g, 17.17 mmol), $Pd(OAc)_2$ (76 mg, 0.34 mmol, 3 mol%), S-Phos 리간드 (280 mg, 0.68 mmol, 6 mol%) 및 K_2CO_3 (4.70 g, 34.0 mmol)를 100 mL의 둥근 바닥 플라스크에서 함께 혼합하였다. 플라스크를 진공 하에 두고, 아르곤을 다시 충전한 다음, 디옥산 (45 mL)과 H_2O (7.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 85-90℃에서 5시간 동안 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 물 (30 mL)을 혼합물에 첨가하고, 산물을 DCM (3x80 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 80 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 농축한 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-10% 농도구배), 산물을 백색 고형물로서 수득하였다 (3.32 g, 89 %).

[0811] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.09 (s, 6 H) 0.91 (s, 9 H) 3.84 (s, 3 H) 4.85 (s, 3 H) 5.42 (dd, *J*=10.7, 1.7 Hz, 1 H) 5.69 (dd, *J*=17.2, 1.7 Hz, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 7.43 (s, 2 H) 7.75 (dd, *J*=17.3, 10.7 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 10.24 (s, 1 H). LC-MS 330.3 $[M+H]^+$, RT 1.74분.

[0812] **공정 7: 1-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-일)부트-2-엔-1-올**

[0813] THF (30 mL) 중의 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-카르브알데하이드 (4.10 g, 12.4 mmol) 용액에 -78 ℃에서 1-프로페닐마그네슘 클로라이드 (THF 중의 0.5M, 37.3 mL, 18.7 mmol)를 ~10분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 10분간 교반하고, 서서히 0℃로 승온되게 두었다. 반응물을 NH_4Cl (포화 수용액, 40 mL)을 첨가하여 퀀칭하였다. 산물을 EtOAc (3x80 mL)로 추출하고, 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 50 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 산물을 엷은 노란색 오일로서 수득하였다 (5.07 g, quant.). 산물을 추가적인 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0814] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.00 - 0.12 (m, 6 H) 0.85 - 0.94 (m, 9 H) 1.70 - 1.78 (m, 3 H) 3.78 - 3.80 (m, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 5.24 - 5.33 (m, 1 H) 5.52 - 5.69 (m, 2 H) 5.71 - 5.90 (m, 2 H) 6.29 - 6.38 (m, 1 H) 7.24 - 7.33 (m, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.64 - 7.70 (m, 1 H)

[0815] **공정 8: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-1,5-디하이드로사이클로펜타[f]인돌-5-올**

[0816] 상기에서 수득한 1-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-일)부트-2-엔-1-올을 CH_2Cl_2 (250 mL, 0.05M)에 아르곤 하에 용해하였다. 2세대 그럽스 촉매 (320 mg, 0.38 mmol, 3 mol%)를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. TLC에 의해 출발 물질의 완전 소모가 확인된 후, 용매를 감압 하에 제거하여, 조산물 고형물을 수득하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2에 용해한 다음 헥산을 점적 첨가하여 원하는 산물을 석출시켰다. 고형물을 여과하고, 헥산으로 세척하여, 산물을 수득하였다 (3.37 g, 10.2 mmol, 82%, 2단계).

[0817] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.06 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 3.79 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 5.24 (br. s., 1 H) 6.33 - 6.40 (m, 2 H) 6.79 - 6.84 (m, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.68 (d, *J*=0.95 Hz, 1 H). LC-MS 330.2 $[M+H]^+$, RT 1.57분.

[0818] **공정 9: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸사이클로펜타[f]인돌-5(1H)-온**

[0819] 활성화된 4Å 분자체 (1 g, 400 mg/mmol)에 DCM (12 mL) 중의 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-1,5-디하이드로사이클로펜타[f]인돌-5-올 (0.82 g, 2.49 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, NMO (0.35 g, 2.98 mmol)와 TPAP (44 mg, 0.125 mmol, 5 mol%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후 (~1.5 h), 분자체를 여과 제거하고, DCM으로 세척하였다. 여과물을 농축하여, 조산물을 수득하였으며, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0820] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.07 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 3.77 (s, 3 H) 4.77 (s, 2 H) 5.85 (d, *J*=5.99 Hz, 1 H) 6.40 (d, *J*=0.63 Hz, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 7.51 (dd, *J*=5.99, 0.95 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H). LC-MS 328.0 $[M+H]^+$, RT 1.66분.

[0821] **공정 10: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6,7-디하이드로사이클로펜타[f]인돌-5(1H)-온**

[0822] EtOAc (15 mL) 중의 상기에서 수득한 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸사이클로펜타[f]인돌-5(1H)-온 (*ca* 2.49 mmol) 용액에 대해, TLC (2x 10%EtOAc/헥산)에 의한 출발 물질의 완전 소모가 확인될 때까지 H_2 (1 atm) 하에 Pd/C (10%, 100 mg) 상에서 수소 첨가 반응을 수행하였다. ~1시간 후, 촉매를 여과 제거하고, 여과물을 EtOAc로 세척하였다. 모액을 농축하고, 산물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-25% 농도구배), 원하는 산물 (0.67 g, 2.04 mmol, 82%, 2단계)을 엷은 노란색 고형물로서 수득하였다.

[0823] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.08 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 2.72 - 2.78 (m, 2 H) 3.22 - 3.28 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 4.83 (s, 2 H) 6.49 (d, *J*=0.63 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H). LC-MS 330.1 $[M+H]^+$, RT 1.60분.

[0824] **공정 11: N-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6,7-디하이드로사이클로펜타[f]인돌-5(1H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민**

[0825] DCM (9 mL) 중의 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6,7-디하이드로사이클로펜타[f]인돌-5(1H)-온 (0.67 g, 2.04 mmol) 용액에 2,4-디메톡시벤질아민 (0.32 mL, 2.13 mmol)과 NEt_3 (0.74 mL, 5.31 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, $TiCl_4$ (1M DCM, 1.33 mL, 1.33 mmol) 용액을 30분에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 점적 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반한 다음 DCM (20 mL)으로 희석하고, 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 10 mL)로 퀀칭하였다. 왕성하게 교반한 후, 유기상을 PTFE 상 분리기를 이용하여 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 조산물 (~1.09 g, quant)을 노란색 고형물로서 수득하였으며, 이를 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS 479.1 $[M+H]^+$, RT 1.25분.

[0826] **공정 12: 메틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-(2,4-디메톡시벤질)-8-하이드록시-1-메틸-6-옥소-1,5,6,9-테트라하이드로피리도[3',2':4,5]사이클로펜타[1,2-f]인돌-7-카르복실레이트**

[0827] 상기에서 수득한 조산물 (1.09 g, ca. 2.04 mmol)과 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (0.68 g, 3.58 mmol)를 Ph_2O (6.0 mL) 중에 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 230℃에서 예열한 가열 블록 위에 놓고, 최초 MeOH 기포 발생이 관찰된 후 (내부 반응 온도 ~160℃에서 발생함) 10분간 아르곤 분위기(blanket of Argon) 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 -> EtOAc/헥산 25-60% 농도구배), 산물을 노란색 폼으로서 수득하였다 (404 mg, 33%의 2 단계 수율). LC-MS 605.3 $[M+H]^+$, RT 1.80분.

[0828] **공정들 13-15: 5-(2,4-디메톡시벤질)-2-포르밀-8-하이드록시-1-메틸-6-옥소-1,5,6,9-테트라하이드로피리도[3',2':4,5]사이클로펜타[1,2-f]인돌-7-카르복실산**

[0829] EtOAc (1.5 mL) 중의 상기에서 수득한 메틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-(2,4-디메톡시벤질)-8-하이드록시-1-메틸-6-옥소-1,5,6,9-테트라하이드로피리도[3',2':4,5]사이클로펜타[1,2-f]인돌-7-카르복실레이트의 현탁물 (56 mg, 0.093 mmol)에 LiI (100 mg, 0.75 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 60℃에서 1.5시간 동안 출발 물질의 완전한 소모가 관찰될 때까지 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 HCl 수용액 (1M, 0.5 mL)으로 산성화하였다. 산물을 EtOAc (3x10 mL)로 추출하고, 유기상을 $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 5 mL) 및 NaCl (포화 수용액, 10 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (ca. 60 mg, quant). LC-MS 589.0 $[M-H]^-$, 591.0 $[M+H]^+$, RT 1.82분.

[0830] THF (1 mL) 중의 상기에서 수득한 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-(2,4-디메톡시벤질)-8-하이드록시-1-메틸-6-옥소-1,5,6,9-테트라하이드로피리도[3',2':4,5]사이클로펜타[1,2-f]인돌-7-카르복실산 용액 (ca. 60 mg, ca. 0.1 mmol)에 TBAF 용액 (1M THF, 0.5 mL, 0.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 실온에서 2시간 교반하였다. THF를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (MeOH/DCM, 0-6% 농도구배). 산물을 노란색 폼으로서 수득하였다 (ca. 50 mg). LC-MS 475.1 $[M-H]^-$, 477.0 $[M+H]^+$, RT 1.27분.

[0831] DCM (2 mL) 중의 5-(2,4-디메톡시벤질)-8-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-1-메틸-6-옥소-1,5,6,9-테트라하이드로피리도[3',2':4,5]사이클로펜타[1,2-f]인돌-7-카르복실산 (ca. 50 mg, ca. 0.1 mmol) 용액에 활성화된 MnO_2 (90 mg+ 90 mg+ 90 mg, 1.0 mmol + 1.0 mmol + 1.0 mmol)를 30분 간격으로 3회로 나누어 첨가하였다. 반응물을 LC/MS로 모니터링하였다. 2시간 후, MnO_2를 여과하고 DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하고, 산물을 진한 붉은 색 폼 (ca. 40 mg)으로서 수득하였으며, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS 473.0 $[M-H]^-$, RT 1.43분.

[0832] **공정들 16-17: 2-((에틸아미노)메틸)-8-하이드록시-1-메틸-6-옥소-1,5,6,9-테트라하이드로피리도[3',2':4,5]사이클로펜타[1,2-f]인돌-7-카르복실산하이드로클로라이드**

[0833] 디클로로에탄 (1 mL) 중의 상기에서 수득한 5-(2,4-디메톡시벤질)-2-포르밀-8-하이드록시-1-메틸-6-옥소-1,5,6,9-테트라하이드로피리도[3',2':4,5]사이클로펜타[1,2-f]인돌-7-카르복실산 용액 (ca. 40 mg, ca. 0.1 mmol)에 에틸아민 하이드로클로라이드 (42 mg, 0.5 mmol)와 이후 NEt_3 (70 ㎕, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분간 실온에서 교반한 다음, AcOH (30 ㎕, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 ~2시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (6 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여, 균질한 혼합물을 제조하였으며, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과하고, 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (6 mg).

[0834] 상기에서 수득한 산물 (6 mg)에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (0.20 mL)를 첨가한 후 TFA (0.20 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. HCl 용액 (2M Et_2O, 1.50 mL)을 오일성의 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 후 Et_2O로 세척하였다. 산물을 무색 고형물 HCl 염으로서 수득하였다 (2 mg, 5.5%의 5단계 총 수율).

[0835] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.22 - 1.38 (m, 3 H) 2.54 (s, 2 H) 3.00 - 3.13 (m, 2 H) 3.83 - 3.90 (m, 3 H) 4.42 (br. s., 2 H) 6.89 (br. s., 1 H) 7.84 (s, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 9.35 (br. s., 2 H) 13.59 (br. s., 1 H) 13.66 (br. s., 1 H) 16.03 (br. s., 1 H).

[0836] LC-MS 352.1 $[M-H]^-$, 354.1 $[M+H]^+$, RT 0.63분.

[0837] **실시예 20**

[0838] **4-하이드록시-8-메틸-9-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,8-테트라하이드로-1H-인돌로[6,5-h]퀴놀린-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 20)**

[0839] **공정 1: 1-(2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-일)부트-3-엔-1-올**

[0840] THF (50 mL) 중의 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-카르브알데하이드 (실시예 19, 공정 6, 4.237 g, 12.86 mmol) 용액에 -78 ℃에서 알릴마그네슘 클로라이드 (THF 중의 2M, 8.0 mL, 16.0 mmol)를 ~10분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 10분간 교반하고, 서서히 0℃로 승온되게 둔 후 반응물에 NH_4Cl (포화 수용액, 40 mL)을 첨가하여 퀀칭하였다. 산물을 EtOAc (3x80 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 산물을 엷은 노란색 오일로서 수득하였으며(4.30 g, 90%), 이를 펜탄으로 트리투레이션하여 고체화하였다. 산물을 추가적인 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0841] ^1H NMR (500 MHz, 아세톤) δ ppm 0.09 (s, 3 H) 0.10 (s, 3 H) 0.91 (s, 9 H) 2.40 - 2.55 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.01 (d, *J*=4.1 Hz, 1 H) 4.90 (s, 2 H) 4.94 - 5.11 (m, 3 H) 5.21 (dd, *J*=10.9, 1.7 Hz, 1 H) 5.68 (dd, *J*=17.3, 1.6 Hz, 1 H) 5.82 - 5.98 (m, 1 H) 6.37 (s, 1 H) 7.27 (dd, *J*=17.3, 11.0 Hz, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H).

[0842] **공정 2: 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1H-벤조[f]인돌-5-올**

[0843] 상기에서 수득한 1-(2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-일)부트-3-엔-1-올을 톨루엔 (260 mL, 0.05M)에 아르곤 하에 용해하였다. 2세대 그럽스 촉매 (540 mg, 0.64 mmol, 5 mol%)를 첨가하고, 혼합물을 TLC에서 출발 물질의 완전 소모가 확인될 때까지 실온에서 밤새 교반하였다. PtO_2 (200 mg, 0.88 mmol, 7 mol%)를 혼합물에 첨가하고, 올레핀 중간산물이 완전히 소모될 때까지 반응물에 대해 H_2 1 atm 하에 수소 첨가 반응을 수행하였다. 촉매를 여과한 다음, 톨루엔을 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-15% 농도구배), 산물을 고형물로서 수득하였다 (3.08 g, 69% 3단계).

[0844] ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤) δ ppm 0.07 (s, 3 H) 0.07 (s, 3 H) 0.90 (s, 9 H) 1.67 - 1.78 (m, 1 H) 1.81 - 1.90 (m, 1 H) 1.92 - 2.09 (m, 2 H) 2.81 - 2.88 (m, 1 H) 2.94 (dt, *J*=16.4, 5.8 Hz, 1 H) 3.72 (d, *J*=5.4 Hz, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 4.80 (q, *J*=5.4 Hz, 1 H) 4.88 (s, 2 H) 6.31 (s, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H)

[0845] **공정 3: 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-7,8-디하이드로-1H-벤조[f]인돌-5(6H)-온**

[0846] DCM (120 mL) 중의 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1H-벤조[f]인돌-5-올 (4.04 g, 11.69 mmol) 용액에 활성화된 MnO_2 (11.4 g+11.4 g+5.7 g, 118 mmol +118 mmol +59 mmol)를 20분 간격으로 3회에 나누어 첨가하였다. 출발 물질 대비 산물의 UV 흡광도가 훨씬 높아 $KMnO_4$로 염색하면서 반응물을 TLC로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, MnO_2를 여과하고 DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-15% 농도구배), 산물을 오프-화이트 고형물로 수득하였다 (2.580 g, 64%).

[0847] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.07 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 2.16 (quin, *J*=6.3 Hz, 2 H) 2.68 (t, *J*=6.3 Hz, 2 H) 3.10 (t, *J*=6.3 Hz, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 6.45 (s, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 8.37 (s, 1 H). LC-MS 344.5 $[M+H]^+$, RT 1.66분.

[0848] **공정 4: N-(2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-7,8-디하이드로-1H-벤조[f]인돌-5(6H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민**

[0849] DCM (9 mL) 중의 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-7,8-디하이드로-1H-벤조[f]인돌-5(6H)-온 (1.01 g, 2.95 mmol) 용액에 2,4-디메톡시벤질아민 (0.56 mL, 3.73 mmol)과 NEt_3 (1.30 mL, 9.33 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, $TiCl_4$ 용액 (1M DCM, 1.90 mL, 1.90 mmol)을 30분에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 점적 첨가하였다. 반응물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM (20 mL)으로 희석한 다음 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 10 mL)로 퀀칭하였다. 왕성하게 교반한 후, 유기상을 PTFE 상분리기를 이용하여 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 산물 (~1.40 g, quant)을 노란색 고형물로 수득하였으며, 이를 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0850] **공정 5: 메틸 9-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-8-메틸-2-옥소-2,5,6,8-테트라하이드로-1H-인돌로[6,5-h]퀴놀린-3-카르복실레이트**

[0851] *N*-(2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-7,8-디하이드로-1H-벤조[f]인돌-5(6H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민 (1.40 g, 2.84 mmol)과 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (0.95 g, 5.00 mmol)를 Ph_2O (7.0 mL) 중에 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 230℃에서 예열한 가열 블록 위에 놓고, 최초 MeOH 기포 발생이 관찰된 후 (내부 반응 온도 ~160℃에서 발생함) 10분간 아르곤 분위기 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 -> EtOAc/헥산 25-60% 농도구배), 산물을 노란색 폼으로서 수득하였다 (1.158 g, 63%의 2 단계 수율).

[0852] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.06 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 2.58 - 2.72 (m, 2 H) 2.89 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H) 3.62 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 4.77 (s, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 6.19 (s, 1 H) 6.42 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 6.46 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1 H) 7.14 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 13.60 (s, 1 H). LC-MS 619.6 $[M+H]^+$, RT 1.76분.

[0853] **공정 6: 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-9-(하이드록시메틸)-8-메틸-2-옥소-2,5,6,8-테트라하이드로-**

1H-인돌로[6,5-h]퀴놀린-3-카르복실레이트

[0854] THF (7 mL) 중의 메틸 9-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-8-메틸-2-옥소-2,5,6,8-테트라하이드로-1H-인돌로[6,5-h]퀴놀린-3-카르복실레이트 (1.15 g, 1.86 mmol) 용액에 TBAF 용액 (1M THF, 5.60 mL, 5.60 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 실온에서 2시간 교반하였다. THF를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (MeOH/DCM, 0-6% 농도구배), 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (0.920 g, 98 %).

[0855] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.59 - 2.69 (m, 2 H) 2.88 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H) 3.61 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 4.76 (s, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 6.26 (s, 1 H) 6.40 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 6.44 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1 H) 7.12 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 13.59 (s, 1 H). LC-MS 503.1 $[M-H]^-$, 505.1 $[M+H]^+$, RT 1.20분.

[0856] **공정 7: 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-9-(하이드록시메틸)-8-메틸-2-옥소-2,5,6,8-테트라하이드로-1H-인돌로[6,5-h]퀴놀린-3-카르복실산**

[0857] EtOAc (6 mL) 중의 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-9-(하이드록시메틸)-8-메틸-2-옥소-2,5,6,8-테트라하이드로-1H-인돌로[6,5-h]퀴놀린-3-카르복실레이트 (0.795 g, 1.58 mmol) 현탁물에 LiI (0.84 g, 6.23 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 출발 물질의 완전한 소모가 관찰될 때까지 60℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, HCl 수용액 (1M, 6 mL)으로 산성화하였다. 산물을 EtOAc (3x20 mL)로 추출하고, 유기상을 $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 5 mL) 및 NaCl (포화 수용액, 10 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (0.70 g, 90%).

[0858] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.54 - 2.64 (m, 2 H) 2.87 (t, *J*=6.5 Hz, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 4.60 (s, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 6.22 (s, 1 H) 6.48 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1 H) 6.55 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 7.02 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 13.60 (br. s., 1 H) 15.99 (br. s., 1 H). LC-MS 489.1 $[M-H]^-$, 491.0 $[M+H]^+$, RT 1.29분.

[0859] **공정 8: 1-(2,4-디메톡시벤질)-9-포르밀-4-하이드록시-8-메틸-2-옥소-2,5,6,8-테트라하이드로-1H-인돌로[6,5-h]퀴놀린-3-카르복실산**

[0860] DCM (15 mL) 중의 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-9-(하이드록시메틸)-8-메틸-2-옥소-2,5,6,8-테트라하이드로-1H-인돌로[6,5-h]퀴놀린-3-카르복실산 (0.70 g, 1.42 mmol) 용액에 활성화된 MnO_2 (1.4 g+1.4 g+0.70 g, 14.49 mmol + 14.49 mmol + 7.25 mmol)를 30분 간격으로 3번에 나누어 첨가하였다. 반응물을 LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, MnO_2을 여과하고 DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하여, 산물을 암적색 폼(0.48 g, 69%)으로 수득하였으며, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS 487.0 $[M-H]^-$, RT 1.45분.

[0861] **공정들 9-10: 4-하이드록시-8-메틸-9-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,8-테트라하이드로-1H-인돌로[6,5-h]퀴놀린-3-카르복실산하이드로클로라이드**

[0862] 디클로로에탄 (4 mL) 중의 1-(2,4-디메톡시벤질)-9-포르밀-4-하이드록시-8-메틸-2-옥소-2,5,6,8-테트라하이드로-1H-인돌로[6,5-h]퀴놀린-3-카르복실산(240.0 mg, 0.49 mmol) 용액에 $MeNH_2$ 용액 (2M THF, 0.50 mL, 1.00 mmol)과 이후 AcOH (60 ㎕, 1.05 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (160 mg, 0.75 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 ~2시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (4 mL), DMSO (4 mL) 및 TFA (1 mL)에 용해하여, 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (85.2 mg, 28%).

[0863] 상기에서 수득한 산물 (85.2 mg, 0.14 mmol)에 i-Pr_3SiH (0.90 mL)를 첨가한 다음 TFA (0.90 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.50 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다.

혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 무색 고형물로서 수득하였다 (45.3 mg, 84%).

[0864] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.63 (br. s, 3 H) 2.68 (d, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.98 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 4.40 (br. s., 2 H) 6.79 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.26 (br. s., 2 H) 12.70 (br. s., 1 H) 13.66 (br. s., 1 H). LC-MS 352.0 $[M-H]^-$, 354.1 $[M+H]^+$, RT 0.97분.

[0865] **실시예 21**

[0866] **9-(아제티딘-1-일메틸)-4-하이드록시-8-메틸-2-옥소-2,5,6,8-테트라하이드로-1H-인돌로[6,5-h]퀴놀린-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 21)**

[0867] 디클로로에탄 (4 mL) 중의 1-(2,4-디메톡시벤질)-9-포르밀-4-하이드록시-8-메틸-2-옥소-2,5,6,8-테트라하이드로-1H-인돌로[6,5-h]퀴놀린-3-카르복실산 (실시예 20, 공정 8, 240.0 mg, 0.49 mmol) 용액에 아제티딘 하이드로클로라이드 (70 mg, 0.75 mmol)와 이후 NEt_3 (110 μℓ, 0.79 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분간 실온에서 교반한 다음, AcOH (50 μℓ, 0.87 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 다시 5분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (180 mg, 0.85 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 4시간 후, 출발 물질이 상당량 남아있었다. 추가로 아제티딘 하이드로클로라이드 (70 mg, 0.75 mmol), NEt_3 (110 μℓ, 0.79 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$ (180 mg, 0.85 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 후 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (4 mL), DMSO (4 mL)와 TFA (1 mL)에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (82.6 mg, 26%).

[0868] 상기에서 수득한 산물 (82.6 mg, 0.13 mmol)에 i-Pr_3SiH (0.90 mL)과, 후속적으로 TFA (0.90 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 무색 고형물로서 수득하였다 (41.0 mg, 77%).

[0869] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.22 - 2.46 (m, 2 H) 2.67 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.98 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.97 - 4.22 (m, 4 H) 4.64 (br. s., 2 H) 6.82 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 10.75 (br. s., 1 H) 12.70 (br. s., 1 H) 13.66 (br. s., 1 H). LC-MS 378.1 $[M-H]^-$, RT 0.99분.

[0870] **실시예 22**

[0871] **4-하이드록시-9-메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 22)**

[0872] **공정 1: 1-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-일)펜트-4-엔-1-올**

[0873] THF (50 mL) 중의 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-카르브알데하이드 (실시예 19, 공정 6, 8.23 g, 24.98 mmol) 용액에 -78 ℃에서 3-부테닐마그네슘 브로마이드 (THF 중의 0.5M, 60.0 mL, 30.0 mmol)를 ~10분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 반응물을 10분간 -78℃에서 교반한 다음 서서히 -10℃로 승온시켰다. 반응물에 NH_4Cl (포화 수용액, 80 mL)을 첨가하여 퀀칭하였다. 산물을 EtOAc (4x150 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 산물을 엷은 노란색 오일로서 수득하였으며 (9.60 g, quant), 이를 고-진공 하에 고체화하였다. 산물을 추가적인 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0874] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.06 (s, 3 H) 0.07 (s, 3 H) 0.90 (s, 9 H) 1.86 - 1.99 (m, 2 H) 2.11 - 2.31 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 4.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H) 5.06 (dd, *J*=17.2, 1.7 Hz, 1 H) 5.11 (dd, *J*=7.3, 5.7 Hz, 1 H) 5.29 (dd, *J*=10.4, 1.7 Hz, 1 H) 5.65 (dd, *J*=17.2, 1.7 Hz, 1 H) 5.83 - 5.93 (m,

1 H) 6.34 (s, 1 H) 7.23 (dd, *J*=17.2, 10.9 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H). LC-MS 386.3 $[M+H]^+$, RT 1.80분.

[0875] **공정 2: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5-올**

[0876] 상기에서 수득한 1-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-일)펜트-4-엔-1-올 (*ca* 24.98 mmol)을 톨루엔 (500 mL, 0.05M)에 아르곤 하에 용해하였다. 2세대 그럽스 촉매 (640 mg, 0.75 mmol, 3 mol%)를 첨가하고, 혼합물을 LC/MS로 표시되는 바와 같이 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 60℃에서 2-3시간 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각한 후, 톨루엔을 감압 하에 제거하고, 잔류물 (~8.9 g)을 바로 다음 단계에 사용하였다. 산물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-20% 농도구배), 노란색 고형물 물질로 수득할 수도 있다.

[0877] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.06 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 1.92 (br. s, 1 H) 2.08 - 2.19 (m, 1 H) 2.23 - 2.34 (m, 1 H) 2.42 - 2.51 (m, 1 H) 2.56 - 2.71 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 5.03 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 5.84 - 5.91 (m, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 6.56 (d, *J*=12.3 Hz, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.57 (s, 1 H). LC-MS 358.3 $[M+H]^+$, RT 1.66분.

[0878] **공정 3: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-1,5,6,7,8,9-헥사하이드로사이클로헵타[f]인돌-5-올**

[0879] 상기에서 수득한 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5-올 (*ca* 24.98 mmol)의 EtOAc (105 mL) 및 DCM (15 mL) 용액에 대해, TLC (2x 10%EtOAc/헥산)로 출발 물질의 완전 소모가 확인될 때까지, H_2 (1 atm) 하에 Pd/C (10%, 880 mg) 상에서 수소 첨가 반응을 수행하였다. ~3시간 후, 촉매를 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 모액을 농축하여 산물을 갈색 고형물로 수득하였으며, 이는 추가적인 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다. 산물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-25% 농도구배) 엷은 노란색 고형 물질로도 수득할 수 있다.

[0880] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.06 (s, 3 H) 0.07 (s, 3 H) 0.90 (s, 9 H) 1.59 - 1.68 (m, 1 H) 1.70 - 1.85 (m, 2 H) 1.85 - 2.00 (m, 2 H) 2.06 (s, 1 H) 2.83 (dd, *J*=13.7, 10.6 Hz, 1 H) 3.12 (dd, *J*=13.7, 9.3 Hz, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 4.81 (s, 2 H) 5.03 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.58 (s, 1 H). LC-MS 360.3 $[M+H]^+$, RT 1.71분.

[0881] **공정 4: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-온**

[0882] 활성화된 4Å 분자체 (6.2 g, 250 mg/mmol)에 DCM (125 mL) 중의 상기에서 수득한 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-1,5,6,7,8,9-헥사하이드로사이클로헵타[f]인돌-5-올 (*ca* 24.98 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, NMO (4.45 g, 37.99 mmol)와 TPAP (445 mg, 1.26 mmol, 5 mol%)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후 (~1.5 h), 분자체를 여과 제거하고, DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/헥산, 0-25% 농도구배). 산물을 오프-화이트 고형물로 수득하였다 (7.47 g, 84 % 4단계 총 수율).

[0883] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.06 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 1.76 - 1.84 (m, 2 H) 1.88 - 1.95 (m, 2 H) 2.74 - 2.77 (m, 2 H) 3.05 (t, *J*=6.6 Hz, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 6.43 (s, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H). LC-MS 358.3 $[M+H]^+$, RT 1.73분.

[0884] **공정 5: N-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민**

[0885] DCM (65 mL) 중의 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-온 (7.458 g, 20.86 mmol) 용액에 2,4-디메톡시벤질아민 (3.30 mL, 21.97 mmol)과 NEt_3 (7.80 mL, 55.96 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, $TiCl_4$ (1M DCM, 13.60 mL, 13.60 mmol) 용액을 30분에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM (150 mL)으로 희석한 다음 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 50 mL)로 퀀칭하였다. 왕성하게 교반한 후, 유

기상을 PTFE 상 분리기를 이용하여 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 산물 (10.6 g, quant)을 노란색 오일로서 수득하였고, 이를 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0886] **공정 6: 메틸 10-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[0887] 조산물 *N*-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민 (10.6 g, 20.91 mmol) 및 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (6.80 g, 35.76 mmol)를 Ph_2O (40 mL) 중에 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 230℃에서 예열한 가열 블록 위에 놓고, 최초 MeOH 기포 발생이 관찰된 후 (내부 반응 온도 ~160℃에서 발생함) 10분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 -> EtOAc/헥산 0-80% 농도구배), 산물을 노란색 폼으로서 수득하였다 (7.44 g, 56%, 2단계).

[0888] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.08 (s, 3 H) 0.09 (s, 3 H) 0.90 (s, 9 H) 1.45 - 1.55 (m, 1 H) 1.85 - 1.95 (m, 1 H) 1.96 - 2.05 (m, 1 H) 2.32 - 2.44 (m, 1 H) 2.58 (dd, *J*=13.4, 6.1 Hz, 1 H) 2.96 (dd, *J*=13.4, 5.4 Hz, 1 H) 3.33 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 4.00 (s, 3 H) 4.80 (s, 2 H) 5.13 - 5.37 (m, 2 H) 6.22 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.28 (s, 1 H) 6.34 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1 H) 6.81 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 13.66 (br. s, 1 H). LC-MS 633.5 $[M+H]^+$, RT 1.85분.

[0889] **공정 7: 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[0890] THF (40 mL) 중의 메틸 10-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (7.44 g, 11.76 mmol) 용액에 TBAF 용액 (1M THF, 30.0 mL, 30.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 실온에서 2시간 교반하였다. THF를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/DCM, 0-100% 농도구배). 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (5.94 g, 97 %).

[0891] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.49 (td, *J*=13.6, 6.9 Hz, 1 H) 1.84 - 1.95 (m, 1 H) 1.96 - 2.05 (m, 1 H) 2.38 (td, *J*=12.8, 7.6 Hz, 1 H) 2.59 (dd, *J*=13.2, 6.3 Hz, 1 H) 2.96 (dd, *J*=13.2, 5.2 Hz, 1 H) 3.33 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 4.00 (s, 3 H) 4.80 (s, 2 H) 5.11 - 5.30 (m, 2 H) 6.22 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 6.32 - 6.38 (m, 2 H) 6.79 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 13.72 (br. s, 1 H). LC-MS 517.4 $[M-H]^-$, 519.3 $[M+H]^+$, RT 1.27분.

[0892] **공정 8: 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산**

[0893] EtOAc (50 mL) 중의 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (5.94 g, 11.45 mmol) 현탁물에 LiI (4.60 g, 34.37 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 출발 물질의 완전 소모가 관찰될 때까지 60℃에서 1.5시간 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, HCl 수용액 (1M, 20 mL)으로 산성화하고 H_2O로 희석하였다. 산물을 EtOAc (4x100 mL)로 추출하고, 유기상을 $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 40 mL) 및 NaCl (포화 수용액, 100 mL)로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (5.24 g, 91%).

[0894] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 (td, *J*=13.3, 7.4 Hz, 1 H) 1.85 - 1.98 (m, 2 H) 2.29 - 2.40 (m, 1 H) 2.60 - 2.70 (m, 1 H) 2.86 (dd, *J*=13.2, 5.4 Hz, 1 H) 3.43 (s, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 4.62 (s, 2 H) 5.13 - 5.33 (m, 2 H) 6.31 (s, 1 H) 6.36 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1 H) 6.39 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.59 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 13.74 (s, 1 H). LC-MS 503.1 $[M-H]^-$, 505.2 $[M+H]^+$, RT 1.34분.

[0895] **공정 9: 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도**

[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산

[0896] DCM (100 mL) 중의 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산(5.24 g, 10.39 mmol) 용액에 활성화된 MnO_2 (10.0 g+10.0 g+5.0 g, 103 mmol +103 mmol +52 mmol)를 30분 간격으로 3번에 나누어 첨가하였다. 반응물을 LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후 MnO_2를 여과하고 DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하여 산물을 암적색 폼으로서 수득하였으며 (4.30 g, 73% 3단계), 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0897] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.55 (td, *J*=13.6, 6.6 Hz, 1 H) 1.90 - 2.10 (m, 2 H) 2.20 - 2.33 (m, 1 H) 2.64 (dd, *J*=13.1, 5.8 Hz, 1 H) 3.03 (dd, *J*=14.0, 5.5 Hz, 1 H) 3.35 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 4.13 (s, 3 H) 5.19 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.39 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 6.26 (s, 1 H) 6.33 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 6.66 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.20 (s, 2 H) 7.56 (s, 1 H) 9.90 (s, 1 H) 13.97 (s, 1 H) 15.93 (s, 1 H). LC-MS 501.1 $[M-H]^-$ RT 1.47분.

[0898] **공정들 10-11: 4-하이드록시-9-메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드**

[0899] 디클로로에탄 (6 mL) 중의 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산(350 mg, 0.70 mmol) 용액에 $MeNH_2$ 용액 (2M THF, 0.70 mL, 1.40 mmol)과 이후 AcOH (85 ㎕, 1.44 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (220 mg, 1.03 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇방울의 TFA에 용해하여, 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (228.3 mg, 52%).

[0900] 상기에서 수득한 산물 (228.3 mg, 0.36 mmol)에 i-Pr_3SiH (2.0 mL)와, 후속적으로 TFA (2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (125.2 mg, 86%).

[0901] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 - 2.22 (m, 2 H) 2.60 - 2.67 (m, 3 H) 2.68 - 2.78 (m, 2 H) 3.27 - 3.44 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.85 (s, 3 H) 4.43 (br. s., 2 H) 6.80 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.22 (br. s., 2 H) 12.89 (s, 1 H) 13.85 (br. s., 1 H). LC-MS 366.8 $[M-H]^-$, 368.8 $[M+H]^+$, RT 0.81분.

[0902] **실시예 23**

[0903] **10-((사이클로부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 23)**

[0904] 디클로로에탄 (1.5 mL) 중의 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 90 mg, 0.19 mmol) 용액에 사이클로부틸아민 (25 ㎕, 0.29 mmol)과 이후 AcOH (20 ㎕, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (70 mg, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (4 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (86.3 mg, 69%).

[0905] 상기에서 수득한 산물 (86.3 mg, 0.13 mmol)에, i-Pr_3SiH (0.9 mL)과, 후속적으로 TFA (0.9 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물

을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (42.1 mg, 74%).

[0906] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70 - 1.89 (m, 2 H) 2.09 (quin, *J*=6.6 Hz, 2 H) 2.15 - 2.32 (m, 4 H) 2.64 - 2.77 (m, 2 H) 3.27 - 3.44 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.75 - 3.82 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.31 (br. s., 2 H) 6.79 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.53 (br. s, 2 H) 12.91 (br. s., 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 406.3 $[M-H]^-$, 408.3 $[M+H]^+$, RT 0.85분.

[0907] **실시예 24**

[0908] **10-(아제티딘-1-일메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 24)**

[0909] 디클로로에탄 (6 mL) 중의 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 350 mg, 0.70 mmol) 용액에 아제티딘 하이드로클로라이드 (100 mg, 1.06 mmol)와 이후 NEt_3 (160 μℓ, 1.15 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분간 실온에서 교반한 다음, AcOH (70 μℓ, 1.17 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (260 mg, 1.23 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 4시간 후, 상당량의 출발 물질이 남아있었다. 추가로 아제티딘 하이드로클로라이드 (100 mg, 1.06 mmol), NEt_3 (160 μℓ, 1.15 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$ (260 mg, 1.23 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (249.4 mg, 54%).

[0910] 상기에서 수득한 산물 (249.4 mg, 0.38 mmol)에 i-Pr_3SiH (2.0 mL)와, 후속적으로 TFA (2.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (140.0 mg, 86%).

[0911] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, *J*=6.6 Hz, 2 H) 2.28 - 2.47 (m, 4 H) 2.64 - 2.76 (m, 2 H) 3.27 - 3.44 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.84 (s, 3 H) 3.99 - 4.08 (m, 2 H) 4.09 - 4.19 (m, 2 H) 4.66 (d, *J*=5.0 Hz, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 10.86 (br. s., 1 H) 12.88 (br. s., 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 392.1 $[M-H]^-$, 394.4 $[M+H]^+$, RT 0.85분.

[0912] **실시예 25**

[0913] **10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 25)**

[0914] 디클로로에탄 (2.0 mL) 중의 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 단계 9, 126.0 mg, 0.25 mmol) 용액에 에틸아민 하이드로클로라이드 (31 mg, 0.38 mmol)와 이후 NEt_3 (55 μℓ, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분간 실온에서 교반한 다음, AcOH (25 μℓ, 0.42 mmol)와 후속적으로 $EtNH_2$ 용액 (2M THF, 0.20 mL, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 5분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (90 mg, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 ~2시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (6 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (110.0 mg, 68%).

[0915] 상기에서 수득한 산물 (110.0 mg, 0.17 mmol)에 i-Pr_3SiH (1.10 mL)와, 후속적으로 TFA (1.10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압

하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (59.4 mg, 83%).

[0916] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H) 2.09 (quin, *J*=6.3 Hz, 2 H) 2.64 - 2.77 (m, 2 H) 3.06 (q, *J*=7.3 Hz, 2 H) 3.27 - 3.44 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.85 (s, 3 H) 4.39 - 4.44 (m, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.25 (br. s., 2 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 380.2 $[M-H]^-$, 382.1 $[M+H]^+$, RT 0.82분.

[0917] **실시예 26**

[0918] **4-하이드록시-10-((이소프로필아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 26)**

[0919] 디클로로에탄 (3.0 mL) 중의 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 170 mg, 0.34 mmol) 용액에 이소프로필아민 (60 μℓ, 0.70 mmol)과 이후 AcOH (41 μℓ, 0.68 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (110 mg, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC/MS로 출발 물질인 알데하이드의 완전 소모를 확인하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (6 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (123.0 mg, 55%).

[0920] 상기에서 수득한 산물 (123.0 mg, 0.19 mmol)에 i-Pr_3SiH (1.10 mL)와, 후속적으로 TFA (1.10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 무색 고형물로서 수득하였다 (63.7 mg, 79%).

[0921] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (d, *J*=6.3 Hz, 6 H) 2.09 (quin, *J*=6.5 Hz, 2 H) 2.66 - 2.76 (m, 2 H) 3.27 - 3.44 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.41 - 3.49 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 4.43 (t, *J*=5.5 Hz, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.12 (br. s., 2 H) 12.90 (s, 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 394.2 $[M-H]^-$, RT 0.85분.

[0922] **실시예 27**

[0923] **10-((tert-부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 27)**

[0924] 디클로로에탄 (3.0 mL) 중의 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 170 mg, 0.34 mmol) 용액에 tert-부틸아민 (72 μℓ, 0.68 mmol)과 후속적으로 AcOH (41 μℓ, 0.68 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (110 mg, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC/MS를 통해 일부 출발 물질이 잔존하는 것으로 확인되었다. 추가적으로 tert-부틸아민 (36 μℓ, 0.34 mmol), AcOH (20 μℓ, 0.33 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$ (50 mg, 0.24 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 출발 물질의 완전 소모를 관찰한 후, 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (7 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (102.5 mg, 45%).

[0925] 상기에서 수득한 산물 (102.5 mg, 0.15 mmol)에 i-Pr_3SiH (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 무색 고형물로서 수득

하였다 (60.7 mg, 89%).

[0926] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (s, 9 H) 2.09 (quin, *J*=6.9 Hz, 2 H) 2.65 - 2.77 (m, 2 H) 3.27 - 3.44 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.85 (s, 3 H) 4.40 (t, *J*=6.0 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.11 (br. s, 2 H) 12.91 (s, 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 408.2 $[M-H]^-$, RT 0.86분.

[0927] **실시예 28**

[0928] **4-하이드록시-10-((4-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 28)**

[0929] 디클로로에탄 (3 mL) 중의 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120 mg, 0.24 mmol) 용액에 피페리딘-4-올 (50 mg, 0.5 mmol)과 후속적으로 AcOH (20 ㎕, 0.35 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (80 mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다.

[0930] 상기에서 수득한 산물에 i-Pr_3SiH (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (22 mg, 21%의 2 단계 수율).

[0931] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.72 - 1.81 (m, 2 H) 1.93 - 2.00 (m, 2 H) 2.06 - 2.15 (m, 3 H) 2.67 - 2.77 (m, 3 H) 3.02 - 3.11 (m, 1 H) 3.21 - 3.31 (m, 2 H) 3.40 - 3.47 (m, 1 H) 3.89 (d, *J*=7.96 Hz, 3 H) 3.93 - 3.97 (m, 1 H) 4.53 - 4.64 (m, 2 H) 6.89 - 6.96 (m, 2 H) 7.54 - 7.59 (s, 1 H) 7.82 - 7.86 (s, 1 H) 12.86 - 12.92 (s, 1 H) 13.84 - 13.88 (s, 1 H).. LC-MS: 438.2 $[M+H]^+$, RT 0.84분.

[0932] **실시예 29**

[0933] **10-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드 (화합물 29)**

[0934] 디클로로에탄 (3 mL) 중의 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120 mg, 0.24 mmol) 용액에 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 (100 mg, 0.5 mmol)와 후속적으로 AcOH (20 ㎕, 0.35 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (80 mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다.

[0935] 상기에서 수득한 산물에 i-Pr_3SiH (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물을 엷은 분홍색 고형물인 디하이드로클로라이드 염으로서 수득하였다 (31 mg, 30%의 2 단계 수율).

[0936] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.97 - 2.17 (m, 5 H) 2.67 - 2.78 (m, 2 H) 3.09 - 3.22 (m, 1 H) 3.42 - 3.49 (m, 5 H) 3.49 - 3.57 (m, 1 H) 3.91 (s, 4 H) 4.51 - 4.61 (m, 2 H) 6.91 - 6.99 (s, 1 H) 7.53 - 7.61 (s, 1 H) 7.82 - 7.87 (s, 1 H) 12.87 - 12.94 (s, 1 H) 13.82 - 13.89 (m, 1 H).. LC-MS: 437.4 $[M+H]^+$, RT

0.79분.

[0937] 실시예 30

[0938] **10-((4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드 (화합물 30)**

[0939] 디클로로에탄 (3 mL) 중의 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120 mg, 0.24 mmol) 용액에 *N,N*-디메틸피페리딘-4-아민 (60 ㎕, 0.5 mmol)과 후속적으로 AcOH (20 ㎕, 0.35 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (80 mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 그런 후 반응물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다.

[0940] 상기에서 수득한 산물에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물을 엷은 분홍색 고형물인 디하이드로클로라이드 염으로서 수득하였다 (88 mg, 80%의 2 단계 수율).

[0941] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.06 - 2.15 (m, 2 H) 2.16 - 2.30 (m, 5 H) 2.71 (br. s, 6 H) 2.78 - 2.84 (m, 1 H) 2.84 - 2.95 (m, 2 H) 3.35 - 3.46 (m, 4 H) 3.91 (s, 4 H) 4.56 - 4.66 (m, 2 H) 6.91 - 6.97 (s, 1 H) 7.54 - 7.60 (s, 1 H) 7.82 - 7.87 (s, 1 H).

[0942] LC-MS: 465.5 $[M+H]^+$, RT 0.89분.

[0943] 실시예 31

[0944] **10-((3-아미노피페리딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드 (화합물 31)**

[0945] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120 mg, 0.24 mmol)가 용해된 디클로로에탄 (3 mL) 용액에 tert-부틸 피페리딘-3-일카바메이트 (100 mg, 0.5 mmol)와 후속적으로 AcOH (20 ㎕, 0.35 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (80 mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, 반응물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다.

[0946] 상기에서 수득한 산물에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열한 다음 LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물을 엷은 분홍색 고형물인 디하이드로클로라이드 염으로서 수득하였다 (40 mg, 38%의 2 단계 수율).

[0947] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.04 - 2.15 (m, 2 H) 2.67 - 2.77 (m, 2 H) 2.95 - 3.10 (m, 2 H) 3.45 - 3.62 (m, 4 H) 3.64 - 3.77 (m, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 3.99 - 4.22 (m, 3 H) 4.65 - 4.80 (m, 2 H) 6.91 - 7.01 (s, 1 H) 7.55 - 7.61 (s, 1 H) 7.81 - 7.87 (s, 1 H) 8.40 - 8.48 (s, 1 H).. LC-MS: 437.4 $[M+H]^+$, RT 0.74분.

[0948] 실시예 32

[0949] **10-(((사이클로프로필메틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,**

7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 32)

[0950] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120 mg, 0.24 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (3 mL) 용액에 사이클로프로필메탄아민 (50 ㎕, 0.5 mmol)과 후속적으로 AcOH (20 ㎕, 0.35 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (80 mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다.

[0951] 상기에서 수득한 산물에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 베이지색 고형물로 수득하였다 (38 mg, 40%의 2 단계 수율).

[0952] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.42 (d, J=5.60 Hz, 2 H) 0.58 - 0.66 (m, 2 H) 1.13 - 1.23 (m, 1 H) 2.04 - 2.16 (m, 2 H) 2.68 - 2.76 (m, 1 H) 2.89 - 2.99 (m, 2 H) 3.44 - 3.57 (m, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 4.40 - 4.48 (m, 2 H) 6.84 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.34 - 9.43 (s, 1 H) 12.86 - 12.97 (s, 1 H) 13.80 - 13.89 (s, 1 H). LC-MS: 406.2 $[M-H]^-$, RT 0.89분.

[0953] **실시예 33**

[0954] **4-하이드록시-9-메틸-10-(((1-메틸사이클로프로필)아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 33)**

[0955] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120 mg, 0.24 mmol)가 용해된 디클로로에탄 (3 mL) 용액에 1-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드 (60 mg, 0.5 mmol)와 후속적으로 AcOH (20 ㎕, 0.35 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (80 mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다.

[0956] 상기에서 수득한 산물에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 베이지색 고형물로 수득하였다 (32 mg, 33%의 2 단계 수율).

[0957] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.69 - 0.78 (m, 2 H) 1.18 (s, 2 H) 1.53 (s, 3 H) 2.04 - 2.16 (m, 2 H) 2.52 - 2.54 (m, 4 H) 3.86 (s, 3 H) 4.49 - 4.58 (m, 2 H) 6.82 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.47 - 9.57 (s, 1 H) 12.87 - 12.95 (s, 1 H). LC-MS: 406.2 $[M-H]^-$, RT 0.89분.

[0958] **실시예 34**

[0959] **10-((벤질아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 34)**

[0960] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 212 mg, 0.42 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (4.5 mL) 용액에 벤질아민 (60 ㎕, 0.55 mmol)과 후속적으로 AcOH (40 ㎕, 0.67 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (150 mg, 0.71 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 디클로

로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (130.0 mg, 44%).

[0961] 상기에서 수득한 산물 (130.0 mg, 0.18 mmol)에 i-Pr_3SiH (1.3 mL)와, 후속적으로 TFA (1.3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 노란색 고형물로 수득하였다 (80.3 mg, 91%).

[0962] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, J=6.6 Hz, 2 H) 2.70 (br. s., 2 H) 3.50 (br. s., 2 H) 3.80 (s, 3 H) 4.27 (br. s., 2 H) 4.38 - 4.48 (m, 2 H) 6.85 (s, 1 H) 7.40 - 7.49 (m, 3 H) 7.53 (s, 1 H) 7.60 (d, J=6.3 Hz, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 9.79 (br. s., 2 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 442.1 $[M-H]^-$, 444.2 $[M+H]^+$, RT 1.09분.

[0963] **실시예 35**

[0964] **10-(아미노메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 35)**

[0965] 10-((벤질아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (51.0 mg, 0.11 mmol)가 용해된 MeOH (5.0 mL) 용액에 대해 2.5시간 동안 H_2 1 atm 하에 $Pd(OH)_2/C$ (20%, 20 mg) 상에서 수소 첨가 반응을 수행하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, 촉매를 여과하고 MeOH (5 mL)와 TFA (2 mL)로 세척하였다. 모액을 농축하고, 잔류 용액에 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 처리하였다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 노란색 고형물로 수득하였다 (28.8 mg, 70%).

[0966] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, J=6.0 Hz, 2 H) 2.63 - 2.77 (m, 2 H) 3.44 - 3.65 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 4.32 (br. s., 2 H) 6.70 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 8.50 (br. s., 3 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 352.1 $[M-H]^-$, 354.2 $[M+H]^+$, RT 0.69분.

[0967] **실시예 36**

[0968] **10-((사이클로프로필아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 36)**

[0969] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120.0 mg, 0.24 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2.5 mL) 용액에 벤질아민 (35 ㎕, 0.55 mmol)과 후속적으로 AcOH (30 ㎕, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (100.0 mg, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (7 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (91.4 mg, 58%).

[0970] 상기에서 수득한 산물 (91.4 mg, 0.14 mmol)에 i-Pr_3SiH (0.9 mL)와, 후속적으로 TFA (0.9 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (48.6 mg, 81%).

[0971] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.78 (q, J=6.5 Hz, 2 H) 0.94 - 1.00 (m, 2 H) 2.09 (quin, J=6.3 Hz, 2 H) 2.70 (br. s., 2 H) 2.74 - 2.81 (m, 1 H) 3.45 - 3.64 (m, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 4.51 (br. s., 2 H) 6.82 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 9.65 (br. s., 2 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-

MS 392.1 $[M-H]^-$, 394.1 $[M+H]^+$, RT 1.02분.

[0972] **실시예 37**

[0973] **10-(((사이클로부틸메틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 37)**

[0974] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120 mg, 0.24 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2.5 mL) 용액에 사이클로부틸메탄아민 하이드로클로라이드 (45.0 mg, 0.37 mmol)와 이후 NEt_3 (55.0 ㎕, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분간 실온에서 교반한 다음, AcOH (25 ㎕, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (90.0 mg, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (7 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (79.3 mg, 48%).

[0975] 상기에서 수득한 산물 (79.3 mg, 0.12 mmol)에 i-Pr_3SiH (0.8 mL)와, 후속적으로 TFA (0.8 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 노란색 고형물로 수득하였다 (45.0 mg, 85%).

[0976] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.73 - 1.93 (m, 4 H) 2.08 (s, 4 H) 2.65 - 2.80 (m, 3 H) 3.06 (q, *J*=6.3 Hz, 2 H) 3.63 (br. s., 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.38 (br. s., 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.27 (br. s., 2 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 420.1 $[M-H]^-$, 422.2 $[M+H]^+$, RT 1.06분.

[0977] **실시예 38**

[0978] **4-하이드록시-9-메틸-10-((((2-메틸사이클로프로필)메틸)아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 38)**

[0979] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120 mg, 0.24 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2.5 mL) 용액에 (2-메틸사이클로프로필)메탄아민 하이드로클로라이드 (45.0 mg, 0.37 mmol)와 이후 NEt_3 (55.0 ㎕, 0.39 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5분간 실온에서 교반한 다음, AcOH (25 ㎕, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (90.0 mg, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (7 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (83.0 mg, 51%).

[0980] 상기에서 수득한 산물 (83.0 mg, 0.12 mmol)에 i-Pr_3SiH (0.8 mL)와, 후속적으로 TFA (0.8 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 노란색 고형물로 수득하였다 (45.0 mg, 81%).

[0981] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.34 - 0.42 (m, 1 H) 0.56 (dt, *J*=8.6, 4.4 Hz, 1 H) 0.73 - 0.92 (m, 2 H) 1.04 (d, *J*=5.7 Hz, 3 H) 2.09 (quin, *J*=6.6 Hz, 2 H) 2.64 - 2.78 (m, 2 H) 2.83 - 3.01 (m, 2 H) 3.58 (br. s., 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.33 - 4.48 (m, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.39 (br. s., 2 H) 12.89 (s, 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 420.1 $[M-H]^-$, 422.2 $[M+H]^+$, RT 1.08분.

[0982] **실시예 39**

[0983] **4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-(((피리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 39)**

[0984] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120.0 mg, 0.24 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2.5 mL) 용액에 피리딘-4-일메탄아민 (30 ㎕, 0.30 mmol)과 후속적으로 AcOH (20 ㎕, 0.35 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (85.0 mg, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (7 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (26.0 mg, 15%).

[0985] 상기에서 수득한 산물 (26.0 mg, 0.04 mmol)에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (0.3 mL)와, 후속적으로 TFA (0.3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (11.0 mg, 62%).

[0986] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, J=6.6 Hz, 2 H) 2.63 - 2.76 (m, 2 H) 3.80 - 3.84 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.42 - 4.47 (m, 2 H) 4.48 - 4.53 (m, 2 H) 6.88 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.93 (d, J=5.4 Hz, 2 H) 8.80 (d, J=5.4 Hz, 2 H) 10.27 (br. s., 2 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 443.2 $[M-H]^-$, 445.2 $[M+H]^+$, RT 0.99분.

[0987] **실시예 40**

[0988] **4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-(피페리딘-1-일메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 40)**

[0989] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120 mg, 0.24 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2.5 mL) 용액에 피페리딘 (47 ㎕, 0.48 mmol)과 후속적으로 AcOH (34 ㎕, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (105 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (5.0 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다.

[0990] 상기에서 수득한 산물에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (22.0 mg, 20%).

[0991] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.62 - 1.91 (m, 6 H) 2.09 (m, 2 H) 2.70 (m, 2 H) 2.98 (m, 2 H) 3.43 (m, 4 H, 용매와 중첩됨) 3.90 (s, 3 H) 4.54 (m, 2 H) 6.94 (br. s., 1 H) 7.55 (br. s., 1 H) 7.82 (s, 1 H) 10.68 (br. s., 1 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H).. LC-MS 420.2 $[M-H]^-$, 422.2 $[M+H]^+$, RT 0.82분.

[0992] **실시예 41**

[0993] **4-하이드록시-9-메틸-10-(모르폴리노메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 41)**

[0994] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120 mg, 0.24 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2.5

mL) 용액에 모르폴린 (41 ㎕, 0.48 mmol)과 후속적으로 AcOH (34 ㎕, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (105 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (5.0 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다.

[0995] 상기에서 수득한 산물에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (40.0 mg, 39%).

[0996] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.96 - 2.15 (m, 2 H) 2.59 - 2.79 (m, 2 H) 3.15 - 3.25 (m, 2 H) 3.28 - 3.62 (m, 4 H) 3.76 - 4.04 (m, 7 H) 4.62 (br. s., 2 H) 6.95 (br. s., 1 H) 7.56 (br. s., 1 H) 7.82 (s, 1 H) 11.54 (br. s., 1 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H) . LC-MS 422.2 $[M-H]^-$, 424.2 $[M+H]^+$, RT 0.80분.

[0997] **실시예 42**

[0998] **4-하이드록시-9-메틸-10-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드 (화합물 42)**

[0999] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120 mg, 0.24 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2.5 mL) 용액에 1-메틸 피페라진 (47 ㎕, 0.48 mmol)과 후속적으로 AcOH (34 ㎕, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (105 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (5.0 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1000] 상기에서 수득한 산물에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물을 엷은 분홍색 고형물인 디하이드로클로라이드 염으로서 수득하였다 (75.2 mg, 70%)

[1001] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.02 - 2.15 (m, 3 H) 2.61 - 2.73 (m, 2 H) 2.74 - 2.86 (m, 2 H) 3.22 - 3.69 (m, 9 H, 용매와 중첩됨) 3.87 (br. s., 3 H) 3.96 - 4.01 (m, 2 H) 6.75 - 6.79 (m, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.78 (br. s., 1 H) 9.47 - 9.83 (m, 2 H) 12.92 (s, 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 435.2 $[M-H]^-$, 437.3 $[M+H]^+$, RT 0.83분.

[1002] **실시예 43**

[1003] **10-((디에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 43)**

[1004] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120 mg, 0.24 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2.5 mL) 용액에 디에틸 아민 (50 ㎕, 0.48 mmol)과 후속적으로 AcOH (34 ㎕, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (105 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (5.0 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용

HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1005] 상기에서 수득한 산물에 i-Pr_3SiH (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (8.5 mg, 7%).

[1006] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (t, *J*=6.78 Hz, 6 H) 1.96 - 2.23 (m, 2 H) 2.51 (s, 2 H) 2.57 - 2.86 (m, 2 H) 3.06 - 3.25 (m, 4 H) 3.90 (d, *J*=3.15 Hz, 3 H) 4.59 (br. s., 2 H) 6.82 - 7.02 (m, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 10.11 (s, 1 H) 12.71 - 13.04 (m, 1 H) 13.85 (s, 1 H) . LC-MS 408.2 $[M-H]^-$, 410.2 $[M+H]^+$, RT 0.80분.

[1007] **실시예 44**

[1008] **4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-((프로필아미노)메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 44)**

[1009] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120 mg, 0.24 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2.5 mL) 용액에 프로필 아민 (40 ㎕, 0.48 mmol)과 후속적으로 AcOH (34 ㎕, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (105 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (5.0 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1010] 상기에서 수득한 산물에 i-Pr_3SiH (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (24.6 mg, 24%).

[1011] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94 (t, *J*=7.41 Hz, 3 H) 1.53 - 1.85 (m, 2 H) 1.92 - 2.21 (m, 2 H) 2.56 - 2.83 (m, 2 H) 2.81 - 3.11 (m, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 4.43 (br. s., 2 H) 6.84 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.35 (br. s., 2 H) 12.92 (s, 1 H) 13.85 (s, 1 H) .. LC-MS 394.2 $[M-H]^-$, 396.3 $[M+H]^+$, RT 0.82분.

[1012] **실시예 45**

[1013] **4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-((프로프-2-인-1-일아미노)메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 45)**

[1014] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120 mg, 0.24 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2.5 mL) 용액에 프로파르길 아민 (30 ㎕, 0.48 mmol)과 후속적으로 AcOH (34 ㎕, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (105 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (5.0 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1015] 상기에서 수득한 산물에 i-Pr_3SiH (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로

HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (29.0 mg, 31%).

[1016] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.01 - 2.18 (m, 2 H) 2.62 - 2.80 (m, 2 H) 3.43 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.77 - 3.89 (m, 4 H) 4.00 (br. s., 2 H) 4.48 (br. s., 2 H) 6.82 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.59 - 10.20 (m, 2 H) 12.77 - 13.03 (m, 1 H) 13.62 - 14.00 (m, 1 H) LC-MS 390.1 $[M-H]^-$, 392.2 $[M+H]^+$, RT 0.80분.

[1017] **실시예 46**

[1018] **(R)-10-((3-플루오로피롤리딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 46)**

[1019] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120 mg, 0.24 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2 mL) 용액에 (R)-3-플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드 (63 mg, 0.50 mmol)와 이후 NEt_3 (70 μℓ, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분간 실온에서 교반한 다음, AcOH (30 μℓ, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1020] 상기에서 수득한 산물에 i-Pr_3SiH (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 백색 고형물로서 수득하였다 (51 mg, 46%의 총 수율).

[1021] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.98 - 2.15 (m, 2 H) 2.15 - 2.41 (m, 2 H) 2.45 - 2.60 (m, 2 H) 2.70 (br. s., 2 H) 3.45 - 3.70 (m, 3 H) 3.70 - 3.85 (m, 1 H) 3.85 - 3.95 (m, 3 H) 4.70 (br. s., 2 H) 5.38 - 5.58 (m, 1 H) 6.90 - 7.00 (m, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 11.19 (br. s., 1 H) 11.57 (br. s., 1 H) 12.88 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H). LC-MS 424.1 $[M-H]^-$, 426.2 $[M+H]^+$, RT 0.99분.

[1022] **실시예 47**

[1023] **10-((3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드 (화합물 47)**

[1024] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120 mg, 0.24 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2 mL) 용액에 *N, N*-디메틸아미노피롤리딘 (70 μℓ, 0.55 mmol)과 후속적으로 AcOH (30 μℓ, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1025] 상기에서 수득한 산물에 i-Pr_3SiH (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물을 엷은 노란색 고형물인 디하이드로클로라이드 염으로

서 수득하였다 (67 mg, 53%의 총 수율).

[1026] ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.10 - 2.27 (m, 2 H) 2.45 (br. s., 2 H) 2.65 (br. s., 2 H) 2.79 (br. s., 2 H) 2.97 (br. s., 6 H) 3.64 - 4.05 (m, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 4.21 (br. s., 2 H) 4.75 (br. s., 2 H) 6.95 (br. s., 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.82 (br. s., 1 H). LC-MS 449.2 $[M-H]^-$, 451.2 $[M+H]^+$, RT 0.97분.

[1027] **실시예 48**

[1028] **10-((디메틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 48)**

[1029] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120 mg, 0.24 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2 mL) 용액에 Me_2NH 용액 (2M THF, 0.30 mL, 0.60 mmol)과 후속적으로 AcOH (70 μℓ, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1030] 상기에서 수득한 산물에 i-Pr_3SiH (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 노란색 고형물로서 수득하였다 (53 mg, 53%의 총 수율).

[1031] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 2.45 - 2.57 (m, 2 H) 2.71 (br. s., 2 H) 2.79 (s, 6 H) 3.88 (s, 3 H) 4.58 (s, 2 H) 6.89 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 10.53 (br. s., 1 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H). LC-MS 380.1 $[M-H]^-$, 382.1 $[M+H]^+$, RT 0.97분.

[1032] **실시예 49**

[1033] **(S)-10-((3-아미노피롤리딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드 (화합물 49)**

[1034] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120 mg, 0.24 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2 mL) 용액에 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 (95 mg, 0.51 mmol)와 이후 NEt_3 (70 μℓ, 0.50 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5분간 실온에서 교반한 다음, AcOH (30 μℓ, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1035] 상기에서 수득한 산물에 i-Pr_3SiH (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물을 엷은 백색 고형물인 디하이드로클로라이드 염으로서 수득하였다 (63 mg, 53%의 총 수율).

[1036] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.98 - 2.14 (m, 2 H) 2.14 - 2.43 (m, 2 H) 2.45 - 2.60 (m, 2 H) 2.71 (br. s., 2 H) 3.45 - 3.85 (m, 4 H) 3.92 (s, 3 H) 4.11 (br. s., 1 H) 4.70 - 4.91 (m, 2 H) 6.92 (br. s., 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.48 (br. s., 2 H) 8.63 (br. s., 1 H) 11.41 (br. s., 1 H) 11.78 (br.

s., 1 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H).. LC-MS 421.1 $[M-H]^-$, 423.2 $[M+H]^+$, RT 0.88분.

[1037] 실시예 50

[1038] **4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-(피롤리딘-1-일메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 50)**

[1039] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120 mg, 0.24 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2 mL) 용액에 피롤리딘 (50 ㎕, 0.60 mmol)과 후속적으로 AcOH (30 ㎕, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1040] 상기에서 수득한 산물에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 백색 고형물로서 수득하였다 (54 mg, 51%의 총 수율).

[1041] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.85 - 2.00 (m, 2 H) 2.00 - 2.15 (m, 4 H) 2.48 - 2.55 (m, 2 H) 2.65 - 2.77 (m, 2 H) 3.14 - 3.23 (m, 2 H) 3.43 - 3.54 (m, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 4.67 (br. s., 2 H) 6.91 (br. s., 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 10.70 (br. s., 1 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H). LC-MS 406.2 $[M-H]^-$, 408.2 $[M+H]^+$, RT 0.99분.

[1042] 실시예 51

[1043] **4-하이드록시-10-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 51)**

[1044] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120 mg, 0.24 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2 mL) 용액에 피롤리딘-3-올 (40 ㎕, 0.49 mmol)과 후속적으로 AcOH (30 ㎕, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1045] 상기에서 수득한 산물에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 시간 교반하고12 h LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 백색 고형물로서 수득하였다 (50 mg, 45%의 총 수율).

[1046] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.80 - 1.91 (m, 1 H) 1.91 - 2.01 (m, 1 H) 2.01 - 2.16 (m, 3 H) 2.25 - 2.36 (m, 1 H) 2.71 (br. s., 2 H) 3.11 (d, J=11.66 Hz, 1 H) 3.27 - 3.35 (m, 1 H) 3.47 - 3.63 (m, 2 H) 3.84 - 3.92 (m, 3 H) 4.40 - 4.51 (m, 1 H) 4.60 - 4.75 (m, 2 H) 5.40 - 5.65 (m, 1 H) 6.89 - 6.95 (m, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 10.71 (br. s., 1 H) 11.03 (br. s., 1 H) 12.88 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H). LC-MS 422.2 $[M-H]^-$, 424.2 $[M+H]^+$, RT 0.77분.

[1047] 실시예 52

[1048] **4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-(((피리딘-3-일메틸)아미노)메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 52)**

[1049] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 120 mg, 0.24 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2 mL) 용액에 피리딘-3-일메탄아민 (50 ㎕, 0.49 mmol)과 후속적으로 AcOH (30 ㎕, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1050] 상기에서 수득한 산물에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (51 mg, 44%의 총 수율).

[1051] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 2.49 - 2.53 (m, 2 H) 2.70 (br. s., 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.39 (br. s., 2 H) 4.50 (br. s., 2 H) 6.85 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.61 - 7.71 (m, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.24 (d, *J*=7.25 Hz, 1 H) 8.71 (dd, *J*=5.04, 1.26 Hz, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 9.90 (br. s., 2 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.83 (br. s., 1 H). LC-MS 443.2 $[M-H]^-$, 445.3 $[M+H]^+$, RT 0.96분.

[1052] **실시예 53**

[1053] **9-메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 53)**

[1054] **공정 1: 메틸 10-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1055] 조산물 *N*-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민 (실시예 22, 공정 5, 2.24 g, 4.42 mmol) 및 디메틸 2-(메톡시메틸렌)말로네이트 (1.20 g, 7.46 mmol)을 Ph_2O (10 mL) 중에 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 220℃에서 예열한 가열 블록 위에 놓고, 최초 MeOH 기포 발생이 관찰된 후 (내부 반응 온도 ~160℃에서 발생함) 15분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 -> EtOAc/헥산 0-80% 농도 구배), 산물을 노란색 폼으로서 수득하였다 (1.007 g, 37%의 2 단계 수율) LC-MS 617.6 $[M+H]^+$, RT 1.73분.

[1056] **공정 2: 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-(하이드록시메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1057] 메틸 10-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (1.007 g, 1.63 mmol)가 용해된 THF (6 mL) 용액에 TBAF 용액 (1M THF, 2.50 mL, 2.50 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 실온에서 2시간 교반하였다. THF를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (MeOH/DCM, 0-5% 농도 구배). 산물을 거의 정량적인 수율로 노란색 고형물로서 수득하였다 (0.80 g).

[1058] ^1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.86 - 2.10 (m, 3 H) 2.30 - 2.42 (m, 2 H) 2.60 (dd, *J*=13.1, 5.8 Hz, 1 H) 3.35 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 4.80 (s, 2 H) 5.28 - 5.37 (m, 2 H) 6.24 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.33 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H) 6.36 (s, 1 H) 6.81 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H). LC-MS 503.5 $[M+H]^+$, RT 1.18분.

[1059] **공정 3: 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-(하이드록시메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산**

[1060] THF (6 mL) 중의 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-(하이드록시메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (0.80 g, 1.60 mmol) 현탁물에 LiOH 용액 (1M H_2O, 3.0 mL, 3.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반하고, 1M HCl을 첨가하여 pH~2로 산성화하였다. 산물을 DCM (2x50 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 DCM을 제거하여, 산물을 거의 정량적인 수율로 노란색 고형물로 수득하였다 (0.75 g) LC-MS 489.5 $[M+H]^+$, RT 1.20분.

[1061] **공정 4: 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산**

[1062] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-(하이드록시메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (0.75 g, 1.54 mmol)이 용해된 DCM (15 mL) 용액에 활성화된 MnO_2 (1.5 g+1.5 g+0.75 g, 15.5 mmol +15.5 mmol +7.75 mmol)를 30분 간격으로 3번에 나누어 첨가하였다. 반응을 LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후 MnO_2 여과하고 DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하여 산물을 암적색 폼으로서 수득하였으며 (0.638 g, 80% 3단계)을 수득하였으며, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS 487.0 $[M+H]^+$, RT 1.31분.

[1063] **공정들 5-6: 9-메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드**

[1064] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산(128 mg, 0.26 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2 mL) 용액에 $MeNH_2$ 용액 (2M THF, 0.50 mL, 1.0 mmol)과 후속적으로 AcOH (30 ㎕, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (95 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 4시간 후 출발 물질이 반응 혼합물에 존재하였다. 추가의 $MeNH_2$ 용액 (2M THF, 0.50 mL, 1.0 mmol)과 $NaBH(OAc)_3$ (95 mg, 0.45 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (7 mL)에 용해하였다. 이 용액을 PTFE 마이크론 필터를 통해 여과한 다음, 분취용 HPLC로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (77.8 mg, 48%).

[1065] 상기에서 수득한 산물 (77.8 mg, 0.13 mmol)을 용해한 DCM (1 mL) 용액에 i-Pr_3SiH (0.50 mL)와, 후속적으로 TFA (0.50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, DCM과 TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 산물 HCl 염을 노란색 고형물로서 수득하였다 (38.6 mg, 79%).

[1066] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.13 (br. t, J= 6.8 Hz, 2 H) 2.23 - 2.41 (m, 2 H) 2.61 - 2.65 (m, 3 H) 2.66 - 2.72 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.42 (br. s., 2 H) 6.79 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.17 (br. s., 2 H) 13.39 (br. s., 1 H) 15.05 (br. s., 1 H). LC-MS 350.5 $[M-H]^-$, 352.5 $[M+H]^+$, RT 0.46분.

[1067] **실시예 54**

[1068] **10-((에틸아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 54)**

[1069] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 53, 공정 4, 128.0 mg, 0.26 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2.0 mL) 용액에 에틸아민 하이드로클로라이드 (31 mg, 0.38 mmol)와 이후 NEt_3 (55 ㎕, 0.39 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5분간 실온에서 교반한 다음, AcOH (30 ㎕, 0.50 mmol)와, 후속적으로 $EtNH_2$ 용액 (2M THF, 0.20 mL, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 5분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (95 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 4시간 후 출발 물질이 반응 혼합물에 존재하였다. 추가의 $EtNH_2$ 용액 (2M THF, 0.20 mL, 0.40 mmol)과 $NaBH(OAc)_3$ (95 mg, 0.45 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반

하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (7 mL)에 용해하고 몇 방울의 TFA를 첨가하였다. 수득되는 균질한 혼합물을 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (74.6 mg, 45%).

[1070] 상기에서 수득한 산물 (74.6 mg, 0.12 mmol)이 용해된 DCM (1 mL) 용액에 i-Pr_3SiH (0.50 mL)와, 후속적으로 TFA (0.50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, DCM과 TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 산물 HCl 염을 노란색 고형물로서 수득하였다 (38.5 mg, 81%).

[1071] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (t, *J*=7.3 Hz, 2 H) 2.13 (br. t, *J*=6.8 Hz, 2 H) 2.24 - 2.38 (m, 2 H) 2.65 - 2.72 (m, 2 H) 3.01 - 3.14 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.44 (br. s., 1 H) 6.79 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.10 (br. s., 2 H) 13.40 (br. s., 1 H) 15.06 (br. s., 1 H). LC-MS 364.6 $[M-H]^-$, 366.5 $[M+H]^+$, RT 0.47분.

[1072] **실시예 55**

[1073] **10-((이소프로필아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 55)**

[1074] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 53, 공정 4, 128 mg, 0.26 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2 mL) 용액에 이소프로필아민 (45 μℓ, 0.53 mmol)과 후속적으로 AcOH (30 μℓ, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (95 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 4시간 후 출발 물질이 반응 혼합물에 존재하였다. 추가의 이소프로필아민 (45 μℓ, 0.53 mmol)과 $NaBH(OAc)_3$ (95 mg, 0.45 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (7 mL)에 용해하고, 이 용액을 PTFE 마이크론 필터를 통해 여과한 다음, 분취용 HPLC로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (84.2 mg, 50%).

[1075] 상기에서 수득한 산물 (84.2 mg, 0.13 mmol)이 용해된 DCM (1 mL) 용액에 i-Pr_3SiH (0.50 mL)와, 후속적으로 TFA (0.50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, DCM과 TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 산물 HCl 염을 노란색 고형물로서 수득하였다 (42.9 mg, 79%).

[1076] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (d, *J*=6.3 Hz, 6 H) 2.13 (br. t, *J*=6.8 Hz, 2 H) 2.22 - 2.42 (m, 2 H) 2.68 (m, 2 H) 3.41 - 3.51 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 4.42 (t, *J*=5.7 Hz, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.17 (br. s., 2 H) 13.41 (br. s., 1 H) 15.06 (br. s., 1 H). LC-MS 378.6 $[M-H]^-$, 380.5 $[M+H]^+$, RT 0.48분.

[1077] **실시예 56**

[1078] **10-((tert-부틸아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 56)**

[1079] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 53, 공정 4, 128 mg, 0.26 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2 mL) 용액에 tert-부틸아민 (55 μℓ, 0.52 mmol)과 후속적으로 AcOH (30 μℓ, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (95 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 4시간 후 출발 물질이 반응 혼합물에 존재하였다. 추가의 tert-부틸아민 (55 μℓ, 0.52 mmol)과 $NaBH(OAc)_3$ (95 mg, 0.45 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (7 mL)에 용해한 후, 이 용액을 PTFE 마이크론 필터를 통해 여과한 다음, 분취용 HPLC로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (81.2 mg, 47%).

[1080] 상기에서 수득한 산물 (81.2 mg, 0.12 mmol)이 용해된 DCM (1 mL) 용액에 i-Pr_3SiH (0.50 mL)와, 후속적으로

TFA (0.50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, DCM과 TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 산물 HCl 염을 노란색 고형물로서 수득하였다 (43.9 mg, 83%).

[1081] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (s, 9 H) 2.13 (br. t, *J*=6.6 Hz, 2 H) 2.21 - 2.39 (m, 2 H) 2.64 - 2.72 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.40 (t, *J*=6.3 Hz, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.10 (br. s., 2 H) 13.42 (br. s., 1 H) 15.06 (br. s., 1 H). LC-MS 392.6 $[M-H]^-$, 394.5 $[M+H]^+$, RT 0.49분.

[1082] **실시예 57**

[1083] **10-(아제티딘-1-일메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 57)**

[1084] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 53, 공정 4, 128.0 mg, 0.26 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2.0 mL) 용액에 아제티딘 하이드로클로라이드 (36 mg, 0.38 mmol)와 이후 NEt_3 (55 μℓ, 0.39 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10분간 실온에서 교반한 다음 AcOH (25 μℓ, 0.42 mmol)와 이후 $NaBH(OAc)_3$ (95 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 4시간 후 출발 물질이 반응 혼합물에 존재하였다. 추가의 아제티딘 하이드로클로라이드 (36 mg, 0.38 mmol), NEt_3 (55 μℓ, 0.39 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$ (95 mg, 0.45 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 디클로로에탄을 제거한 후, 잔류물을 MeOH (7 mL)에 용해하고, 이 용액을 PTFE 마이크론 필터를 통해 여과한 다음, 분취용 HPLC로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (87.7 mg, 52%).

[1085] 상기에서 수득한 산물 (87.7 mg, 0.14 mmol)이 용해된 DCM (1 mL) 용액에 i-Pr_3SiH (0.50 mL)와, 후속적으로 TFA (0.50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, DCM과 TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 산물 HCl 염을 노란색 고형물로서 수득하였다 (44.3 mg, 78%).

[1086] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.13 (br. t, *J*=6.8 Hz, 2 H) 2.22 - 2.46 (m, 4 H) 2.63 - 2.72 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.00 - 4.09 (m, 2 H) 4.09 - 4.20 (m, 2 H) 4.65 (br. s., 1 H) 6.83 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 10.76 (br. s., 1 H) 13.37 (br. s., 1 H) 14.91 - 15.22 (m, 1 H). LC-MS 376.6 $[M-H]^-$, 378.5 $[M+H]^+$, RT 0.47분.

[1087] **실시예 58**

[1088] **4-하이드록시-10-메틸-11-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[3',2':7,8]사이클로옥타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 58)**

[1089] **공정 1: 1-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-일)헥스-5-엔-1-올**

[1090] 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-카르브알데하이드 (실시예 19, 공정 6, 5.20 g, 15.77 mmol)이 용해된 THF (35 mL) 용액에 -78 ℃에서 4-펜테닐마그네슘 브로마이드 (2-Me-THF 중의 0.5M, 45.0 mL, 22.5 mmol)를 ~15분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 10분간 교반하고, 2시간에 걸쳐 실온으로까지 서서히 승온시켰다. LC/MS로 출발 물질의 완전 소모를 확인하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음한 다음 반응물에 NH_4Cl (포화 수용액, 30 mL)을 첨가하여 퀀칭하였다. 산물을 EtOAc (3x80 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 산물을 거의 정량적인 수율로 엷은 노란색 오일로서 수득하였다 (6.25 g, quant). 산물을 추가적인 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[1091] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.07 (s, 3 H) 0.08 (s, 3 H) 0.91 (s, 9 H) 1.41 - 1.51 (m, 1 H) 1.55 - 1.73 (m, 1 H) 1.78 - 1.88 (m, 2 H) 2.07 - 2.13 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 4.83 (s, 2 H) 4.94 (ddt, *J*=10.3,

2.1, 1.2, 1.2 Hz, 1 H) 5.01 (dq, *J*=17.0, 1.8 Hz, 1 H) 5.09 (t, *J*=6.5 Hz, 1 H) 5.29 (dd, *J*=10.7, 1.6 Hz, 1 H) 5.65 (dd, *J*=17.2, 1.7 Hz, 1 H) 5.81 (ddt, *J*=17.0, 10.2, 6.7, 6.7 Hz, 1 H) 6.35 (s, 1 H) 7.24 (dd, *J*=17.7, 11.0 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H). LC-MS 400.4 $[M+H]^+$, RT 1.80분.

[1092] **공정 2: 5-(1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)헥스-5-에닐)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-비닐-1H-인돌**

[1093] 1-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-일)헥스-5-엔-1-올 (6.25 g, 15.64 mmol)이 용해된 DCM (65 mL) 용액에 실온에서 이미다졸 (1.90 g, 27.91 mmol)과 이후 TBSCl (3.60 g, 23.88 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기 하에 밤새 교반하였다. 추가의 이미다졸 (0.70 g, 10.30 mmol)과 TBSCl (1.30 g, 8.63 mmol)을 반응물에 첨가하고, 6시간 교반하여 반응을 종결시켰다. 반응물을 물 (60 mL)과 이후 NaCl (포화 수용액, 60 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 비활성화된 NEt_3 실리카 겔에서 헥산 (2% NEt_3 함유) 및 EtOAc를 0-10% 농도구배로 이용한 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 산물을 노란빛이 띄는 오일로 수득하였다 (6.13 g, 76 %의 2 단계 수율).

[1094] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm -0.18 (s, 3 H) 0.02 (s, 3 H) 0.08 (s, 3 H) 0.09 (s, 3 H) 0.89 (s, 9 H) 0.91 (s, 9 H) 1.35 - 1.46 (m, 1 H) 1.49 - 1.60 (m, 1 H) 1.61 - 1.78 (m, 2 H) 2.01 - 2.07 (m, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 4.81 (s, 2 H) 4.92 (br. d, *J*=10.4 Hz, 1 H) 4.94 - 5.02 (m, 2 H) 5.23 (dd, *J*=10.7, 1.6 Hz, 1 H) 5.62 (dd, *J*=17.0, 1.6 Hz, 1 H) 5.73 - 5.83 (m, 1 H) 6.32 (s, 1 H) 7.27 (dd, *J*=17.0, 11.0 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.59 (s, 1 H). LC-MS 514.5 $[M+H]^+$, RT 1.98분.

[1095] **공정 3: 5-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1H-사이클로옥타[f]인돌과 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5-올의 혼합물**

[1096] 톨루엔 (240 mL, 0.05M) 중의 5-(1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)헥스-5-에닐)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-비닐-1H-인돌 (6.127 g, 11.92 mmol) 용액에 아르곤 하에 2세대 그럽스 촉매 (300 mg, 0.35 mmol, 3 mol%)를 첨가하였다. 혼합물을 TLC에 의해 출발 물질의 완전 소모가 확인될 때까지 60℃에서 2시간 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각한 후, 톨루엔을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-10% 농도구배), 분리할 수 없는 산물들을 수득하였다. 수득한 오일성 물질 (5.058 g)은 다음 단계에 바로 사용하였다.

[1097] **공정 4: 2-(하이드록시메틸)-1-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1H-사이클로옥타[f]인돌-5-올과 2-(하이드록시메틸)-1-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5-올의 혼합물**

[1098] 상기에서 수득한 혼합물 (5.058 g)이 용해된 THF (30 mL) 용액에 TBAF (1M THF, 32.0 mL, 32.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 96시간 교반하고, TLC와 LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, THF를 제거하고, 잔류물을 H_2O (80 mL) 및 EtOAc (mL)로 분리하였다. 유기상을 분리하고, 수상을 EtOAc (3x80 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 80 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 2종의 산물들을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 (EtOAc/헥산, 10-60% 농도구배), 2-(하이드록시메틸)-1-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1H-사이클로옥타[f]인돌-5-올 (0.6234 g, 20%, 2단계)과 2-(하이드록시메틸)-1-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5-올 (0.3949 g, 14%, 2단계)을 무색 고형물로서 수득하였다.

[1099] *2-(하이드록시메틸)-1-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1H-사이클로옥타[f]인돌-5-올:* ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.35 - 1.48 (m, 1 H) 1.48 - 1.74 (br. m, 4 H) 2.13 (s, 1 H) 2.20 - 2.40 (m, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 4.80 (s, 2 H) 5.32 (dd, *J*=10.9, 4.3 Hz, 1 H) 5.87 (dt, *J*=12.3, 5.0 Hz, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 6.58 (d, *J*=12.3 Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H). LC-MS 258.2 $[M+H]^+$, RT 1.00분.

[1100] **공정 5: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1H-사이클로옥타[f]인돌-5-올**

[1101] DCM (15 mL) 중의 2-(하이드록시메틸)-1-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1H-사이클로옥타[f]인돌-5-올 (0.6234

g, 2.42 mmol) 현탁물에 이미다졸을 첨가한 다음 (0.20 g, 2.94 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0℃로 냉각시킨 다음, DCM (5 mL) 중의 TBSCl (0.40 g, 2.65 mmol) 용액을 점적 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 교반하고, 1.5 시간 동안 서서히 실온으로 승온되게 두었다.

[1102] LC/MS에서, di-TBS 보호된 부산물 ~10% 형성을 비롯하여, 출발 물질이 ~10% 남아있는 것으로 확인되었다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석하고, H_2O (40 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 3가지 산물들 모두 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 (EtOAc/헥산, 0-80% 농도구배), 원하는 산물 (0.6987 g, 77%), di-TBS 부산물 (0.0775 g, 7%) 및 회수된 출발 물질 (0.0566 g, 9%)을 수득하였다. di-TBS 부산물은 TBAF를 이용하여 탈보호화하여, 재사용하였다. 원하는 산물인 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1H-사이클로옥타[f]인돌-5-올을 총 수율 88%로 수득하였다 (0.7935 g). LC-MS 372.3 $[M+H]^+$, RT 1.64분.

[1103] **공정 6: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로-1H-사이클로옥타[f]인돌-5-올**

[1104] 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1H-사이클로옥타[f]인돌-5-올 (0.7935 g, 2.14 mmol)이 용해된 EtOAc (10 mL) 및 DCM (5 mL) 용액에 대해 LC/MS로 표시되는 바와 같이 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 H_2 (1 atm) 하에 10% Pd/C (Degussa type, 80 mg) 상에서 수소 첨가 반응을 수행하였다. 1시간 후, 촉매를 여과 제거하고, 여과물을 DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하여 노란색을 띠는 고형물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 바로 사용하였다.

[1105] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.05 (s, 3 H) 0.09 (s, 3 H) 0.89 - 0.91 (m, 9 H) 1.33 - 1.64 (m, 4 H) 1.83 (br. s, 1 H) 1.96 - 2.04 (m, 1 H) 2.11 - 2.21 (m, 1 H) 2.86 - 2.92 (m, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 5.25 (dd, *J*=10.4, 4.4 Hz, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H). LC-MS 374.3 $[M+H]^+$, RT 1.80분.

[1106] **공정 7: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-7,8,9,10-테트라하이드로-1H-사이클로옥타[f]인돌-5(6H)-온**

[1107] DCM (50 mL) 중의 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로-1H-사이클로옥타[f]인돌-5-올 (2.14 mmol) 용액에 0℃에서 고형 $NaHCO_3$ (1.8 g, 21.4 mmol)와 이후 데스-마틴 페리오디난 (Dess-Martin periodinane) (1.09 g, 2.57 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 15분간 교반하였다. LC/MC 및 TLC에서 출발 물질의 완전 소모를 확인하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, $NaHCO_3$ (포화 수용액, 50 mL), $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 50 mL) 및 NaCl (포화 수용액, 80 mL)로 세척한 다음 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-15% 농도구배), 원하는 산물을 수득하였다 (0.4216 g, 53%의 2 단계 수율).

[1108] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.07 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 1.45 - 1.52 (m, 2 H) 1.87 (m, 4 H) 3.07 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H) 3.27 (t, *J*=6.8 Hz, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 6.43 (s, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H). LC-MS 372.3 $[M+H]^+$, RT 1.84분.

[1109] **공정 8: N-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-7,8,9,10-테트라하이드로-1H-사이클로옥타[f]인돌-5(6H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민**

[1110] DCM (3 mL) 중의 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-7,8,9,10-테트라하이드로-1H-사이클로옥타[f]인돌-5(6H)-온 (0.4216 g, 1.13 mmol) 용액에 2,4-디메톡시벤질아민 (0.20 mL, 1.33 mmol)과 NEt_3 (0.45 mL, 3.23 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, $TiCl_4$ (1M DCM, 0.75 mL, 0.75 mmol) 용액을 30분에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 점적 첨가하였다. 반응물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM (10 mL)으로 희석한 다음 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 5 mL)로 퀀칭하였다. 왕성하게 교반한 후, 유기상을 PTFE 상 분리기를 이용하여 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 산물 (~0.60 g, quant)을 노란색 오일로서 수득하였고, 이를 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[1111] **공정 9: 메틸 11-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[3',2':7,8]사이클로옥타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1112] 조산물 N-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-7,8,9,10-테트라하이드로-1H-사이클로옥타[f]인돌-5(6H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민 (~0.60 g, 1.17 mmol)과 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (0.37 g, 1.95 mmol)를 Ph_2O (2.5 mL) 중에 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 230℃에서 예열한 가열 블록 위에 놓고, 최초 MeOH 기포 발생이 관찰된 후 (내부 반응 온도 ~160℃에서 발생함) 10분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 -> EtOAc/헥산 0-60% 농도구배), 산물을 노란색 폼으로서 수득하였다 (0.3750 g, 51%, 2단계).

[1113] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.10 (s, 3 H) 0.11 (s, 3 H) 0.91 (s, 9 H) 1.33 - 1.51 (m, 3 H) 1.80 - 1.90 (m, 1 H) 2.02 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 2.13 (t, *J*=12.0 Hz, 1 H) 2.55 (dd, *J*=13.6, 7.3 Hz, 1 H) 2.82 (dd, *J*=13.2, 7.6 Hz, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 4.03 (s, 3 H) 4.80 (d, *J*=13.2 Hz, 1 H) 4.82 (d, *J*=13.2 Hz, 1 H) 4.96 - 5.26 (m, 2 H) 6.12 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 6.24 (s, 1 H) 6.32 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H) 6.81 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 13.73 (s, 1 H). LC-MS 647.5 $[M+H]^+$, RT 1.90분.

[1114] **공정 10: 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-11-(하이드록시메틸)-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[3',2':7,8]사이클로옥타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1115] THF (2 mL) 중의 메틸 11-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[3',2':7,8]사이클로옥타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (0.3750 g, 0.51 mmol) 용액에 TBAF 용액 (1M THF, 1.30 mL, 1.30 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 실온에서 2시간 교반하였다. THF를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/DCM, 0-80% 농도구배). 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (0.2587 g, 84 %).

[1116] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.30 - 1.53 (m, 3 H) 1.78 - 1.88 (m, 1 H) 2.03 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H) 2.12 (t, *J*=12.3 Hz, 1 H) 2.55 (dd, *J*=13.6, 7.3 Hz, 1 H) 2.82 (dd, *J*=12.9, 7.3 Hz, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 4.03 (s, 3 H) 4.81 (s, 2 H) 5.01 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.18 (br. d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 6.13 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 6.32 (s, 1 H) 6.33 (dd, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1 H) 6.80 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 13.73 (br. s., 1 H). LC-MS 531.2 $[M-H]^-$, 533.2 $[M+H]^+$, RT 1.31분.

[1117] **공정 11: 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-11-(하이드록시메틸)-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[3',2':7,8]사이클로옥타[1,2-f]인돌-3-카르복실산**

[1118] EtOAc (2 mL) 중의 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-11-(하이드록시메틸)-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[3',2':7,8]사이클로옥타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (0.2587 g, 0.49 mmol) 현탁물에 LiI (0.20 g, 1.49 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 출발 물질의 완전 소모가 관찰될 때까지 60℃에서 1.5시간 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 HCl 수용액 (1M, 3 mL)으로 산성화하였다. 산물을 DCM (3x10 mL)으로 추출한 다음, 유기상을 NaCl (포화 수용액, 10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (0.2517 g, ~quant).

[1119] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.26 - 1.46 (m, 3 H) 1.84 (t, *J*=7.1 Hz, 1 H) 1.94 - 2.02 (m, 1 H) 2.08 (t, *J*=12.0 Hz, 1 H) 2.57 (dd, *J*=13.7, 7.4 Hz, 1 H) 2.77 (dd, *J*=12.9, 7.6 Hz, 1 H) 3.28 (s, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 4.62 (s, 2 H) 4.97 (d, *J*=15.8 Hz, 1 H) 5.11 (br. d, *J*=15.8 Hz, 1 H) 5.24 (br. s., 1 H) 6.28 (s, 1 H) 6.32 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 6.35 (dd, *J*=8.4, 2.5 Hz, 1 H) 6.55 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 13.90 (s, 1 H) 16.27 (s, 1 H). LC-MS 517.2 $[M-H]^-$, 519.2 $[M+H]^+$, RT 1.39분.

[1120] **공정 12: 1-(2,4-디메톡시벤질)-11-포르밀-4-하이드록시-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[3',2':7,8]사이클로옥타[1,2-f]인돌-3-카르복실산**

[1121] 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-11-(하이드록시메틸)-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[3',2':7,8]사이클로옥타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (0.2517 g, 0.49 mmol)이 용해된 DCM (8 mL) 용액에 활성화된 MnO_2 (0.47 g+0.47 g+0.15 g, 4.87 mmol +4.87 mmol +1.55 mmol)를 30분 간격으로 3번에 나누어

첨가하였다. 반응물을 LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후 MnO_2를 여과하고 DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하여 산물을 암적색 폼 (0.1831 g, 73%)으로서 수득하였으며, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS 515.2 $[M-H]^-$, 517.2 $[M+H]^+$, RT 1.53분.

[1122] **공정들 13-14: 4-하이드록시-10-메틸-11-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[3',2':7,8]사이클로옥타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드**

[1123] 1-(2,4-디메톡시벤질)-11-포르밀-4-하이드록시-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[3',2':7,8]사이클로옥타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (92.0 mg, 0.18 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (1.5 mL) 용액에 $MeNH_2$ 용액 (2M THF, 0.27 mL, 0.54 mmol)과 후속적으로 AcOH (20 ㎕, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (70 mg, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 ~2시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (5 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (56.0 mg, 49%).

[1124] 상기에서 수득한 산물 (56.0 mg, 0.09 mmol)에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (0.60 mL)와, 후속적으로 TFA (0.60 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 무색 고형물로서 수득하였다 (27.6 mg, 70%).

[1125] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 - 1.65 (m, 3 H) 1.90 (br. s., 1 H) 2.12 (br. s., 1 H) 2.33 (t, *J*=12.5 Hz, 1 H) 2.62 (br. s., 3 H) 2.80 (dd, *J*=13.2, 7.9 Hz, 1 H) 2.97 (dd, *J*=13.2, 7.7 Hz, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.41 (br. s., 2 H) 6.75 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 9.31 (br. s., 2 H) 12.79 (s, 1 H) 13.91 (s, 1 H). LC-MS 380.1 $[M-H]^-$, 382.2 $[M+H]^+$, RT 0.85분.

[1126] **실시예 59**

[1127] **11-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[3',2':7,8]사이클로옥타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 59)**

[1128] 1-(2,4-디메톡시벤질)-11-포르밀-4-하이드록시-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[3',2':7,8]사이클로옥타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 58, 공정 12, 88.6 mg, 0.17 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (1.5 mL) 용액에 에틸아민 하이드로클로라이드 (21 mg, 0.26 mmol)와 이후 NEt_3 (36 ㎕, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분간 실온에서 교반한 다음, AcOH (20 ㎕, 0.33 mmol)와 후속적으로 $EtNH_2$ 용액 (2M THF, 0.20 mL, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 5분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (70 mg, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 ~2시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (6 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (84.7 mg, 75%).

[1129] 상기에서 수득한 산물 (84.7 mg, 0.13 mmol)에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (0.90 mL)와, 후속적으로 TFA (0.90 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 무색 고형물로서 수득하였다 (38.7 mg, 70%).

[1130] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H) 1.33 - 1.53 (m, 3 H) 1.90 (br. s., 1 H) 2.13 (br. s., 1 H) 2.34 (t, *J*=12.9 Hz, 1 H) 2.80 (dd, *J*=13.2, 7.6 Hz, 1 H) 2.97 (dd, *J*=13.1, 7.7 Hz, 1 H) 3.08 (tq, *J*=7.6, 6.0 Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.42 (t, *J*=5.4 Hz, 2 H) 6.75 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.65

(s, 1 H) 9.14 (br. s., 2 H) 12.79 (s, 1 H) 13.91 (s, 1 H). LC-MS 394.8 $[M-H]^-$, RT 0.88분.

[1131] 실시예 60

[1132] **7-하이드록시-1-메틸-2-((메틸아미노)메틸)-9-옥소-1,4,5,6,9,10-헥사하이드로피리도[2',3':3,4]사이클로헵타[1,2-e]인돌-8-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 60)**

[1133] **공정 1: 4-브로모-5-클로로-2-요오도아닐린과 4-브로모-3-클로로-2-요오도아닐린의 혼합물**

[1134] 4-브로모-3-클로로아닐린 (10.30 g, 49.89 mmol)이 용해된 DCM (100 mL) 용액에 AcOH (9 mL, 150 mmol)와 이후 NIS (12.50 g, 55.60 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반한 다음 AcOH가 중화될 때까지 $NaHCO_3$ (포화 수용액, ~100 mL)로 세척하였다. 유기층을 NaCl (포화 수용액, 50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 2종의 산물들 (LC/MS에 따른 비율 ~ 3 : 2)을 컬럼 크로마토그래피로 분리하였다 (EtOAc/헥산, 0-10% 농도구배). 4-브로모-5-클로로-2-요오도아닐린 산물 (9.17 g, 55%)과 4-브로모-3-클로로-2-요오도아닐린 산물 (6.25 g, 38%)을 황갈색 고형물들로 수득하였다. 4-브로모-3-클로로-2-요오도아닐린을 다음 단계에 사용하였다.

[1135] *4-브로모-3-클로로-2-요오도아닐린*: ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 4.35 (br. s., 2 H) 6.53 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.37 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H). LC-MS 374.9/377.0 $[M+H]^+$, RT 1.36분.

[1136] **공정 2: 3-(6-아미노-3-브로모-2-클로로페닐)프로프-2-인-1-올**

[1137] CH_3CN (50 mL) 중의 4-브로모-3-클로로-2-요오도아닐린 (15.74 g, 47.36 mmol) 용액에 프로파르길 알코올 (3.40 mL, 57.01 mmol)과 NEt_3 (13.2 mL, 94.71 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 탈기한 다음 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.65 g, 0.93 mmol, 2 mol%)과 CuI (0.36 g, 1.89 mmol, 2 mol%)를 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 2시간 가열하였다. LC/MS에서 ~50% 변환이 확인되었다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, CH_3CN을 감압 하에 제거하였다. EtOAc (200 mL)를 잔류물에 첨가하고, 제조되는 고형물을 여과 제거하고, EtOAc로 세척하였다. 모액을 농축한 후, 산물 (6.189 g, 50%)과 출발 물질 (6.131 g, 39%)을 컬럼에서 분리하였다 (EtOAc/헥산, 0-60% 농도구배). 회수한 출발 물질은 개시된 공정을 이용하여 2회 재사용하여, 원하는 산물을 수득하였다 (9.48 g, 77%의 총 수율).

[1138] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.39 (d, *J*=6.0 Hz, 2 H) 5.34 (t, *J*=6.0 Hz, 1 H) 5.88 (br. s, 2 H) 6.61 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.33 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H). LC-MS 260.1/262.1 $[M+H]^+$, RT 1.07분.

[1139] **공정 3: (5-브로모-4-클로로-1H-인돌-2-일)메탄올**

[1140] 조산물 3-(6-아미노-3-브로모-2-클로로페닐)프로프-2-인-1-올 (9.48 g, 36.39 mmol)이 용해된 DMF (75 mL) 용액에 t-BuOK (9.0 g, 80.21 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 아르곤 하에 가열하였다. 0℃로 냉각시킨 후, 반응물에 NH_4Cl (포화 수용액, 50 mL)과 H_2O (150 mL)를 첨가하여 퀀칭하였다. 산물을 EtOAc (3x100 mL)로 추출하고, 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 100 mL)로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/헥산, 0-50% 농도구배). 수득한 산물 (10.20 g)에는 DMF가 일부 포함되어 있었으며, 다음 단계에 바로 사용하였다.

[1141] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.62 (d, *J*=5.7 Hz, 2 H) 5.41 (t, *J*=5.7 Hz, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.32 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 11.58 (br. s., 3 H). LC-MS 260.1/262.0 $[M+H]^+$, RT 1.14분.

[1142] **공정 4: 5-브로모-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-클로로-1H-인돌**

[1143] 상기에서 수득한 (5-브로모-4-클로로-1H-인돌-2-일)메탄올 (~36.39 mmol)이 용해된 DCM (125 mL) 용액에 이미다졸 (2.6 g, 38.19 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, TBSCl (5.50 g 36.49 mmol)을 분할 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30 간 교반하였고, LC/MS에서 출발 물질의 완전 소모가 확인되었다. 혼합물을 H_2O (100 mL)로 세척한 다음 유기상을 분리하여 NaCl (포화 수용액, 50 mL)로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-15% 농도구배), 산물

(7.127 g, 52%의 2 단계 수율)을 고형물로서 수득하였다

[1144] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.13 (s, 6 H) 0.95 (s, 9 H) 4.89 (d, *J*=0.9 Hz, 2 H) 6.40 (dd, *J*=2.2, 0.9 Hz, 1 H) 7.16 (dd, *J*=8.5, 0.9 Hz, 1 H) 7.34 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.48 (br. s., 1 H). LC-MS 374.2/376.2 $[M+H]^+$, RT 1.78분.

[1145] **공정 5: 5-브로모-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-클로로-1-메틸-1H-인돌**

[1146] 5-브로모-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-클로로-1H-인돌 (7.10 g, 18.94 mmol)이 용해된 DMF (55 mL) 용액에 0℃에서 NaH (60%, 0.91 g, 22.75 mmol)를 분할 첨가하였다. 첨가 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후, 10분 간 교반한 다음 다시 0℃로 냉각시키고, MeI (1.8 mL, 28.91 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후, 30분간 교반하여 0℃로 냉각시킨 다음 반응물에 NH_4Cl (포화 수용액)을 첨가하여 퀀칭하였다. 형성된 석출물을 여과하고, H_2O로 세척한 다음, N_2-기류 하에 건조시키고, 추가적으로 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-10% 농도구배), 산물을 (6.25 g, 85%)을 고형물로서 수득하였다

[1147] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.08 (s, 6 H) 0.91 (s, 9 H) 3.77 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 6.47 (s, 1 H) 7.09 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.38 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H). LC-MS 378.2/380.2 $[M+H]^+$, RT 1.88분.

[1148] **공정 6: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-클로로-1-메틸-1H-인돌-5-카르브알데하이드**

[1149] 5-브로모-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-클로로-1-메틸-1H-인돌 (0.4933 g, 1.27 mmol)이 용해된 THF (5 mL) 용액에 -78 ℃에서 n-BuLi 용액 (2.5M 헥산, 0.60 mL, 1.50 mmol)을 ~5분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 10분간 교반한 다음 DMF (0.25 mL, 3.21 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78 ℃에서 15분 간 교반한 다음 반응물을 NH_4Cl (포화 수용액, 5 mL)로 퀀칭하였다. 반응물을 실온으로 승온시킨 후, 산물을 EtOAc(3x30 mL)로 추출하고, 유기상을 NaCl (포화 수용액, 30 mL)로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-20% 농도구배), 산물 (0.2744 g, 64%)을 고형물로서 수득하였다.

[1150] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.10 (s, 6 H) 0.92 (s, 9 H) 3.83 (s, 3 H) 4.85 (s, 2 H) 6.66 (s, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.81 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 10.58 (s, 1 H). LC-MS 338.2/340.2 $[M+H]^+$, RT 1.76분.

[1151] **공정 7: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-4-비닐-1H-인돌-5-카르브알데하이드**

[1152] 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-클로로-1-메틸-1H-인돌-5-카르브알데하이드 (0.2744 g, 0.81 mmol), 포타슘 비닐트리플루오로보레이트 (0.22 g, 1.64 mmol), $Pd(OAc)_2$ (5.5 mg, 0.02 mmol, 3 mol%), S-Phos 리간드 (20 mg, 0.05 mmol, 6 mol%) 및 K_2CO_3 (0.34 g, 2.46 mmol)를 바이얼에서 함께 혼합하였다. 바이얼을 진공 하에 두고, 아르곤을 다시 충전한 다음, 디옥산 (3.2 mL)과 H_2O (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 85 ℃에서 2시간 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 물 (5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 산물을 DCM (2x15 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 농축한 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-10% 농도구배), 산물을 백색 고형물로서 수득하였다 (0.170 g, 65 %).

[1153] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.09 (s, 6 H) 0.91 (s, 9 H) 3.83 (s, 3 H) 5.69 (dd, *J*=17.7, 1.6 Hz, 1 H) 5.79 (dd, *J*=11.2, 1.6 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.47 (dd, *J*=17.7, 11.2 Hz, 1 H) 7.81 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 10.36 (s, 1 H). LC-MS 330.3 $[M+H]^+$, RT 1.72분.

[1154] **공정 8: 1-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-비닐-1H-인돌-5-일)펜트-4-엔-1-올**

[1155] 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-4-비닐-1H-인돌-5-카르브알데하이드 (0.17 g, 0.52 mmol)가 용해된 THF(1 mL) 용액에 -78 ℃에서 3-부테닐마그네슘 브로마이드 (THF 중의 0.5M, 1.25 mL, 0.63 mmol)를 ~10분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 10분간 교반하고, 서서히 0℃로 승온되게 둔 후 반응물에 NH_4Cl

(포화 수용액, 2 mL)을 첨가하여 퀀칭하였다. 산물을 EtOAc (3x10 mL)로 추출하고, 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 50 mL)로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 산물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-15% 농도구배), 산물 (0.1522 g, 77%)을 오일로서 수득하였다.

[1156] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.07 (s, 3 H) 0.08 (s, 3 H) 0.91 (s, 9 H) 1.81 - 1.91 (m, 1 H) 1.93 - 2.01 (m, 1 H) 2.07 - 2.17 (m, 1 H) 2.18 - 2.28 (m, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 4.83 (s, 2 H) 4.97 (ddt, *J*=10.2, 2.1, 1.1 Hz, 1 H) 5.05 (dq, *J*=17.0, 1.7 Hz, 1 H) 5.16 (dd, *J*=7.9, 5.4 Hz, 1 H) 5.60 (dd, *J*=11.3, 1.9 Hz, 1 H) 5.68 (dd, *J*=17.7, 1.9 Hz, 1 H) 5.86 (ddt, *J*=17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 7.13 (dd, *J*=17.7, 11.3 Hz, 1 H) 7.26 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.39 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H). LC-MS 386.3 $[M+H]^+$, RT 1.78분.

[1157] **공정 9: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-메틸-3,6,7,8-테트라하이드로사이클로헵타[e]인돌-6-올**

[1158] 1-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-비닐-1H-인돌-5-일)펜트-4-엔-1-올 (1.668 g, 4.32 mmol)이 용해된 톨루엔 (170 mL, 0.025M) 용액에 아르곤 하에 2세대 그럽스 촉매 (186 mg, 0.22 mmol, 5 mol%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 LC/MS로 표시되는 바와 같이 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 75℃에서 40분간 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각한 후, 톨루엔을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/헥산, 0-20% 농도구배). 산물 (0.964 g, 62%)을 고형물로서 수득하였다.

[1159] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.08 (s, 6 H) 0.91 (s, 9 H) 1.91 (br. s., 1 H) 2.11 - 2.20 (m, 1 H) 2.25 - 2.36 (m, 1 H) 2.45 - 2.54 (m, 1 H) 2.60 - 2.73 (m, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 4.84 (s, 2 H) 5.05 (br. d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 6.12 (ddd, *J*=12.0, 5.4, 3.8 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.90 (dt, *J*=12.0, 1.8 Hz, 1 H) 7.17 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.29 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H). LC-MS 358.3 $[M+H]^+$, RT 1.68분.

[1160] **공정 10: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-메틸-3,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로헵타[e]인돌-6-올**

[1161] 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-메틸-3,6,7,8-테트라하이드로사이클로헵타[e]인돌-6-올 (0.964 g, 2.70 mmol)이 용해된 EtOAc (10 mL) 용액에 대해, TLC (2x 10%EtOAc/헥산)에 의해 출발 물질의 완전한 소모가 확인될 때까지, H_2 (1 atm) 하에 10% Pd/C (Degussa type, 100 mg) 상에서 수소 첨가 반응을 수행하였다. ~1시간 후, 촉매를 여과 제거하고, 여과물을 EtOAc로 세척하였다. 모액을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/헥산, 0-20% 농도구배). 산물 (0.808 g, 83 %)을 고형물로서 수득하였다.

[1162] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.08 (s, 3 H) 0.09 (s, 3 H) 0.91 (s, 9 H) 1.60 - 1.68 (m, 1 H) 1.70 - 1.98 (m, 4 H) 2.09 - 2.20 (m, 1 H) 2.93 (ddd, *J*=14.4, 9.5, 1.6 Hz, 1 H) 3.26 (ddd, *J*=14.4, 9.1, 1.9 Hz, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 4.83 (s, 2 H) 5.07 (dd, *J*=6.8, 3.0 Hz, 1 H) 6.42 (s, 1 H) 7.12 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.30 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H). LC-MS 360.3 $[M+H]^+$, RT 1.72분.

[1163] **공정 11: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-메틸-7,8,9,10-테트라하이드로사이클로헵타[e]인돌-6(3H)-온**

[1164] 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-메틸-3,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로헵타[e]인돌-6-올 (0.7911 g, 2.20 mmol)이 용해된 DCM (50 mL) 용액에 0℃에서 고체 $NaHCO_3$ (1.90 g, 22.61 mmol)와 이후 데스-마틴 페리오디난 (1.20 g, 2.83 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 교반하고, TLC 및 LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 모두 변환되면, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, $NaHCO_3$ (포화 수용액, 10 mL), $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 10 mL) 및 NaCl (포화 수용액,10 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-15% 농도구배), 원하는 산물 (0.5687 g, 72%)을 무색 고형물로 수득하였다

[1165] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.10 (s, 6 H) 0.92 (s, 9 H) 1.77 - 1.89 (m, 2 H) 1.91 - 1.99 (m, 2 H) 2.80 (t, *J*=6.0 Hz, 0 H) 3.21 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 4.84 (s, 2 H) 6.55 (s, 1 H) 7.21 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.74 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H). LC-MS 358.3 $[M+H]^+$, RT 1.75분.

[1166] **공정 12: N-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-메틸-7,8,9,10-테트라하이드로사이클로헵타[e]인돌-6(3H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민**

[1167] 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-메틸-7,8,9,10-테트라하이드로사이클로헵타[e]인돌-6(3H)-온 (0.6187 g, 1.73 mmol)이 용해된 DCM (5 mL) 용액에 2,4-디메톡시벤질아민 (0.30 mL, 2.00 mmol)과 NEt_3 (0.70 mL, 5.02 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, $TiCl_4$ (1M DCM, 1.15 mL, 1.15 mmol) 용액을 30분에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 점적 첨가하였다. 반응물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM (10 mL)으로 희석한 다음 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 5 mL)로 퀀칭하였다. 왕성하게 교반한 후, 유기상을 PTFE 상 분리기를 이용하여 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 수득되는 산물 (0.858 g, ~quant)을 노란색 오일로서 수득하였고, 이를 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[1168] **공정 13: 메틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-10-(2,4-디메톡시벤질)-7-하이드록시-1-메틸-9-옥소-1,4,5,6,9,10-헥사하이드로피리도[2',3':3,4]사이클로헵타[1,2-e]인돌-8-카르복실레이트**

[1169] 조산물 *N*-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-메틸-7,8,9,10-테트라하이드로사이클로헵타[e]인돌-6(3H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민 (0.858 g, 1.69 mmol)과 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (0.55 g, 2.89 mmol)을 Ph_2O (4 mL) 중에 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 230℃에서 예열한 가열 블록 위에 놓고, 최초 MeOH 기포 발생이 관찰된 후 (내부 반응 온도 ~160℃에서 발생함) 10분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 -> EtOAc/헥산 0-70% 농도구배), 산물을 노란색 폼으로서 수득하였다 (0.5425 g, 50%, 2단계).

[1170] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.09 (s, 3 H) 0.12 (s, 3 H) 0.92 (s, 9 H) 1.49 (td, *J*=13.6, 7.3 Hz, 1 H) 1.97 - 2.17 (m, 2 H) 2.41 (td, *J*=12.9, 7.9 Hz, 1 H) 2.99 (dd, *J*=13.9, 6.0 Hz, 2 H) 3.48 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 4.84 (d, *J*=13.2 Hz, 1 H) 4.84 (d, *J*=13.2 Hz, 1 H) 5.18 (br. s., 2 H) 6.27 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 6.35 (dd, *J*=8.2, 2.4 Hz, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 6.82 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.00 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.11 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 13.68 (s, 1 H). LC-MS 633.5 $[M+H]^+$, RT 1.85분.

[1171] **공정 14: 메틸 10-(2,4-디메톡시벤질)-7-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-1-메틸-9-옥소-1,4,5,6,9,10-헥사하이드로피리도[2',3':3,4]사이클로헵타[1,2-e]인돌-8-카르복실레이트**

[1172] 메틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-10-(2,4-디메톡시벤질)-7-하이드록시-1-메틸-9-옥소-1,4,5,6,9,10-헥사하이드로피리도[2',3':3,4]사이클로헵타[1,2-e]인돌-8-카르복실레이트 (0.5424 g, 0.86 mmol)가 용해된 THF (3 mL) 용액에 TBAF 용액 (1M THF, 2.40 mL, 2.40 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 실온에서 1시간 교반하였다. THF를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/DCM, 0-80% 농도구배). 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (0.4048 g, 91 %).

[1173] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.49 (dt, *J*=13.6, 6.8 Hz, 1 H) 1.96 - 2.18 (m, 2 H) 2.42 (td, *J*=12.8, 7.7 Hz, 1 H) 2.99 (dt, *J*=13.6, 4.5 Hz, 2 H) 3.49 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 4.83 (s, 2 H) 5.17 (br. s, 2 H) 6.28 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 6.36 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1 H) 6.54 (s, 1 H) 6.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.02 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.13 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 13.68 (br. s., 1 H). LC-MS 517.3 $[M-H]^-$, 519.2 $[M+H]^+$, RT 1.22분.

[1174] **공정 15: 10-(2,4-디메톡시벤질)-7-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-1-메틸-9-옥소-1,4,5,6,9,10-헥사하이드로피리도[2',3':3,4]사이클로헵타[1,2-e]인돌-8-카르복실산**

[1175] 메틸 10-(2,4-디메톡시벤질)-7-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-1-메틸-9-옥소-1,4,5,6,9,10-헥사하이드로피리도[2',3':3,4]사이클로헵타[1,2-e]인돌-8-카르복실레이트 (0.4048 g, 0.78 mmol)가 용해된 EtOAc (2.5 mL) 현탁물에 LiI (0.31 g, 2.32 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 출발 물질의 완전 소모가 관찰될 때까지 60℃에서 1.5시간 가열하였다 . 그런 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, HCl 수용액 (1M, 3 mL)으로 산성화하였다. 산물을 DCM (3x10 mL)으로 추출한 다음, 유기상을 NaCl (포화 수용액, 10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (0.3814 g, 97%).

[1176] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.41 (td, *J*=13.5, 7.1 Hz, 1 H) 1.86 - 2.15 (m, 2 H) 2.38 (td, *J*=12.8, 8.0 Hz, 1 H) 2.88 (dd, *J*=13.6, 5.7 Hz, 1 H) 3.01 (dd, *J*=13.6, 6.0 Hz, 1 H) 3.33 (br. s., 1 H) 3.53 (s, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 4.64 (s, 2 H) 5.12 - 5.32 (m, 2 H) 6.37 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1 H) 6.43

(d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 6.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.10 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.36 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 13.82 (s, 1 H) 16.17 (s, 1 H). LC-MS 503.1 $[M-H]^-$, 505.2 $[M+H]^+$, RT 1.33분.

[1177] **공정 16: 10-(2,4-디메톡시벤질)-2-포르밀-7-하이드록시-1-메틸-9-옥소-1,4,5,6,9,10-헥사하이드로피리도[2',3':3,4]사이클로헵타[1,2-e]인돌-8-카르복실산**

[1178] 10-(2,4-디메톡시벤질)-7-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-1-메틸-9-옥소-1,4,5,6,9,10-헥사하이드로피리도[2',3':3,4]사이클로헵타[1,2-e]인돌-8-카르복실산 (0.3814 g, 0.76 mmol)이 용해된 DCM (10 mL) 용액에, 활성화된 MnO_2 (0.74 g+0.74 g+0.37 g, 7.66 mmol +7.66 mmol +3.83 mmol)를 30분 간격으로 3번에 나누어 첨가하였다. 반응물을 LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후 MnO_2를 여과하고 DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하여 산물을 암적색 폼으로서 수득하였으며 (0.2742 g, 72%), 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS 501.1 $[M-H]^-$, RT 1.47분.

[1179] **공정들 17-18: 7-하이드록시-1-메틸-2-((메틸아미노)메틸)-9-옥소-1,4,5,6,9,10-헥사하이드로피리도[2',3':3,4]사이클로헵타[1,2-e]인돌-8-카르복실산하이드로클로라이드**

[1180] 10-(2,4-디메톡시벤질)-2-포르밀-7-하이드록시-1-메틸-9-옥소-1,4,5,6,9,10-헥사하이드로피리도[2',3':3,4]사이클로헵타[1,2-e]인돌-8-카르복실산(139.1 mg, 0.28 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2.2 mL) 용액에 $MeNH_2$ 용액 (2M THF, 0.42 mL, 0.84 mmol)과 후속적으로 AcOH (30 ㎕, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (105 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 ~2시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (6 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (94.2 mg, 54%).

[1181] 상기에서 수득한 산물 (94.2 mg, 0.15 mmol)에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (0.90 mL)와, 후속적으로 TFA (0.90 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 무색 고형물로서 수득하였다 (45.2 mg, 75%).

[1182] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.08 - 2.35 (m, 4 H) 2.64 (br. s., 3 H) 2.84 (br. s., 2 H) 3.86 (s, 3 H) 4.43 (br. s., 2 H) 6.92 (s, 1 H) 7.38 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.56 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 9.25 (br. s., 2 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.87 (s, 1 H). LC-MS 366.1 $[M-H]^-$, 368.2 $[M+H]^+$, RT 0.76분.

[1183] **실시예 61**

[1184] **2-((에틸아미노)메틸)-7-하이드록시-1-메틸-9-옥소-1,4,5,6,9,10-헥사하이드로피리도[2',3':3,4]사이클로헵타[1,2-e]인돌-8-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 61)**

[1185] 10-(2,4-디메톡시벤질)-2-포르밀-7-하이드록시-1-메틸-9-옥소-1,4,5,6,9,10-헥사하이드로피리도[2',3':3,4]사이클로헵타[1,2-e]인돌-8-카르복실산(from 실시예 60, 공정 16: 132.0 mg, 0.28 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2.2 mL) 용액에 에틸아민 하이드로클로라이드 (32 mg, 0.39 mmol)와 이후 NEt_3 (55 ㎕, 0.39 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5분간 실온에서 교반한 다음, AcOH (30 ㎕, 0.50 mmol)와 후속적으로 $EtNH_2$ 용액 (2M THF, 0.25 mL, 0.50 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 5분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (100 mg, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 ~2시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (6 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (124.3 mg, 73%).

[1186] 상기에서 수득한 산물 (124.3 mg, 0.19 mmol)에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (1.20 mL)와, 후속적으로 TFA (1.20 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼

합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 무색 고형물로서 수득하였다 (59.9 mg, 74%).

[1187] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H) 2.12 - 2.35 (m, 4 H) 2.84 (br. s., 2 H) 3.01 - 3.16 (m, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 4.43 (t, *J*=5.0 Hz, 2 H) 6.93 (s, 1 H) 7.38 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.56 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 9.21 (br. s., 2 H) 12.89 (s, 1 H) 13.87 (s, 1 H). LC-MS 380.1 $[M-H]^-$, 382.2 $[M+H]^+$, RT 0.78분.

[1188] **실시예 62**

[1189] **4-하이드록시-7,9-디메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 62)**

[1190] **공정 1: 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-6-(프로프-1-엔-2-일)-1H-인돌-5-카르브알데하이드**

[1191] 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-6-클로로-1-메틸-1H-인돌-5-카르브알데하이드 (실시예 19, 공정 5, 4.94 g, 14.61 mmol), 포타슘 트리플루오로(프로프-1-엔-2-일)보레이트 (3.25 g, 21.96 mmol), $Pd(OAc)_2$ (100 mg, 0.45 mmol, 3 mol%), S-Phos 리간드 (360 mg, 0.88 mmol, 6 mol%) 및 K_2CO_3 (6.10 g, 44.14 mmol)를 250 mL의 둥근 바닥 플라스크에서 함께 혼합하였다. 플라스크를 진공 하에 두고, 아르곤을 다시 충전한 다음, 디옥산 (60 mL)과 H_2O (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 85-90℃에서 3시간 가열한 다음 추가의 $Pd(OAc)_2$ (100 mg, 0.45 mmol, 3 mol%)를 첨가하였다. 반응물을 85-90℃로 가열하고, 출발 물질의 완전 소모를 LC/MS로 모니터링하였다 (~3 h). 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, 물 (50 mL)을 첨가하여, 산물을 DCM (4x90 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 80 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 농축한 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-15% 농도구배), 산물을 백색 고형물로서 수득하였다 (4.72 g, 89 %).

[1192] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.08 (s, 6 H) 0.91 (s, 9 H) 2.23 (dd, *J*=1.6, 0.9 Hz, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 4.83 (s, 2 H) 4.97 (dd, *J*=1.6, 0.9 Hz, 1 H) 5.41 (quin, *J*=1.6 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 10.21 (s, 1 H). LC-MS 344.2 $[M+H]^+$, RT 1.78분.

[1193] **공정 2: 1-(2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-6-(프로프-1-엔-2-일)-1H-인돌-5-일)펜트-4-엔-1-올**

[1194] 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-6-(프로프-1-엔-2-일)-1H-인돌-5-카르브알데하이드 (4.70 g, 13.68 mmol)이 용해된 THF(30 mL) 용액에 -78 ℃에서 3-부테닐마그네슘 브로마이드 (THF 중의 0.5M, 33.0 mL, 16.5 mmol)를 ~10분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 10분간 교반하고, 서서히 -10℃로 승온시킨 다음, 반응물에 NH_4Cl (포화 수용액, 60 mL)을 첨가하여 퀀칭하였다. 산물을 EtOAc (4x100 mL)로 추출하고, 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 80 mL)로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 1-(2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-6-(프로프-1-엔-2-일)-1H-인돌-5-일)펜트-4-엔-1-올을 정량적인 수율로 엷은-노란색 고형물로서 수득하였다 (5.50 g). 산물을 추가적인 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[1195] ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤) δ ppm 0.09 (s, 3 H) 0.10 (s, 3 H) 0.91 (s, 9 H) 1.57 - 1.88 (m, 3 H) 2.11 (t, *J*=1.3 Hz, 3 H) 2.15 - 2.30 (m, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 4.85 (dd, *J*=2.4, 0.8 Hz, 1 H) 4.87 - 4.89 (m, 1 H) 4.90 (s, 2 H) 4.92 - 5.01 (m, 2 H) 5.22 (dq, *J*=2.4, 1.3 Hz, 1 H) 5.85 (ddt, *J*=17.1, 10.4, 6.6 Hz, 1 H) 6.37 (s, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H).

[1196] **공정 3: 1-(2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-6-(프로프-1-엔-2-일)-1H-인돌-5-일)펜트-4-엔-1-온**

[1197] 활성화된 4Å 분자체 (3.1 g, 250 mg/mmol)에 1-(2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-6-(프로프-1-엔-2-일)-1H-인돌-5-일)펜트-4-엔-1-올 (4.93 g, 12.34 mmol)이 용해된 DCM (60 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, NMO (2.20 g, 18.77 mmol)와 TPAP (220 mg, 0.63 mmol, 5 mol%)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후 (~1.5 h), 분자체를 여과 제거하고, DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/헥산, 0-

10% 농도구배). 산물을 백색의 결정형 고형물로서 수득하였다 (4.33 g, 88%).

[1198] ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤) δ ppm 0.11 (s, 6 H) 0.91 (s, 9 H) 2.14 (dd, *J*=1.4, 0.8 Hz, 3 H) 2.32 - 2.43 (m, 2 H) 2.96 (t, *J*=6.9 Hz, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 4.80 (dd, *J*=2.2, 0.8 Hz, 1 H) 4.91 - 4.96 (m, 1 H) 4.93 (s, 2 H) 5.04 (dq, *J*=17.2, 1.7 Hz, 3 H) 5.09 (dq, *J*=2.2, 1.4 Hz, 3 H) 5.89 (ddt, *J*=17.2, 10.4, 6.6 Hz, 3 H) 6.51 (s, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H). LC-MS 398.3 $[M+H]^+$, RT 1.75분.

[1199] **공정 4: 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1,9-디메틸-6,7-디하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-온**

[1200] 톨루엔 (190 mL, 0.05M) 중에 아르곤을 이용하여 탈기한 1-(2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-6-(프로프-1-엔-2-일)-1H-인돌-5-일)펜트-4-엔-1-온 (3.80 g, 9.57 mmol) 용액에 2세대 그럽스 촉매 (325 mg, 0.38 mmol, 4 mol%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 1.5시간 동안 가열한 다음, Grubbs-II 촉매의 2번째 분량 (160 mg, 0.19 mmol, 2 mol%)을 첨가하고, 다시 2시간 가열하였다. 톨루엔을 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-15% 농도구배), 출발 물질 (0.80 g)과 산물 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1,9-디메틸-6,7-디하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-온 (1.52 g, 55% BORSM)을 수득하였다. 회수한 출발 물질은 이후 반응시켜, 추가의 산물을 수득하였다 (0.50 g).

[1201] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.07 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 2.21 (s, 3 H) 2.27 (q, *J*=6.4 Hz, 2 H) 2.88 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 4.83 (s, 2 H) 6.12 (td, *J*=7.2, 1.4 Hz, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H). LC-MS 370.3 $[M+H]^+$, RT 1.66분.

[1202] **공정 5: 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1,9-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-온**

[1203] 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1,9-디메틸-6,7-디하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-온 (2.14 g, 5.80 mmol)이 용해된 EtOAc (60 mL) 및 DCM (5 mL) 용액에 대해, TLC에 의해 출발 물질의 완전 소모가 확인될 때까지 H_2 (1 atm) 하에 Pd/C (10%, 310 mg) 상에서 수소 첨가 반응을 수행하였다. ~5시간 후, 촉매를 여과 제거하고, 여과물을 EtOAc로 세척하였다. 모액을 농축하고, 산물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-15% 농도구배), 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1,9-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-온 (1.35 g, 63%)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[1204] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.06 (s, 3 H) 0.08 (s, 3 H) 0.90 (s, 9 H) 1.49 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 1.50 - 1.66 (m, 2 H) 1.80 - 1.92 (m, 1 H) 1.92 - 2.08 (m, 1 H) 2.64 (ddd, *J*=18.6, 12.6, 2.2 Hz, 1 H) 2.75 (ddd, *J*=18.6, 5.5, 2.0 Hz, 1 H) 3.15 - 3.31 (m, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 6.42 (s, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H). LC-MS 372.3 $[M+H]^+$, RT 1.78분.

[1205] **공정 6: N-(2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1,9-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민**

[1206] 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1,9-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-온 (1.35 g, 3.63 mmol)이 용해된 DCM (11 mL) 용액에 2,4-디메톡시벤질아민 (0.60 mL, 4.00 mmol)과 NEt_3 (1.50 mL, 10.76 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, $TiCl_4$ (1M DCM, 2.40 mL, 2.40 mmol) 용액을 30분에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 점적 첨가하였다. 반응물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석한 다음 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 20 mL)로 퀀칭하였다. 왕성하게 교반한 후, 유기상을 PTFE 상 분리기를 이용하여 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 원하는 산물 (1.9 g, quant)을 노란색 오일로서 수득하였고, 이를 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[1207] **공정 7: 메틸 10-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1208] 조산물 N-(2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1,9-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민 (*ca* 3.63 mmol)과 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (1.20 g, 6.31 mmol)를 Ph_2O (7 mL) 중에 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 230℃에서 예열한 가열 블록 위에 놓

고, 최초 MeOH 기포 발생이 관찰된 후 (내부 반응 온도 ~160℃에서 발생함) 10분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 -> EtOAc/헥산 0-80% 농도구배), 산물을 노란색 폼으로서 수득하였다 (1.41 g, 60%의 2 단계 수율).

[1209] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.09 (s, 3 H) 0.10 (s, 3 H) 0.91 (s, 9 H) 1.23 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.37 - 1.52 (m, 2 H) 2.00 - 2.12 (m, 1 H) 2.33 - 2.47 (m, 1 H) 2.89 (dd, *J*=13.4, 5.5 Hz, 1 H) 3.21 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 4.02 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 5.09 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.39 - 5.58 (m, 1 H) 6.14 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 6.27 (dd, *J*=8.4, 1.9 Hz, 1 H) 6.31 (s, 1 H) 6.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 13.64 (s, 1 H) LC-MS 647.4 $[M+H]^+$, RT 1.92 min

[1210] **공정 8: 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1211] 메틸 10-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (1.40 g, 2.16 mmol)이 용해된 THF (9 mL) 용액에 TBAF 용액 (1M THF, 5.4 mL, 5.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 실온에서 2시간 교반하였다. THF를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/DCM, 0-100% 농도구배). 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (1.11 g, 95 %).

[1212] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.24 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.36 - 1.48 (m, 2 H) 2.05 - 2.11 (m, 1 H) 2.34 - 2.46 (m, 1 H) 2.90 (dd, *J*=13.9, 6.6 Hz, 1 H) 3.23 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 5.08 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.46 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 6.15 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 6.28 (dd, *J*=8.4, 2.5 Hz, 1 H) 6.39 (s, 1 H) 6.68 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.38 (s, 1 H) 13.65 (s, 1 H). LC-MS 531.2 $[M-H]^-$, 533.3 $[M+H]^+$, RT 0.92분 (1 minute Method).

[1213] **공정 9: 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산**

[1214] 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (1.10 g, 2.07 mmol)이 용해된 EtOAc (9 mL) 현탁물에 LiI (0.83 g, 6.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 출발 물질의 완전 소모가 관찰될 때까지 60℃에서 1.5시간 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, HCl 수용액 (1M, 20 mL)으로 산성화하고, H_2O로 희석하였다. 산물을 EtOAc (4x40 mL)로 추출하고, 유기상을 $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 20 mL) 및 NaCl (포화 수용액, 50 mL)로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (1.03 g, 96%).

[1215] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 1.26 - 1.46 (m, 2 H) 1.94 - 2.05 (m, 1 H) 2.28 - 2.37 (m, 1 H) 2.79 (dd, *J*=13.2, 6.0 Hz, 1 H) 3.31 (s, 3 H) 3.68 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 4.64 (d, *J*=5.4 Hz, 2 H) 5.10 (d, *J*=15.8 Hz, 1 H) 5.25 (t, *J*=5.4 Hz, 1 H) 5.38 (d, *J*=15.8 Hz, 1 H) 6.27 (dd, *J*=8.5, 1.9 Hz, 1 H) 6.33 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 6.34 (br. s., 1 H) 6.42 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 13.83 (br. s., 1 H). LC-MS 517.4 $[M-H]^-$, 519.3 $[M+H]^+$, RT 1.38분.

[1216] **공정 10: 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산**

[1217] 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산(1.03 g, 1.99 mmol)이 용해된 DCM (20 mL) 용액에 활성화된 MnO_2 (1.9 g+1.9 g+0.9 g, 19.67 mmol +19.67 mmol +9.32 mmol)를 30분 간격으로 3번에 나누어 첨가하였다. 반응물을 LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후 MnO_2를 여과하고 DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하여 산물을 암적색 폼으로서 수득하였으며 (0.766 g, 68% 3단계), 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[1218] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 1.22 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 1.43 - 1.56 (m, 2 H) 2.06 - 2.13 (m, 1 H) 2.20 - 2.30 (m, 1 H) 2.95 (dd, J=13.6, 6.6 Hz, 1 H) 3.27 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 4.15 (s, 3 H) 5.08 (d, J=15.1 Hz, 1 H) 5.57 (d, J=15.1 Hz, 1 H) 6.18 (d, J=1.9 Hz, 1 H) 6.25 (dd, J=8.4, 1.9 Hz, 1 H) 6.48 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 9.92 (s, 1 H) 13.97 (s, 1 H) 15.99 (s, 1 H). LC-MS 515.0 $[M-H]^-$ RT 1.60분.

[1219] **공정들 11-12: 4-하이드록시-7,9-디메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드**

[1220] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산(145 mg, 0.28 mmol)가 용해된 디클로로에탄 (3 mL) 용액에 $MeNH_2$ 용액 (2M THF, 0.30 mL, 0.60 mmol)과 후속적으로 AcOH (35 ㎕, 0.61 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (90 mg, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (5 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (94.8 mg, 52%).

[1221] 상기에서 수득한 산물 (94.8 mg, 0.15 mmol)에 i-Pr_3SiH (0.9 mL)와, 후속적으로 TFA (0.9 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (47.8 mg, 78%).

[1222] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (d, J=6.0 Hz, 3 H) 1.61 - 1.75 (m, 2 H) 2.12 - 2.33 (m, 1 H) 2.63 (br. s., 3 H) 2.75 - 2.88 (m, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 4.42 (br. s., 2 H) 6.80 (s, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 9.29 (br. s., 2 H) 12.91 (s, 1 H) 13.82 (s, 1 H). LC-MS 380.1 $[M-H]^-$, 382.2 $[M+H]^+$, RT 0.83분.

[1223] **실시예 63**

[1224] **10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 63)**

[1225] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 62, 공정 10, 145 mg, 0.28 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (3 mL) 용액에 $EtNH_2$ 용액 (2M THF, 0.30 mL, 0.60 mmol)과 후속적으로 AcOH (35 ㎕, 0.61 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (90 mg, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (5 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (117.3 mg, 63%).

[1226] 상기에서 수득한 산물 (117.3 mg, 0.18 mmol)에 i-Pr_3SiH (1.20 mL)와, 후속적으로 TFA (1.20 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (59.5 mg, 77%).

[1227] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.39 (d, J=6.0 Hz, 3 H) 1.56 - 1.77 (m, 2 H) 2.13 - 2.27 (m, 1 H) 2.81 (br. s., 2 H) 3.00 - 3.13 (m, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 4.42 (br. s., 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 9.34 (br. s., 2 H) 12.92 (s, 1 H) 13.82 (s, 1 H). LC-MS 394.2 $[M-H]^-$

, 396.2 $[M+H]^+$, RT 0.84분.

[1228] **실시예 64**

[1229] **4-하이드록시-10-((이소프로필아미노)메틸)-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 64)**

[1230] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 62, 공정 10, 145 mg, 0.28 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (3 mL) 용액에 이소프로필아민 (50 ㎕, 0.59 mmol)과 후속적으로 AcOH (35 ㎕, 0.61 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (90 mg, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 교반한 다음, 추가의 이소프로필아민 (25 ㎕, 0.30 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. LC/MS로 출발 물질인 알데하이드의 완전 소모를 확인하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (5 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (125.4 mg, 66%).

[1231] 상기에서 수득한 산물 (125.4 mg, 0.19 mmol)에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (1.20 mL)와, 후속적으로 TFA (1.10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 무색 고형물로서 수득하였다 (67.8 mg, 82%).

[1232] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (d, *J*=5.7 Hz, 6 H) 1.40 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H) 1.56 - 1.77 (m, 2 H) 2.14 - 2.28 (m, 1 H) 2.82 (br. s., 2 H) 3.41 - 3.49 (m, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 4.42 (t, *J*=5.4 Hz, 2 H) 6.82 (s, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 9.29 (br. s, 2 H) 12.93 (s, 1 H) 13.82 (s, 1 H). LC-MS 408.2 $[M-H]^-$, RT 0.88분.

[1233] **실시예 65**

[1234] **10-((tert-부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 65)**

[1235] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 62, 공정 10, 145 mg, 0.28 mmol)가 용해된 디클로로에탄 (3 mL) 용액에 tert-부틸아민 (60 ㎕, 0.57 mmol)과 후속적으로 AcOH (35 ㎕, 0.61 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (90 mg, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 교반한 다음 추가의 tert-부틸아민 (30 ㎕, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. LC/MS로 출발 물질인 알데하이드의 완전 소모를 확인하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (5 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (81.8 mg, 42%).

[1236] 상기에서 수득한 산물 (81.8 mg, 0.12 mmol)에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (0.8 mL)와, 후속적으로 TFA (0.8 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 무색 고형물로서 수득하였다 (45.8 mg, 84%).

[1237] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H) 1.43 (s, 9 H) 1.58 - 1.75 (m, 2 H) 2.14 - 2.29 (m, 1 H) 2.82 (br. s., 2 H) 3.89 (s, 3 H) 4.40 (t, *J*=5.4 Hz, 2 H) 6.82 (s, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 9.17 (br. s., 2 H) 12.94 (s, 1 H) 13.82 (s, 1 H). LC-MS 422.2 $[M-H]^-$, RT 0.89분.

[1238] **실시예 66**

[1239] **4-하이드록시-7,9-디메틸-10-(((1-메틸사이클로프로필)아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 66)**

[1240] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 62, 공정 10, 145 mg, 0.28 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (3 mL) 용액에 1-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드 (45.0 mg, 0.42 mmol)와 이후 NEt_3 (60 ㎕, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분간 실온에서 교반한 다음, AcOH (30 ㎕, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (90 mg, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (5 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (124.4 mg, 65%).

[1241] 상기에서 수득한 산물 (124.4 mg, 0.18 mmol)에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (1.2 mL)와, 후속적으로 TFA (1.2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 무색 고형물로서 수득하였다 (65.9 mg, 79%).

[1242] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.71 (t, *J*=6.0 Hz, 2 H) 1.20 (t, *J*=6.0 Hz, 2 H) 1.40 (d, *J*=6.0 Hz, 3 H) 1.53 (s, 3 H) 1.60 - 1.75 (m, 2 H) 2.13 - 2.28 (m, 1 H) 2.81 (br. s., 2 H) 3.90 (s, 3 H) 4.50 (br. s., 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 9.70 (br. s, 2 H) 12.92 (br. s., 1 H) 13.82 (br. s., 1 H). LC-MS 420.2 $[M-H]^-$, 422.2 $[M+H]^+$, RT 0.88분.

[1243] **실시예 67**

[1244] **10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-5,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 67)**

[1245] **공정 1: 4-요오도-3-메틸부트-1-엔**

[1246] 표제 화합물 요오드화물은 문헌에 기술된 공정에 따라 준비하였다 (*J. Org. Chem.* 1999, *64*, 8263-8266).

[1247] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.14 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 2.38 (dt, *J*=12.85, 6.66 Hz, 1 H) 3.14 (dd, *J*=9.62, 6.46 Hz, 1 H) 3.20 (dd, *J*=9.62, 5.83 Hz, 1 H) 5.07 (d, *J*=1.26 Hz, 1 H) 5.08 - 5.11 (m, 1 H) 5.66 - 5.78 (m, 1 H).

[1248] **공정 2: 1-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-일)-3-메틸펜트-4-엔-1-올**

[1249] 무수 에테르 (5 mL) 중의 4-요오도-3-메틸부트-1-엔(0.5 g, 2.55 mmol) 용액에 t-BuLi (1.7M/펜탄, 3.1 mL, 5.3 mL, 2.1 eq)를 점적하여 -78 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 교반하고, 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-카르브알데하이드 (실시예 19, 공정 6, 820 mg, 2.49 mmol)가 용해된 THF (3 mL) 용액을 -78 ℃에서 첨가하였다. 15분 간 -78 ℃에서 교반한 후, 반응물을 NH_4Cl (포화 수용액, 3 mL)로 퀀칭한 다음 EtOAc (4x30 mL)로 추출하였다. 용매를 제거하여, 조산물 (1 g, ca. 2.5 mmol)을 엷은 노란색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[1250] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.05 - 0.07 (m, 3 H) 0.07 - 0.08 (m, 3 H) 0.88 - 0.93 (m, 9 H) 1.03 - 1.10 (m, 3 H) 1.64 - 1.94 (m, 3 H) 2.33 - 2.56 (m, 1 H) 3.78 - 3.80 (m, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 4.94 - 5.17 (m, 3 H) 5.25 - 5.30 (m, 1 H) 5.65 (ddd, *J*=17.10, 1.66, 0.79 Hz, 1 H) 5.72 - 5.88 (m, 1 H) 6.32 - 6.36 (m, 1 H) 7.12 - 7.26 (m, 1 H) 7.39 (d, *J*=5.04 Hz, 1 H) 7.65 - 7.69 (m, 1 H). LC-MS 400.1 $[M+H]^+$, RT 1.80분.

[1251] **공정 3: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1,7-디메틸-1,5,6,7-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5-올**

[1252] 상기에서 수득한 조산물 1-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-5-일)-3-메틸펜트-4-엔-

1-올 (1 g, ca. 2.5 mmol)이 용해된 톨루엔 (50 mL) 용액에 2세대 그럽스 촉매 (64 mg, 0.075 mmol, 3 mol%)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃로 가열한 다음 밤새 교반하였다. 용매을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-20% 농도구배), 원하는 산물을 1:1의 부분입체이성질체로서 수득하였다 (422 mg, 1.14 mmol, 45%, 2단계).

[1253] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.04 - 0.07 (m, 6 H) 0.87 - 0.91 (m, 9 H) 1.11 (d, *J*=6.94 Hz, 1.5 H) 1.18 (d, *J*=7.25 Hz, 1.5 H) 1.92 - 2.02 (m, 1 H) 2.23 - 2.33 (m, 1 H) 2.77 - 2.89 (m, 1 H) 3.75 - 3.79 (m, 3 H) 4.79 - 4.85 (m, 2 H) 4.97 (d, *J*=8.83 Hz, 1 H) 5.66 - 5.78 (m, 1 H) 6.30 - 6.38 (m, 1 H) 6.49 (dd, *J*=4.73, 2.52 Hz, 0.5 H) 6.51 (dd, *J*=4.57, 2.36 Hz, 0.5 H) 7.13 (s, 0.5 H) 7.09 (s, 0.5 H) 7.57 (s, 0.5 H) 7.67 (s, 0.5 H). LC-MS 372.1 $[M+H]^+$, RT 1.72분.

[1254] **공정 4: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1,7-디메틸-1,5,6,7,8,9-헥사하이드로사이클로헵타[f]인돌-5-올**

[1255] 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1,7-디메틸-1,5,6,7-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5-올 (422 mg, 1.14 mmol)이 용해된 EtOAc (6 mL) 및 CH_2Cl_2 (2 mL) 용액에 Pd/C (10wt%, Degussa type, 50 mg)를 투입하였다. 바이얼을 배기시킨 다음 3회 사이클로 H_2를 재충전하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여과물을 농축하여, 조산물 (412 mg, 1.10 mmol)을 수득하였으며, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[1256] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.04 - 0.06 (m, 3 H) 0.06 - 0.08 (m, 3 H) 0.88 - 0.93 (m, 9 H) 0.94 - 0.99 (m, 3 H) 0.93 - 1.05 (m, 1 H) 1.33 - 1.52 (m, 1 H) 1.69 - 1.89 (m, 1 H) 1.93 - 2.14 (m, 2 H) 2.17 - 2.35 (m, 1 H) 2.74 - 2.92 (m, 2 H) 3.38 (t, *J*=12.45 Hz, 1 H) 3.72 - 3.78 (m, 3 H) 4.78 - 4.83 (m, 2 H) 5.00 - 5.08 (m, 1 H) 6.28 - 6.39 (m, 1 H) 7.02 - 7.08 (m, 1 H) 7.40 (s, 0.5 H) 7.73 (s, 0.5 H). LC-MS 374.1 $[M+H]^+$, RT 1.77분.

[1257] **공정 5: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1,7-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-온**

[1258] 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1,7-디메틸-1,5,6,7,8,9-헥사하이드로사이클로헵타[f]인돌-5-올 (412 mg, 1.10 mmol)이 용해된 DCM (6 mL) 용액에 0℃에서 고체 $NaHCO_3$ (0.84 g, 10.0 mmol)와 이후 데스-마틴 페리오디난 (563 mg, 1.3 mmol, 1.2 eq)을 첨가하였다. 반응물을 LC/MC 및 TLC에서 출발 물질의 완전한 소모가 확인될 때까지 0℃에서 45분간 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, $NaHCO_3$ (포화 수용액, 20 mL), $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 20 mL) 및 NaCl (포화 수용액, 20 mL)로 세척한 다음, 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-15% 농도구배), 원하는 산물을 수득하였다 (120 mg, 0.32 mmol, 28%, 2단계). LC-MS 372.2 $[M+H]^+$, RT 1.78분.

[1259] **공정 6: N-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1,7-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민**

[1260] 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1,7-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-온 (326 mg, 0.88 mmol)이 용해된 DCM (3 mL) 용액에 2,4-디메톡시벤질아민 (0.14 mL, 0.96 mmol)과 NEt_3 (0.49 mL, 3.52 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, $TiCl_4$ (1M DCM, 0.88 mL, 0.88 mmol) 용액을 30분에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 점적 첨가하였다. 반응물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM (10 mL)으로 희석한 다음 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 5 mL)로 퀀칭하였다. 왕성하게 교반한 후, 유기상을 PTFE 상 분리기를 이용하여 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 조산물 (450 mg, quant)을 노란색 오일로서 수득하였으며, 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS 521.3 $[M+H]^+$, RT 1.44분.

[1261] **공정 7: 메틸 10-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-5,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1262] 상기에서 수득한 조산물 (450 mg, ca. 0.88 mmol)과 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (380 mg, 2.0 mmol)를

Ph_2O (2 mL) 중에 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 230℃에서 예열한 가열 블록 위에 놓고, 최초 MeOH 기포 발생이 관찰된 후 (내부 반응 온도 ~160℃에서 발생함) 10분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 -> EtOAc/헥산 0-80% 농도구배), 산물을 노란색 폼으로서 수득하였다 (210 mg, 37%의 2 단계 수율). LC-MS 645.3 $[M-H]^-$, 647.3 $[M+H]^+$, RT 1.87분.

[1263] **공정들 8-10: 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-5,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산**

[1264] 메틸 10-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-5,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (210 mg, 0.32 mmol)가 용해된 THF(2 mL) 용액에 TBAF 용액 (1M THF, 1.0 mL, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 실온에서 2시간 교반하였다. THF를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/DCM, 0-100% 농도구배). 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (141 mg, 83 %). LC-MS 531.2 $[M-H]^-$, 533.1 $[M+H]^+$, RT 1.30분.

[1265] 상기 메틸 에스테르 (141 mg, 0.26 mmol)이 용해된 EtOAc (3 mL) 현탁물에 LiI (134 mg, 1.00 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 출발 물질의 완전 소모가 관찰될 때까지 60℃에서 1.5시간 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, HCl 수용액 (1M, 1 mL)으로 산성화하고, H_2O로 희석하였다. 산물을 EtOAc (4x10 mL)로 추출하고, 유기상을 $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 4 mL) 및 NaCl (포화 수용액, 10 mL)로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (123 mg, 91%). LC-MS 517.1 $[M-H]^-$, 519.0 $[M+H]^+$, RT 1.36분.

[1266] 수득한 조산물 산 (123 mg, 0.24 mmol)이 용해된 DCM (3 mL) 용액에 활성화된 MnO_2 (180 mg+180 mg+90 mg, 2.1 mmol +2.1 mmol +1.0 mmol)를 30분 간격으로 3번에 나누어 첨가하였다. 반응물을 LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후 MnO_2를 여과하고 DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하여 산물을 암적색 폼으로서 수득하였으며 (89 mg, 72%), 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS 515.6 $[M-H]^-$, 517.5 $[M+H]^+$, RT 0.96분 (1분 방법).

[1267] **공정 11-12: 10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-5,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드**

[1268] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-5,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산(89 mg, 0.17 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2.0 mL) 용액에 에틸아민 하이드로클로라이드 (40 mg, 0.49 mmol)와 이후 NEt_3 (70 ㎕, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분간 실온에서 교반한 다음, AcOH (30 ㎕, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하고 (~2 h), 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (6 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다. LC-MS 544.1 $[M-H]^-$, RT 0.70분 (1분 방법).

[1269] 상기에서 수득한 산물에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (18 mg, 25%의 2 단계 수율).

[1270] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.57 (br. s., 3 H) 1.28 (t, J= 6.78 Hz, 3 H) 1.80 - 1.94 (m, 1 H) 2.32 - 2.42 (m, 1 H) 2.49 - 2.53 (m, 1 H) 2.68 - 2.80 (m, 2 H) 3.07 (q, J= 6.78 Hz, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.41 (t, J=5.36 Hz, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 9.25 (br. s., 2 H) 12.80 (s, 1 H) 14.12

(s, 1 H) 16.46 (br. s., 1 H). LC-MS 394.1 $[M-H]^-$, 396.1 $[M+H]^+$, RT 0.56 min (1분 방법).

[1271] **실시예 68**

[1272] **4-하이드록시-9-메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 68)**

[1273] **공정 1: 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-6,7-디하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-온**

[1274] 활성화된 4Å 분자체 (5.8 g, 250 mg/mmol)에, 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-5-올 (실시예 22, 공정 2, 8.30 g, 23.21 mmol)이 용해된 DCM (120 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, NMO (4.10 g, 35.00 mmol)와 TPAP (410 mg, 1.17 mmol, 5 mol%)를 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후 (~1.5 h), 분자체를 여과 제거하고, DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/헥산, 0-15% 농도구배). 산물 (5.80 g, 70%)을 엷은 노란색 고형물로서 수득하였다.

[1275] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.06 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 2.50 - 2.55 (m, 2 H) 2.95 - 3.03 (m, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 6.07 (dt, *J*=11.7, 5.8 Hz, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 6.60 (d, *J*=11.7 Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H). LC-MS 356.3 $[M+H]^+$, RT 1.71분.

[1276] **공정들 2-3: 메틸 10-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1277] 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-6,7-디하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-온 (5.80 g, 16.31 mmol)이 용해된 DCM (70 mL) 용액에 2,4-디메톡시벤질아민 (2.60 mL, 17.30 mmol)과 NEt_3 (6.20 mL, 44.48 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, $TiCl_4$ (1M DCM, 10.60 mL, 10.60 mmol) 용액을 30분에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 점적 첨가하였다. 반응물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM (200 mL)으로 희석한 다음 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 80 mL)로 퀀칭하였다. 왕성하게 교반한 후, 유기상을 PTFE 상 분리기를 이용하여 분리시키고 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 산물을 노란색 오일로서 수득하였으며, 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[1278] 상기에서 수득한 조산물 (*ca.* 16.31 mmol)과 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (5.20 g, 27.35 mmol)을 Ph_2O (32 mL) 중에 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 230℃에서 예열한 가열 블록 위에 놓고, 최초 MeOH 기포 발생이 관찰된 후 (내부 반응 온도 ~160℃에서 발생함) 10분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 -> EtOAc/헥산 0-70% 농도구배), 산물을 노란색 폼으로서 수득하였다 (5.40 g, 52%의 총 수율).

[1279] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.10 (s, 3 H) 0.10 (s, 3 H) 0.91 (s, 9 H) 2.09 (ddd, *J*=14.1, 5.9, 2.0 Hz, 1 H) 3.35 (s, 3 H) 3.50 (dd, *J*=14.1, 7.9 Hz, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 4.91 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.20 (br. s., 1 H) 6.19 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.24 - 6.36 (m, 3 H) 6.60 - 6.68 (m, 2 H) 7.14 (s, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 13.72 (br. s., 1 H). LC-MS 629.3 $[M+H]^+$, 631.3 $[M+H]^+$, RT 1.84분.

[1280] **공정 4: 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1281] 메틸 10-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (0.400 g, 0.63 mmol)가 용해된 THF (2.5 mL) 용액에 TBAF 용액 (1M THF, 1.60 mL, 1.60 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 실온에서 1.5시간 교반하였다. THF를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/DCM, 0-100% 농도구배). 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (0.316 g, 96 %).

[1282] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.96 (ddd, *J*=14.0, 6.0, 2.2 Hz, 1 H) 3.39 (dd, *J*=14.0, 8.2 Hz, 1 H)

3.42 (s, 3 H) 3.67 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 4.65 (d, *J*=5.5 Hz, 2 H) 4.74 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.07 (br. s., 1 H) 5.30 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H) 6.27 - 6.38 (m, 4 H) 6.42 (br. s., 1 H) 6.74 (d, *J*=10.1 Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.67 (br. s., 1 H) 13.22 (br. s., 1 H). LC-MS 515.3 $[M-H]^-$, 517.3 $[M+H]^+$, RT 1.25분.

[1283] **공정 5: 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산**

[1284] 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (0.316 g, 0.61 mmol)이 용해된 EtOAc (3 mL) 현탁물에 LiI (0.25 g, 1.87 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 출발 물질의 완전한 소모가 관찰될 때까지 60℃에서 2시간 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, HCl 수용액 (1M, 2 mL)으로 산성화하고, H_2O로 희석하였다. 산물을 EtOAc (4x10 mL)로 추출하고, 유기상을 $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 10 mL) 및 NaCl (포화 수용액, 10 mL)로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (0.290 g, 94%).

[1285] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 (ddd, *J*=14.5, 5.7, 1.9 Hz, 1 H) 3.38 - 3.44 (m, 4 H) 3.67 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 4.66 (d, *J*=5.4 Hz, 2 H) 4.94 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.21 (br. s., 1 H) 5.33 (t, *J*=5.4 Hz, 1 H) 6.21 - 6.49 (m, 5 H) 6.74 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.81 (br. s., 1 H) 13.86 (br. s., 1 H) 16.16 (br. s., 1 H). LC-MS 501.1 $[M-H]^-$, 503.1 $[M+H]^+$, RT 0.83분 (1-minute method).

[1286] **공정 6: 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산**

[1287] 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (0.290 g, 0.58 mmol)이 용해된 DCM (6 mL) 용액에 활성화된 MnO_2 (0.56 g+0.56 g+0.28 g, 5.80 mmol +5.80 mmol +2.90 mmol)를 30분 간격으로 3번에 나누어 첨가하였다. 반응물을 LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후 MnO_2 여과하고 DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하여 산물을 암적색 폼으로서 수득하였으며 (0.206 g, 65% 3단계), 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[1288] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.16 (dd, *J*=13.9, 4.1 Hz, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 3.55 (dd, *J*=13.9, 8.2 Hz, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 4.14 (s, 3 H) 4.97 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 5.23 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 6.23 (br. s., 1 H) 6.29 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 6.37 - 6.45 (m, 1 H) 6.57 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 6.64 (d, *J*=9.5 Hz, 1 H) 7.20 (br. s., 1 H) 7.29 (br. s., 1 H) 7.80 (s, 1 H) 9.96 (br. s., 1 H) 14.03 (br. s., 1 H) 15.87 (br. s., 1 H). LC-MS 499.1 $[M-H]^-$, 501.1 $[M+H]^+$ RT 0.90분 (1-minute method).

[1289] **공정들 7-8: 4-하이드록시-9-메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드**

[1290] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산(100 mg, 0.20 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2 mL) 용액에 $MeNH_2$ 용액 (2M THF, 0.20 mL, 0.40 mmol)과 후속적으로 AcOH (25 μℓ, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (65 mg, 0.31 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (6 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (57.7 mg, 46%).

[1291] 상기에서 수득한 산물 (57.7 mg, 0.09 mmol)이 용해된 DCM (1.0 mL) 용액에 i-Pr_3SiH (0.3 mL)와, 후속적으로 TFA (0.6 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후 (~2 h), 용매를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.0 mL)을 오일성 잔류물에

첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (26.7 mg, 72%).

[1292] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.65 (br. s., 3 H) 2.86 (br. s, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 4.46 (br. s., 2 H) 6.30 (dt, *J*=9.8, 6.9 Hz, 1 H) 6.70 - 6.99 (m, 2 H) 7.65 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 9.25 (br. s, 2 H) 12.74 (br. s., 1 H) 13.93 (br. s., 1 H). LC-MS 364.0 $[M-H]^-$, 366.1 $[M+H]^+$, RT 0.98분.

[1293] **실시예 69**

[1294] **10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 69)**

[1295] 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 68, 공정 6, 100 mg, 0.20 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2 mL) 용액에 $EtNH_2$ 용액 (2M THF, 0.20 mL, 0.40 mmol)과 후속적으로 AcOH (25 μℓ, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (65 mg, 0.31 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (6 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (81.3 mg, 63%).

[1296] 상기에서 수득한 산물 (81.3 mg, 0.13 mmol)이 용해된 DCM (1.5 mL) 용액에 i-Pr_3SiH (0.4 mL)와, 후속적으로 TFA (0.7 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후 (~2 h), 용매를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 무색 고형물로서 수득하였다 (42.1 mg, 80%).

[1297] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H) 2.84 (br. s, 2 H) 2.99 - 3.15 (m, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 4.46 (br. s., 2 H) 6.30 (dt, *J*=9.9, 6.9 Hz, 4 H) 6.86 (d, *J*=9.9 Hz, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 9.36 (br. s., 2 H) 12.75 (br. s., 1 H) 13.93 (br. s., 1 H). LC-MS 378.1 $[M-H]^-$, 380.1 $[M+H]^+$, RT 1.00분.

[1298] **실시예 70**

[1299] **10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 70)**

[1300] **공정들 1-2: 메틸 10-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1301] 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1,9-디메틸-6,7-디하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-온 (실시예 62, 공정 4, 0.544 g, 1.47 mmol)이 용해된 DCM (6 mL) 용액에 2,4-디메톡시벤질아민 (0.23 mL, 1.53 mmol)과 NEt_3 (0.60 mL, 4.30 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, $TiCl_4$ 용액 (1M DCM, 1.0 mL, 1.0 mmol)을 30분에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 점적 첨가하였다. 반응물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM (15 mL)으로 희석한 다음 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 8 mL)로 퀀칭하였다. 왕성하게 교반한 후, 유기상을 PTFE 상 분리기를 이용하여 분리시키고 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 산물을 노란색 오일로서 수득하였으며, 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[1302] 상기에서 수득한 조산물 (*ca.* 1.47 mmol)과 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (0.50 g, 2.63 mmol)를 Ph_2O (3 mL) 중에 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 230℃에서 예열한 가열 블록 위에 놓고, 최초 MeOH 기포 발생이 관찰된 후 (내부 반응 온도 ~160℃에서 발생함) 10분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 -> EtOAc/헥산 0-70% 농도구배), 산물을 노란색 폼으로서 수득하였

다 (0.322 g, 34%의 총 수율). LC-MS 645.6 $[M+H]^+$, RT 2.04분.

[1303] **공정 3: 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1304] 메틸 10-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (0.322 g, 0.50 mmol)가 용해된 THF (2.0 mL) 용액에 TBAF 용액 (1M THF, 1.30 mL, 1.30 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 실온에서 1시간 교반하였다. THF를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/DCM, 0-100% 농도구배). 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (0.234 g, 88 %).

[1305] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.85 (ddd, *J*=14.0, 6.6, 1.3 Hz, 1 H) 1.99 (s, 3 H) 3.19 (dd, *J*=14.0, 7.9 Hz, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 3.65 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 4.65 (d, *J*=5.4 Hz, 2 H) 4.78 (d, *J*=15.8 Hz, 1 H) 5.30 (t, *J*=5.4 Hz, 1 H) 5.37 (br. s., 1 H) 6.09 (ddd, *J*=7.9, 6.6, 1.3 Hz, 1 H) 6.12 - 6.44 (m, 4 H) 7.52 (s, 1 H) 7.70 (br. s., 1 H) 13.33 (br. s., 1 H). LC-MS 529.4 $[M-H]^-$, 531.4 $[M+H]^+$, RT 1.45분.

[1306] **공정 4: 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산**

[1307] 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (0.233 g, 0.44 mmol)가 용해된 EtOAc (2 mL) 현탁물에 LiI (0.18 g, 1.34 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 출발 물질의 완전한 소모가 관찰될 때까지 60℃에서 2시간 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, HCl 수용액 (1M, 2 mL)으로 산성화하고, H_2O로 희석하였다. 산물을 EtOAc (4x10 mL)로 추출하고, 유기상을 $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 10 mL) 및 NaCl (포화 수용액, 10 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 수득되는 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (0.216 g, 95%). LC-MS 515.4 $[M-H]^-$, 517.4 $[M+H]^+$, RT 1.54분.

[1308] **공정 5: 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산**

[1309] 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (0.216 g, 0.48 mmol)이 용해된 DCM (5 mL) 용액에 활성화된 MnO_2 (0.40 g+0.40 g, 4.14 mmol +4.14 mmol)를 30분 간격으로 2회에 나누어 첨가하였다. 반응물을 LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후 MnO_2를 여과하고 DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하여 산물을 암적색 폼으로서 수득하였으며 (0.152 g, 59% 3단계), 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS 513.4 $[M-H]^-$, 515.4 $[M+H]^+$ RT 1.66분.

[1310] **공정들 6-7: 10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드**

[1311] 11-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-7,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산(151.6 mg, 0.29 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (2 mL) 용액에 $EtNH_2$ 용액 (2M THF, 0.30 mL, 0.60 mmol)과 후속적으로 AcOH (35 ㎕, 0.61 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (105 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (7 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다 (97.3 mg, 51%). LC-MS 542.5 $[M-H]^-$, RT 1.14분.

[1312] 상기에서 수득한 산물 (97.3 mg, 0.15 mmol)이 용해된 DCM (1.0 mL) 용액에 i-Pr_3SiH (0.5 mL)와, 후속적으로 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후 (~2 h), 용매를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에

첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 무색 고형물로서 수득하였다 (47.3 mg, 74%).

[1313] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (q, *J*=6.9 Hz, 3 H) 2.03 (dd, *J*=14.2, 6.3 Hz, 1 H) 2.21 (s, 3 H) 3.02 - 3.13 (m, 2 H) 3.30 (dd, *J*=14.2, 8.2 Hz, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 4.47 (t, *J*=5.7 Hz, 2 H) 6.14 (dd, *J*=8.2, 6.3 Hz, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 9.33 (br. s., 2 H) 12.85 (br. s., 1 H) 13.88 (s, 1 H). LC-MS 392.4 $[M-H]^-$, RT 0.98분.

[1314] **실시예 71**

[1315] **(cis)-10-((에틸아미노)메틸)-4,6,7-트리하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 71)**

[1316] **공정 1: 메틸 4-(벤질옥시)-10-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1317] 메틸 10-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (실시예 68, 공정 3, 0.530 g 0.84 mmol), PPh_3 (0.330 g, 1.26 mmol) 및 BnOH (0.13 mL, 1.26 mmol)가 용해된 THF (4 mL) 용액에 0℃에서 DIAD (0.25 mL, 1.26 mmol)를 점적 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 10분 교반하고, 실온으로 승온되게 둔 후 30분 간 교반하였다. THF를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/헥산, 0-50% 농도구배). 산물 (0.546 g, 90%)을 노란색 고형물로 수득하였다.

[1318] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.10 (s, 3 H) 0.10 (s, 3 H) 0.91 (s, 9 H) 2.05 (ddd, *J*=14.2, 6.0, 2.2 Hz, 1 H) 3.30 (dd, *J*=14.2, 7.7 Hz, 1 H) 3.34 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 4.83 (s, 2 H) 4.95 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 5.11 - 5.18 (m, 2 H) 5.22 (br. s., 1 H) 6.14 (ddd, *J*=10.1, 7.7, 6.0 Hz, 1 H) 6.19 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.24 - 6.30 (m, 2 H) 6.56 (d, *J*=10.1 Hz, 1 H) 6.59 - 6.65 (m, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.35 - 7.47 (m, 5 H) 7.54 (s, 1 H). LC-MS 721.5 $[M+H]^+$, RT 1.95분.

[1319] **공정 2: 메틸 4-(벤질옥시)-1-(2,4-디메톡시벤질)-10-(하이드록시메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1320] 메틸 4-(벤질옥시)-10-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (0.546 g, 0.63 mmol)가 용해된 THF (1.5 mL) 용액에 TBAF 용액 (1M THF, 1.50 mL, 1.50 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 실온에서 30분간 교반하였다. THF를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/DCM, 0-100% 농도구배). 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (0.385 g, 84 %).

[1321] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.02 (ddd, *J*=14.2, 6.0, 2.0 Hz, 1 H) 3.28 (dd, *J*=14.2, 7.9 Hz, 1 H) 3.33 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 4.81 (s, 2 H) 4.91 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.09 - 5.23 (m, 3 H) 6.13 (ddd, *J*=10.4, 7.9, 6.0 Hz, 1 H) 6.18 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.25 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H) 6.35 (s, 1 H) 6.54 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H) 6.57 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.35 - 7.46 (m, 5 H) 7.55 (s, 1 H). LC-MS 607.6 $[M+H]^+$, RT 1.30분.

[1322] **공정 3: 메틸 4-(벤질옥시)-1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1323] 메틸 4-(벤질옥시)-1-(2,4-디메톡시벤질)-10-(하이드록시메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (0.385 g, 0.63 mmol)가 용해된 DCM (6.5 mL) 용액에 활성화된 MnO_2 (0.6 g+0.6 g, 6.2 mmol +6.2 mmol)를 30분 간격으로 2번에 나누어 첨가하였다. 반응물을 LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, MnO_2를 여과하고 DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하고, 산물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/헥산, 40-80% 농도구배). 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (0.285 g, 75 %).

[1324] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.06 (ddd, *J*=14.2, 6.0, 2.2 Hz, 1 H) 3.29 (s, 3 H) 3.32 (dd, *J*=14.2, 8.0 Hz, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 4.10 (s, 3 H) 4.92 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.13 - 5.25 (m, 3 H) 6.17 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.22 (ddd, *J*=10.2, 8.0, 6.0 Hz, 1 H) 6.29 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H) 6.55 (d, *J*=10.1 Hz, 1 H) 6.65 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.33 - 7.48 (m, 5 H) 7.72 (s, 1 H) 9.92 (s, 1 H). LC-MS 605.4 $[M+H]^+$ RT 1.61분.

[1325] **공정들 4-5: 메틸 4-(벤질옥시)-10-(((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)메틸)-1-(2,4-디메톡벤질)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1326] 메틸 4-(벤질옥시)-1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (1.05 g, 1.74 mmol)가 용해된 디클로로에탄 (10 mL) 용액에 에틸아민 하이드로클로라이드 (284 mg, 3.5 mmol)와 이후 NEt_3 (0.49 mL, 3.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분간 실온에서 교반한 다음, AcOH (0.20 mL, 3.5 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (740 mg, 3.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 ~2시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 혼합물을 DCM (10 mL)으로 희석한 다음 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 5 mL)로 퀀칭하였다. 유기상을 PTFE 상 분리기를 이용하여 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 조산물(1.45 g, quant)을 노란색 오일로서 수득하였고, 이를 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS 634.5 $[M+H]^+$, RT 1.23분.

[1327] 수득한 산물 (1.45 g)이 용해된 CH_2Cl_2 (10 mL) 용액에 $(Boc)_2O$ (760 mg, 3.5 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, 용매를 감압 하에 제거한 다음, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (0-40% EtOAc / 헥산), 원하는 산물을 노란색 고형물로 수득하였다 (0.94 g, 74%의 2단계 총 수율).

[1328] ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤) δ ppm 1.01 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.50 (s, 9 H) 2.05 (ddd, *J*=14.3, 6.0, 2.2 Hz, 1 H) 3.25 (q, *J*=6.9 Hz, 2 H) 3.31 (dd, *J*=14.3, 7.7 Hz, 1 H) 3.41 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 4.71 (s, 2 H) 4.93 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.12 - 5.25 (m, 3 H) 6.24 (ddd, *J*=10.1, 7.7, 6.0 Hz, 1 H) 6.28 - 6.33 (m, 2 H) 6.39 (br. s., 1 H) 6.54 (d, *J*=6.9 Hz, 1 H) 6.66 (d, *J*=10.1 Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.36 - 7.41 (m, 1 H) 7.43 - 7.47 (m, 2 H) 7.51 - 7.57 (m, 3 H). LC-MS 734.5 $[M+H]^+$ RT 1.65분.

[1329] **공정 6: (cis)-메틸 4-(벤질옥시)-10-(((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-6,7-디하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1330] 메틸 4-(벤질옥시)-10-(((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (120 mg, 0.16 mmol)가 용해된 아세톤 (1.0 mL), t-BuOH (1.0 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 용액에 NMO (30 mg, 0.26 mmol)와 이후 K_2OsO_4*$2H_2O$ (3 mg, 0.008 mmol, 5 mol%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 반응물을 $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 5 mL)로 퀀칭하였다. 산물을 DCM (3x7 mL)으로 추출하고, 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/DCM, 0-100% 농도구배). 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (64.8 mg, 52 %).

[1331] ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤) δ ppm 0.98 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.49 (s, 9 H) 1.95 (dd, *J*=14.8, 4.4 Hz, 1 H) 3.00 (dd, *J*=14.8, 0.6 Hz, 1 H) 3.20 (q, *J*=6.9 Hz, 2 H) 3.47 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 4.20 - 4.29 (m, 2 H) 4.43 (d, *J*=6.9 Hz, 1 H) 4.66 (s, 2 H) 4.85 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 4.97 (dd, *J*=5.5, 2.7 Hz, 1 H) 5.09 (d, *J*=10.7 Hz, 1 H) 5.21 (dd, *J*=15.4, 0.8 Hz, 1 H) 5.40 (d, *J*=10.7 Hz, 1 H) 6.19 (br. s., 1 H) 6.46 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.53 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H) 7.10 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.32 - 7.37 (m, 1 H) 7.38 - 7.43 (m, 3 H) 7.52 - 7.56 (m, 2 H). LC-MS 768.8 $[M+H]^+$ RT 1.57분.

[1332] **공정 7: (cis)-메틸 10-(((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4,6,7-트리하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1333] (cis)-메틸 4-(벤질옥시)-10-(((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-6,7-디하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (86.0 mg, 0.11 mmol)가 용해된 EtOAc 용액에 대해, 출발 물질의 완전 소모가 확인될 때까지 1 atm H_2 하에 Pd/C (10%, 20 mg) 상에서 수소 첨가 반응을 수행하였다. 그런 후 촉매를 여과 제거하고, 여과물을 DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc). 산물 (57.9 mg, 76%)을 노란색을 띄는 고형물로 수득하였다.

[1334] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.00 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.51 (s, 9 H) 1.93 (dd, *J*=15.1, 4.1 Hz, 1 H) 3.12 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 3.15 - 3.24 (m, 2 H) 3.33 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 4.23 - 4.29 (m, 1 H) 4.58 - 4.68 (m, 2 H) 4.86 (d, *J*=6.0 Hz, 1 H) 5.20 - 5.33 (m, 2 H) 6.27 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.31 (s, 1 H) 6.38 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1 H) 6.97 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.37 (s, 1 H). LC-MS 676.4 $[M-H]^-$, 678.5 $[M+H]^+$ RT 1.47분.

[1335] **공정들 8-9: (cis)-10-((에틸아미노)메틸)-4,6,7-트리하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드**

[1336] (cis)-메틸 10-(((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4,6,7-트리하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (57.0 mg, 0.06 mmol)가 용해된 EtOAc (1 mL) 용액에 LiI (24.0 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 변환율이 >90%이 되면, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1M HCl (1 mL)로 산성화하였다. 산물을 EtOAc (3x7 mL)로 추출한 다음 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여, (cis)-10-(((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)메틸)-4,6,7-트리하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산(16.4 mg, 29%)을 수득하였다. LC-MS 662.5 $[M-H]^-$, 664.5 $[M+H]^+$ RT 1.58분.

[1337] 상기에서 수득한 (cis)-10-(((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)메틸)-4,6,7-트리하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산(16.4 mg, 0.025 mmol)이 용해된 DCM (0.5 mL) 용액에 i-Pr_3SiH (0.1 mL)과, 후속적으로 TFA (0.2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 양쪽 보호기의 완전한 제거가 관찰되면, 용매를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 0.50 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 노란색 고형물로 수득하였다 (6.0 mg, 16%의 2 단계 수율).

[1338] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H) 1.40 - 1.52 (m, 1 H) 3.02 - 3.12 (m, 4 H) 3.86 (s, 3 H) 4.27 (ddd, *J*=10.4, 6.3, 4.4 Hz, 1 H) 4.44 (br. s., 2 H) 4.51 (d, *J*=4.4 Hz, 1 H) 4.94 (br. s., 1 H) 5.29 (br. s., 1 H) 6.81 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.17 (br. s., 2 H) 12.92 (br. s., 1 H) 13.85 (br. s., 1 H). LC-MS 412.2 $[M+H]^+$, 414.3 $[M+H]^+$ RT 0.59분.

[1339] **실시예 72**

[1340] **1-벤질-8-클로로-5-메틸-2-옥소-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실산 (화합물 72)**

[1341] **공정 1: N-벤질-2-(부트-3-인-2-일옥시)-4-클로로벤즈아미드**

[1342] N-벤질-4-클로로-2-하이드록시벤즈아미드 (2.55 g, 9.74 mmol), 부트-3-인-2-올 (1.00 mL, 12.70 mmol) 및 PPh_3 (3.30 g, 12.58 mmol)가 용해된 THF (40 mL) 용액에 0℃에서 DIAD (2.50 mL, 12.61 mmol)를 점적 첨가하였다. 반응물을 서서히 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. THF를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc/헥산 (농도구배 0-40%)을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 산물 N-벤질-2-(부트-3-인-2-일옥시)-4-클로로벤즈아미드 (2.80 g, 92%)를 무색 고형물로서 수득하였다.

[1343] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.55 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H) 2.56 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 4.61 (dd, *J*=14.8, 5.4 Hz, 1 H) 4.70 (dd, *J*=14.8, 5.4 Hz, 1 H) 4.93 (qd, *J*=6.5, 2.2 Hz, 1 H) 7.12 (dd, *J*=8.5, 1.9 Hz, 2 H) 7.15 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 7.28 - 7.32 (m, 1 H) 7.33 - 7.41 (m, 4 H) 7.94 (br. s., 1 H) 8.18 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H). LC-MS 314.1/316.2 $[M+H]^+$, RT 1.36분.

[1344] **공정 2: N-벤질-2-(부트-3-인-2-일옥시)-4-클로로벤조티오아미드**

[1345] N-벤질-2-(부트-3-인-2-일옥시)-4-클로로벤즈아미드 (2.72 g, 8.67 mmol)에, THF (50 mL)와, 후속적으로 라베손 시약 (Lawesson's reagent) (2.10 g, 5.19 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. THF를 제거하고, 잔류물을 EtOAc/헥산 (농도구배 0-20%)을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 산물 N-벤질-2-(부트-3-인-2-일옥시)-4-클로로벤조티오아미드 (2.82 g, 99%)를 노란색 고형물로 수득하였다.

[1346] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.40 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 2.52 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 4.87 (qd, *J*=6.6, 1.9 Hz, 1 H) 4.95 (dd, *J*=15.1, 4.7 Hz, 1 H) 5.04 (dd, *J*=15.1, 4.7 Hz, 1 H) 7.08 (dd, *J*=8.5, 1.9 Hz, 1 H) 7.10 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 7.31 - 7.46 (m, 5 H) 8.46 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 9.19 (br. s., 1 H). LC-MS 330.0/332.0 $[M+H]^+$, RT 1.42분.

[1347] **공정 3: 에틸 1-벤질-8-클로로-5-메틸-2-옥소-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실레이트**

[1348] *N*-벤질-2-(부트-3-인-2-일옥시)-4-클로로벤조티오아미드 (2.17 g, 6.58 mmol)과 NEt_3 (3.0 mL, 21.52 mmol)이 용해된 톨루엔 (90 mL) 용액에 에틸 2-브로모-3-클로로-3-옥소프로파노에이트 (2.40 g, 10.46 mmol)를 10분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 반응물을 출발 물질의 완전한 소모가 관찰될 때까지 실온에서 2.5시간 교반하였다. 그런 후, 혼합물을 3시간 환류 가열하여, 고리화 첨가 반응을 완료하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과 제거하였다. 모액을 농축하고, 잔류물을 EtOAc/헥산 (농도구배 0-60%)을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 산물 에틸 1-벤질-8-클로로-5-메틸-2-옥소-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실레이트 (1.77 g, 66%)를 수득하였다.

[1349] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.40 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.57 (br. s, 3 H) 4.40 (qd, *J*=7.1, 2.2 Hz, 2 H) 4.94 - 5.12 (m, 1 H) 5.31 (br. s, 2 H) 6.86 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H) 7.10 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 7.19 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H) 7.29 - 7.41 (m, 4 H) 8.12 (s, 1 H). LC-MS 410.1/412.0 $[M+H]^+$, RT 1.46분.

[1350] **공정 4: 1-벤질-8-클로로-5-메틸-2-옥소-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실산**

[1351] 에틸 1-벤질-8-클로로-5-메틸-2-옥소-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실레이트 (1.77 g, 4.31 mmol)가 용해된 THF (15 mL) 현탁물에 LiOH 용액 (1M aq, 6.0 mL, 6.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 30분간 가열하였다. 실온으로 냉각 후 반응물에 1M HCl을 첨가하여, pH~2로 산성화하였다. 고형물을 여과하고 H_2O 와 Et_2O로 세척하였다. 이를 건조한 후, 원하는 산물 1-벤질-8-클로로-5-메틸-2-옥소-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실산(1.54 g, 93%)을 수득하였다.

[1352] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.58 (s, 3 H) 5.03 - 5.17 (m, 1 H) 5.34 - 5.71 (m, 2 H) 6.94 (dd, *J*=8.7, 2.0 Hz, 1 H) 7.18 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.21 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H) 7.37 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H) 7.39 - 7.43 (m, 1 H) 7.45 - 7.50 (m, 2 H) 8.48 (s, 1 H) 14.12 (s, 1 H). LC-MS 382.0/384.0 $[M+H]^+$, RT 1.41분.

[1353] **실시예 73**

[1354] **5-메틸-2-옥소-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실산(화합물 73)**

[1355] 1-벤질-8-클로로-5-메틸-2-옥소-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실산 (실시예 72, 62.0 mg, 0.16 mmol)이 용해된 MeOH (3 mL) 및 AcOH (1 mL)의 현탁물에 대해, 60 psi 하에 $Pd(OH)_2$/C (20%, 30 mg) 상에서 4시간 동안 수소 첨가 반응을 수행하였다. 촉매를 여과 제거하고, 여과물을 MeOH로 세척하였다. 모액을 농축한 후, 잔류물을 Et_2O로 트리투레이션하고, 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 (13.4 mg, 32%)

을 백색 고형물로 수득하였다.

[1356] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.52 (d, *J*=6.0 Hz, 3 H) 5.45 (q, *J*=6.0 Hz, 1 H) 7.05 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H) 7.13 (t, *J*=7.4 Hz, 1 H) 7.48 (t, *J*=7.4 Hz, 1 H) 8.16 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H). LC-MS 256.1 $[M-H]^-$, 258.0 $[M+H]^+$, RT 0.95분.

[1357] **실시예 74**

[1358] **5-메틸-2-옥소-8-(피롤리딘-1-일)-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실산(화합물 74)**

[1359] 1-벤질-8-클로로-5-메틸-2-옥소-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실산 (실시예 72, 0.206 g, 0.54 mmol), 2-(2'-디-*tert*-부틸포스핀)비페닐팔라듐(II) 아세테이트 (12.5 mg, 5 mol%) 및 t-BuONa (0.12 g, 1.25 mmol)를 히트-건으로 건조시킨 바이얼에서 아르곤 하에 혼합하였다. 무수 톨루엔 (2.5 mL) 용액을 상기 혼합물에 첨가한 다음 피롤리딘 (60 ㎕, 0.73 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 아르곤 하에 80℃에서 1시간 동안 가열한 다음 추가의 Pd 촉매 (7.0 mg)를 첨가하였다. 다시 2시간 동안 80℃로 가열한 후, 출발 물질의 완전한 소모가 관찰되었다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음 HCl (1M aq, 10 mL)로 퀀칭하였다. 산물을 DCM (3x10 mL)으로 추출하였다. Na_2SO_4 상에서 유기상을 건조한 후, 용매를 제거하였다. 잔류물을 Et_2O로 트리투레이션하고, 제조되는 고형물을 여과 및 건조하였다. 수득한 물질 (0.170 g)을 MeOH (~2 mL)로 세척하여, 1-벤질-5-메틸-2-옥소-8-(피롤리딘-1-일)-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실산 (0.110 g, 49%)을 수득하였다.

[1360] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.55 (br. s., 3 H) 1.92 (t, *J*=6.3 Hz, 4 H) 3.28 (t, *J*=6.3 Hz, 4 H) 5.15 (br. s., 1 H) 5.47 (br. s., 2 H) 6.13 - 6.24 (m, 2 H) 7.12 - 7.25 (m, 3 H) 7.33 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H) 7.43 (t, *J*=7.3 Hz, 2 H) 8.25 (s, 1 H) 14.39 (br. s., 1 H). LC-MS 417.1 $[M+H]^+$, RT 1.46분.

[1361] 1-벤질-5-메틸-2-옥소-8-(피롤리딘-1-일)-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실산 (0.100 g, 0.24 mmol)이 용해된 MeOH (5 mL) 및 AcOH (5 mL) 용액에 대해, H_2 60 psi 하에 $Pd(OH)_2$/C (20%, 50 mg) 상에서 밤새 수소 첨가 반응을 수행하였다. 산물이 혼합물로부터 석출되었다. 용매를 조심스럽게 제거하고, 산물을 DCM에 용해하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과 제거하고, 여과물을 DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하고, 잔류물을 Et_2O로 트리투레이션한 다음, 고형물을 여과하여, 5-메틸-2-옥소-8-(피롤리딘-1-일)-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실산 (0.050 g, 64%)을 수득하였다.

[1362] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.67 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 2.04 - 2.09 (m, 4 H) 3.35 - 3.44 (m, 4 H) 5.19 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H) 6.11 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.41 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H) 7.74 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 12.37 (br. s., 1 H) 13.88 (br. s., 1 H). LC-MS 325.1 $[M-H]^-$, 327.1 $[M+H]^+$, RT 1.15분.

[1363] **실시예 75**

[1364] **8-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-5-메틸-2-옥소-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 75)**

[1365] 표제 화합물을 1-벤질-8-클로로-5-메틸-2-옥소-2,5-디하이드로-1H-크로메노[4,3-b]피리딘-3-카르복실산 (실시예 72)으로부터 실시예 74에 기술된 2 단계 공정에 따라, 제조하여, 표제 화합물을 수득하였다 (26%).

[1366] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.50 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H) 2.22 - 2.37 (m, 1 H) 2.35 - 2.47 (m, 1 H) 2.81 (s, 6 H) 3.33 - 3.43 (m, 1 H) 3.52 - 3.67 (m, 2 H) 3.74 - 3.83 (m, 1 H) 3.89 - 4.04 (m, 1 H) 5.33 (q, *J*=6.3 Hz, 1 H) 6.21 (s, 1 H) 6.43 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.02 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 11.14 (br. s., 1 H) 12.93 (br. s., 1 H) 14.64 (br. s., 1 H) LC-MS 368.2 $[M-H]^-$, 370.3 $[M+H]^+$, RT 1.03분 (Polar Method).

[1367] **실시예 76**

[1368] **9-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산**

(화합물 76)

[1369] 공정들 1-2: 4-(3-클로로페녹시)부탄산

[1370] K_2CO_3 (7.6 g, 55 mmol)가 용해된 아세톤 (100 mL) 현탁물에 3-클로로페놀 (5.4 mL, 50mmol)을 첨가하였다. 60℃에서 16시간 가열한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 고형물을 Et_2O로 헹구고, 조합한 여과물을 농축하였다. 미정제 잔류물을 Et_2O (200 mL)에 용해하고, 10% NaOH (100 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하여, $MgSO_4$으로 건조한 다음 여과 및 농축하여, 산물을 투명한 오일로서 수득하였다. 추가적인 정제없이, 수득한 물질을 EtOH (20 mL)에 용해하고, 10% NaOH를 첨가하였다. 그런 후, 혼탁한 용액을 70℃에서 30분간 가열하였다. 수득되는 투명한 용액을 0℃로 냉각시킨 다음 진한 HCl로 산성화하였다. 수득되는 오일을 CH_2Cl_2로 추출하고 Na_2SO_4로 건조한 다음 여과 및 농축하여, 산물을 투명한 오일로 수득하였다 (7.3 g, 70%).

[1371] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.09 - 2.20 (m, 2 H) 2.57 - 2.64 (m, 2 H) 4.04 (t, *J*=6.07 Hz, 2 H) 6.80 (ddd, *J*=8.35, 2.44, 0.87 Hz, 1 H) 6.91 (t, *J*=2.17 Hz, 1 H) 6.95 (ddd, *J*=7.92, 1.93, 0.87 Hz, 1 H) 7.21 (t, *J*=8.16 Hz, 1 H). LC-MS: 213.1 $[M-H]^-$, RT 1.12분.

[1372] 공정 3: 8-클로로-3,4-디하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온

[1373] PPA (40 g) 중의 4-(3-클로로페녹시)부탄산 (6.5 g, 30.2 mmol)을 90℃에서 1시간 동안 가열하였다. 수득되는 오렌지색 용액을 얼음 위에 부었다. 수득되는 현탁물을 EtOAc (2 X 200 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 10% NaOH 및 브린으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조한 다음, 여과 및 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카 겔에서 정제하여 (9:1 헥산/EA), 산물을 밝은 노란색 고형물로 수득하였다 (2.5 g, 43%).

[1374] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.19 - 2.30 (m, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 2 H) 4.24 - 4.31 (m, 2 H) 7.09 - 7.13 (m, 2 H) 7.74 (dd, *J*=8.28, 0.47 Hz, 1 H). LC-MS: 198.1 $[M+H]^+$, RT 1.22분.

[1375] 공정 4: N-(8-클로로-3,4-디하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민

[1376] 8-클로로-3,4-디하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온(2.5 g, 12.8 mmol), 디메톡실벤질아민 (2.1 mL, 14 mmol) 및 Et_3N (5.3 mL, 39 mmol)이 용해된 CH_2Cl_2 (25 mL) 용액에, 1M $TiCl_4$ (7.7 mL, 7.7 mmol) 용액을 0℃에서 30분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 포화 $NaHCO_3$로 퀀칭하였다. 산물을 DCM으로 추출하고, 유기상을 조합하여 Na_2SO_4 상에서 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 조산물을 수득하였으며, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 즉시 사용하였다. LC-MS: 348.3 $[M+H]^+$, RT 0.87분.

[1377] 공정 5: 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트

[1378] *N*-(8-클로로-3,4-디하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민 (4.4 g crude)과 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (4.9 g, 25.6 mmol)가 용해된 Ph_2O (13 mL) 용액을 230℃에서 15분 간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔에서 EtOAc/Hex (0-60% 농도구배)로 정제하여, 산물 (2.6 g, 43%)을 노란색 폼으로서 수득하였다.

[1379] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.06 - 2.17 (m, 1 H) 3.18 (dd, *J*=15.09, 3.90 Hz, 1 H) 3.63 - 3.68 (m, 3 H) 3.75 - 3.79 (m, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 4.37 (dd, *J*=9.81, 6.34 Hz, 1 H) 4.41 - 4.50 (m, 1 H) 4.93 - 5.04 (m, 1 H) 5.15 (d, *J*=15.76 Hz, 1 H) 6.32 - 6.44 (m, 2 H) 6.94 (d, *J*=8.35 Hz, 1 H) 7.06 - 7.12 (m, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 13.80 (s, 1 H). LC-MS: 470.1 $[M-H]^-$, RT 1.45분.

[1380] 공정들 6-7 9-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산

[1381] 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트 (0.3 g, 0.6 mmol), NaOtBu (173 mg, 0.18 mmol), 및 2-(2'-디-*tert*-부틸포스핀)비페닐

팔라듐(II) 아세테이트 (3 mg)를 바이얼에 칭량하여 넣고, 아르곤으로 탈기하였다. 톨루엔 (6 mL)과 이후 Me_2NH (1.2 mL, 2M 용액)를 첨가한 다음 바이얼을 아르곤 하에 밀봉하여, 90℃에서 2시간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1M HCl에 부은 다음 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 미정제 잔류물을 DCM에 용해하고, Et_2O로 트리투레이션하였다. 그런 후 고형물을 여과하여, 반순수 (semipure) 산물을 수득하였으며, 이를 TFA (1 mL)에 용해하여 실온에서 1시간 교반하였으며, 이때 MeOH (3 mL)를 첨가하였으며, 석출물을 여과하여 순수한 물질 (42 mg, 23%)을 노란색 고형물로 수득하였다.

[1382] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.65 (t, *J*=6.11 Hz, 2 H) 3.01 (s, 6 H) 4.46 (t, *J*=6.15 Hz, 2 H) 6.47 (d, *J*=2.52 Hz, 1 H) 6.64 (dd, *J*=8.83, 2.52 Hz, 1 H) 7.40 (d, *J*=8.83 Hz, 1 H) 12.68 - 12.79 (m, 1 H) 13.79 (br. s., 1 H). LC-MS: 317.1 $[M+H]^+$, RT 1.25분.

[1383] **실시예 77**

[1384] **4-하이드록시-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산 (화합물 77)**

[1385] 표제 화합물은, 실시예 76 (공정 6-7)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 76, 공정 5)와 피롤리딘으로부터 제조하였다.

[1386] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.92 - 2.04 (m, 4 H) 2.65 (t, *J*=1.00 Hz, 2 H) 3.27 - 3.33 (m, 4 H) 4.45 (t, *J*=6.23 Hz, 2 H) 6.31 (d, *J*=2.36 Hz, 1 H) 6.44 - 6.52 (m, 1 H) 7.39 (d, *J*=8.67 Hz, 1 H) 12.67 - 12.79 (m, 1 H) 13.73 - 13.85 (m, 1 H). LC-MS: 343.2 $[M+H]^+$, RT 1.29분.

[1387] **실시예 78**

[1388] **9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 78)**

[1389] 표제 화합물은, 실시예 76 (공정 6-7)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 76, 공정 5)와 3-디메틸아미노피롤리딘으로부터 제조하였다. 최종 산물을 HCl/Et_2O로 처리한 후 하이드로클로라이드 염으로 수득하였다.

[1390] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.29 - 2.40 (m, 1 H) 2.40 - 2.49 (m, 1 H) 2.65 (t, *J*=6.15 Hz, 2 H) 2.82 (dd, *J*=7.05, 4.93 Hz, 6 H) 3.30 - 3.39 (m, 2 H) 3.55 - 3.66 (m, 2 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 4.47 (t, *J*=6.23 Hz, 2 H) 6.42 (d, *J*=2.29 Hz, 1 H) 6.56 (dd, *J*=8.83, 2.29 Hz, 1 H) 7.44 (d, *J*=8.75 Hz, 1 H) 11.44 - 11.58 (m, 1 H) 12.73 - 12.86 (m, 1 H) 13.74 - 13.89 (m, 1 H). LC-MS 386.2 $[M+H]^+$, RT 0.76분.

[1391] **실시예 79**

[1392] **9-((cis,cis)-6-(디벤질아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산트리플루오로아세테이트 (화합물 79)**

[1393] 표제 화합물은, 실시예 76 (공정 6-7)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 76, 공정 5)와 (cis,cis)-*N*,*N*-디벤질-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민으로부터 제조하여, 최종 산물을 트리플루오르아세테이트 염으로서 수득하였다.

[1394] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.72 - 1.86 (m, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 3.10 - 3.19 (m, 2 H) 3.34 (br. d, *J*=1.00 Hz, 2 H) 3.75 (br. s., 3 H) 4.45 (s, 2 H) 6.27 (d, *J*=2.36 Hz, 1 H) 6.39 - 6.46 (m, 1 H) 7.38 (d, *J*=8.67 Hz, 1 H) 7.50 (br. s., 5 H) 7.58 - 7.71 (m, 4 H) 12.74 - 12.82 (m, 1 H) 13.74 - 13.83 (m, 1

H). LC-MS: 550.2 $[M+H]^+$, RT 0.88분.

[1395] 실시예 80

[1396] **9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 80)**

[1397] 9-((cis,cis)-6-(디벤질아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산 (실시예 79, 60 mg, .1 mmol)이 용해된 MeOH (5 mL) 용액에 20% $Pd(OH)_2/C$ (100 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (1 atm) 하에 3시간 교반하였다. 그런 후, 현탁물을 셀라이트로 여과하고, 농축하였다. 잔류 용액에 HCl/Et_2O를 처리한 다음 고형물을 여과하고 Et_2O로 세척하여, 산물 HCl 염 (44 mg, 99%)을 밝은 노란색 고형물로 수득하였다.

[1398] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.17 (br. s., 2 H) 2.40 - 2.46 (m, 1 H) 2.63 (t, *J*=6.27 Hz, 2 H) 3.35 - 3.43 (m, 3 H) 3.62 (d, *J*=10.09 Hz, 2 H) 4.45 (t, *J*=6.19 Hz, 2 H) 6.37 (d, *J*=2.36 Hz, 1 H) 6.48 - 6.54 (m, 1 H) 7.39 (d, *J*=8.75 Hz, 1 H) 8.46 (br. s., 2 H) 12.71 - 12.83 (m, 1 H) 13.73 - 13.87 (m, 1 H). LC-MS: 370.3 $[M+H]^+$, RT 0.71분.

[1399] 실시예 81

[1400] **2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산 (화합물 81)**

[1401] **공정 1: 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트**

[1402] *N*-(8-클로로-3,4-디하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민 (실시예 76, 공정 4, 1.5 g crude, 4.4 mmol) 및 디메틸 2-(메톡시메틸렌)말로네이트 (1.5 g, 8.6 mmol)가 용해된 Ph_2O (5 mL) 용액을 230℃에서 15분 간 가열하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔에서 EtOAc/Hex (0-60% 농도구배)를 이용하여 정제하여, 산물(1.1 g, 56%)을 노란색 폼으로서 수득하였다.

[1403] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.45 - 2.57 (m, 2 H) 3.65 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.34 - 4.43 (m, 1 H) 4.43 - 4.53 (m, 1 H) 5.10 (d, *J*=15.29 Hz, 1 H) 5.28 (d, *J*=15.37 Hz, 1 H) 6.33 - 6.43 (m, 2 H) 6.95 (d, *J*=8.35 Hz, 1 H) 7.08 - 7.15 (m, 2 H) 7.20 (dd, *J*=1.77, 0.59 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H).

[1404] **공정 2: 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산**

[1405] 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트 (1.1 g, 2.4 mmol)가 용해된 THF 용액에 LiOH 수용액 (3.0 mL, 1M)을 첨가하였다. 용액을 60℃에서 1시간 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 1H HCl (10 mL)에 붓고, DCM (20 mL)으로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 산물 (0.75 g, 71%)을 노란색 고형물로서 수득하였다.

[1406] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.55 - 2.67 (m, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 4.40 - 4.47 (m, 1 H) 4.47 - 4.56 (m, 1 H) 5.19 (d, *J*=15.37 Hz, 1 H) 5.37 (d, *J*=15.45 Hz, 1 H) 6.37 - 6.46 (m, 2 H) 6.88 (d, *J*=8.35 Hz, 1 H) 7.12 - 7.23 (m, 2 H) 7.26 (d, *J*=1.89 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H). LC-MS: 442.3 $[M+H]^+$, RT 1.39분.

[1407] **공정들 3-4: 2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산**

[1408] 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산(150 mg, 0.34 mmol), NaOtBu (100 mg, 1.02 mmol), 및 2-(2'-디-*tert*-부틸포스핀)비페닐팔라듐(II) 아세테이트 (3 mg)를 바이얼에 칭량하여 넣고, 아르곤으로 탈기하였다. 톨루엔 (3 mL)과 이후 피롤리딘 (60 μℓ, 0.68 mmol)을 첨가하고, 바이얼을 아르곤 하에 밀봉하여, 90℃에서 2시간 가열하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1M HCl에 부어 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축

하였다. 미정제 잔류물을 DCM에 용해하고, Et_2O로 트리투레이션하였다. 그런 후 고형물을 여과하여, 반순수 고형물을 수득하고, 이를 TFA (1 mL)에 용해하여 실온에서 1시간 교반하였고, 이때 MeOH (3 mL)를 첨가하였으며, 석출물을 여과하여, 산물 (42 mg, 23%)을 노란색 고형물로서 수득하였다.

[1409] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.94 - 2.01 (m, 4 H) 2.70 (t, *J*=6.07 Hz, 2 H) 3.31 (t, *J*=6.42 Hz, 4 H) 4.47 (t, *J*=6.19 Hz, 2 H) 6.31 (d, *J*=2.29 Hz, 1 H) 6.48 (dd, *J*=8.75, 2.29 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=8.75 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 13.18 - 13.25 (m, 1 H). LC-MS: 327.1 $[M+H]^+$, RT 0.70분.

[1410] 실시예 82

[1411] **9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 82)**

[1412] 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산 (실시예 81, 공정 2, 150 mg, 0.34 mmol), NaOtBu (100 mg, 1.02 mmol), 및 2-(2'-디-*tert*-부틸포스핀)비페닐 팔라듐(II) 아세테이트 (3 mg)를 바이얼에 칭량하여 넣고, 아르곤으로 탈기하였다. 톨루엔 (3 mL)과 이후 N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 (100 μℓ, 0.68 mmol)을 첨가하고, 바이얼을 아르곤 하에 밀봉하여, 90℃에서 2시간 가열하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1M HCl에 부어 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 미정제 잔류물을 DCM에 용해하고, Et_2O로 트리투레이션하였다. 그런 후 고형물을 여과하여, 반순수 고형물을 수득하고, 이를 TFA (1 mL)에 용해하여 실온에서 1시간 교반하였고, 이때 과량의 TFA가 반응 혼합물로부터 제거되었다. Et_2O 중의 2M HCl 용액을 첨가하였다. 석출된 오렌지색 고형물을 여과 제거하고, Et_2O로 헹구어, 산물 (80 mg, 62%)을 수득하였다.

[1413] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.24 - 2.35 (m, 1 H) 2.41 - 2.49 (m, 1 H) 2.71 (s, 2 H) 2.84 (t, *J*=5.52 Hz, 6 H) 3.28 - 3.40 (m, 1 H) 3.54 - 3.65 (m, 2 H) 3.70 - 3.80 (m, 1 H) 3.94 - 4.06 (m, 1 H) 4.49 (s, 2 H) 6.42 (d, *J*=2.36 Hz, 1 H) 6.51 - 6.63 (m, 1 H) 7.46 (d, *J*=8.67 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 11.00 - 11.10 (m, 1 H).. LC-MS: 370.1 $[M+H]^+$, RT 0.39분.

[1414] 실시예 83

[1415] **4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산 (화합물 83)**

[1416] 공정 1: 4-브로모-2-(2-메틸알릴옥시)벤즈알데하이드

[1417] 4-브로모-2-하이드록시벤즈알데하이드 (10.0 g, 49.8 mmol)이 용해된 DMF (25 mL) 용액에, K_2CO_3 (7.6 g, 54.7 mmol)와 3-브로모-2-메틸프로프-1-엔(5.5 mL, 54.7 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 교반한 다음 H_2O (100 mL)에 부었다. 수상을 Et_2O (3 x 100 mL)로 추출하고, 유기상을 조합하여 $MgSO_4$로 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 표제 화합물을 투명한 오일로서 수득하였으며 (11.8 g, 93%), 이를 추가적인 정제없이 사용하였다

[1418] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.79 (d, *J*=0.55 Hz, 3 H) 4.47 (s, 2 H) 4.95 - 5.09 (m, 2 H) 7.04 - 7.14 (m, 2 H) 7.63 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 10.39 (d, *J*=0.79 Hz, 1 H).

[1419] 공정 2: 1-(4-브로모-2-(2-메틸알릴옥시)페닐)프로프-2-엔-1-올

[1420] 4-브로모-2-(2-메틸알릴옥시)벤즈알데하이드 (1.05 g, 4.1 mmol)이 용해된 0℃로 냉각시킨 THF (10 mL) 용액에 비닐마그네슘 브로마이드 (4.5 mL, 4.5 mmol, 1M/THF)를 첨가하였다. 용액을 0℃에서 30분간 교반하고, 실온으로 승온시킨 다음 다시 30분간 교반하였으며, 이때 TLC를 통해 반응 완료가 확인되었다. 반응물에 NH_4Cl (5 mL) 포화 용액을 첨가하여 퀀칭한 다음 H_2O (50 mL)에 부었다. 수상을 Et_2O (3 x 50 mL)로 추출하고, 유기상을 조합하여 $MgSO_4$ 상에서 건조한 다음, 여과 및 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카 겔에서 정제하여 (3:2 헥산/EA), 표제 화합물을 투명한 오일로서 수득하였다 (84%).

[1421] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.86 (d, *J*=0.47 Hz, 3 H) 4.48 (s, 2 H) 5.05 (tt, *J*=1.61, 0.88 Hz, 1 H) 5.12 (t, *J*=1.18 Hz, 1 H) 5.20 (dt, *J*=10.40, 1.46 Hz, 1 H) 5.34 (dt, *J*=17.20, 1.53 Hz, 1 H) 5.43 - 5.49 (m, 1 H) 6.10 (ddd, *J*=17.18, 10.40, 5.52 Hz, 1 H) 7.03 (d, *J*=1.81 Hz, 1 H) 7.13 (dd, *J*=8.12, 1.81 Hz, 1 H) 7.24 (dd, *J*=8.08, 0.51 Hz, 1 H). LC-MS: 283.4 $[M-H]^-$, RT 1.39분.

[1422] **공정 3: 8-브로모-3-메틸-2,5-디하이드로벤조[b]옥세핀-5-올**

[1423] 1-(4-브로모-2-(2-메틸알릴옥시)페닐)프로프-2-엔-1-올 (5.0 g, 17.7 mmol)이 용해된 CH_2Cl_2 (200 mL) 용액에 2세대 그럽스 촉매 (400 mg, 3 mol%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 실온에서 교반한 다음 농축하였다. 조산물인 반응 혼합물을 실리카 겔에서 정제하여 (1:1 헥산/EA), 표제 화합물을 오프-화이트 고형물로 수득하였다.

[1424] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.58 - 1.63 (m, 3 H) 4.37 - 4.50 (m, 2 H) 5.37 (br. s., 1 H) 5.78 (dq, *J*=4.70, 1.66 Hz, 1 H) 7.20 - 7.23 (m, 1 H) 7.26 - 7.30 (m, 2 H).

[1425] **공정 4: 8-브로모-3-메틸벤조[b]옥세핀-5(2H)-온**

[1426] 8-브로모-3-메틸-2,5-디하이드로벤조[b]옥세핀-5-올 (3.5 g, 13.8 mmol)이 용해된 CH_2Cl_2 (30 mL) 용액에 MnO_2 (6.0 g, 69 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 교반하였으며, 이때 TLC에 따르면 반응이 종료되었다. 그런 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과 및 농축하여, 표제 화합물을 밝은 갈색 고형물로 수득하였다 (2.8 g, 80%).

[1427] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.05 - 2.10 (m, 3 H) 4.64 - 4.69 (m, 2 H) 6.32 - 6.36 (m, 1 H) 7.27 - 7.30 (m, 1 H) 7.33 (dd, *J*=8.51, 1.97 Hz, 1 H) 7.87 (dd, *J*=8.51, 0.24 Hz, 1 H). LC-MS: 253.1 $[M+H]^+$, RT 0.92분.

[1428] **공정 5: 8-브로모-3-메틸-3,4-디하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온**

[1429] 8-브로모-3-메틸벤조[b]옥세핀-5(2H)-온 (2.5 g, 10 mmol)이 용해된 EtOH/THF (5:1) (12 mL) 용액에 PtO_2 (60 mg)를 첨가하였다. 플라스크를 배기시킨 다음 H_2를 재충전하였다. 반응물을 실온에서 3시간 교반하였으며, 이때 TLC에 따르면 반응이 종료되었다. 그런 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과 및 농축하여, 표제 화합물을 밝은 갈색 오일로서 수득하였다 (2.3 g, 91%).

[1430] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 (d, *J*=7.80 Hz, 3 H) 2.53 - 2.58 (m, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 1 H) 3.87 (dd, *J*=12.30, 6.86 Hz, 1 H) 4.29 (dd, *J*=12.30, 5.44 Hz, 1 H) 7.33 (dd, *J*=8.35, 1.81 Hz, 1 H) 7.38 (d, *J*=1.81 Hz, 1 H) 7.54 (d, *J*=8.35 Hz, 1 H). LC-MS: 257.0 $[M+H]^+$, RT 0.88분.

[1431] **공정 6: N-(8-브로모-3-메틸-3,4-디하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민**

[1432] 8-브로모-3-메틸-3,4-디하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온 (2.5 g, 10.0 mmol), 디메톡실벤질아민 (1.6 mL, 11 mmol) 및 Et_3N (4.2 mL, 30 mmol)이 용해된 CH_2Cl_2 (30 mL) 용액에, 1M $TiCl_4$ (6.0 mL, 6.0 mmol) 용액을 0℃에서 30분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 반응물을 포화 $NaHCO_3$로 퀀칭하였다. 산물을 DCM으로 추출하고, 유기상을 조합하여 Na_2SO_4 상에서 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 조산물 *N*-(8-브로모-3-메틸-3,4-디하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민을 수득하였으며, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 즉시 사용하였다. LC-MS: 406.2 $[M+H]^+$, RT 0.65분.

[1433] **공정 7: 메틸 9-브로모-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트**

[1434] *N*-(8-브로모-3-메틸-3,4-디하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민 (3.7 g, 조산물) 및 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (3.4 g, 18 mmol)이 용해된 Ph_2O (10 mL) 용액을 230℃에서 15분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔에서 EtOAc/Hex (0-60% 농도구배)로 정제하여,

산물 메틸 9-브로모-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트 (2.6 g, 43%)를 갈색 폼으로서 수득하였다.

[1435] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.56 (d, *J*=7.72 Hz, 3 H) 3.57 - 3.66 (m, 4 H) 3.68 - 3.72 (m, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 4.14 (d, *J*=10.96 Hz, 1 H) 4.60 (dd, *J*=11.07, 6.66 Hz, 1 H) 4.90 (d, *J*=15.68 Hz, 1 H) 5.13 (br. s., 1 H) 6.35 - 6.46 (m, 2 H) 6.74 (d, *J*=8.43 Hz, 1 H) 7.31 - 7.51 (m, 3 H) 13.51 (br. s, 1 H).LC-MS: 530.2 $[M-H]^-$, RT 0.92분.

[1436] **공정 8-9: 4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산**

[1437] 메틸 9-브로모-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트 (0.3 g, 0.6 mmol), NaOtBu (220 mg, 2.2 mmol), 및 2-(2'-디-*tert*-부틸포스핀)비페닐팔라듐(II) 아세테이트 (12 mg)를 바이얼에 칭량하여 넣고, 아르곤으로 탈기하였다. 톨루엔 (6 mL)과 이후 피롤리딘 (0.1 mL, 1.14 mmol)을 첨가하고, 바이얼을 아르곤 하에 밀봉하여, 90℃에서 2시간 가열하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1M HCl에 부어 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 미정제 잔류물을 DCM에 용해하고, Et_2O로 트리투레이션하였다. 그런 후 고형물을 여과하여, 반순수 고형물을 수득하고, 이를 TFA (1 mL)에 용해하여 실온에서 1시간 교반하였고, 이때 MeOH (3 mL)을 첨가하였으며, 석출물을 여과하여, 4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산(170 mg, 70%)을 노란색 고형물로서 수득하였다.

[1438] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 (d, *J*=7.33 Hz, 2 H) 1.91 - 2.02 (m, 4 H) 3.31 (t, *J*=6.42 Hz, 4 H) 3.51 (s, 1 H) 4.30 (dd, *J*=11.39, 3.51 Hz, 1 H) 4.38 - 4.46 (m, 1 H) 6.22 (d, *J*=2.36 Hz, 1 H) 6.41 (dd, *J*=8.91, 2.36 Hz, 1 H) 7.46 (d, *J*=8.83 Hz, 1 H) 13.89 (br. s., 1 H). LC-MS: 357.3 $[M+H]^+$, RT 1.36분.

[1439] **실시예 84**

[1440] **9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 84)**

[1441] 표제 화합물은, 실시예 83 (공정 8-9)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 메틸 9-브로모-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 83, 공정 7)와 3-디메틸아미노피롤리딘으로부터 제조하였다. 최종 산물을 HCl/Et_2O로 처리한 후 하이드로클로라이드 염으로 수득하였다.

[1442] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 (d, *J*=7.33 Hz, 3 H) 2.24 - 2.35 (m, 1 H) 2.41 - 2.49 (m, 1 H) 2.84 (br. s., 6 H) 3.29 - 3.41 (m, 2 H) 3.51 - 3.64 (m, 3 H) 3.69 - 3.79 (m, 1 H) 3.95 - 4.04 (m, 1 H) 4.28 - 4.35 (m, 1 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 6.34 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 6.46 - 6.53 (m, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.91 Hz, 1 H) 13.87 - 13.94 (m, 1 H). LC-MS: 400.3 $[M+H]^+$, RT 0.76분.

[1443] **실시예 85**

[1444] **9-((cis,cis)-6-(디벤질아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 85)**

[1445] 표제 화합물은, 실시예 83 (공정 8-9)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 메틸 9-브로모-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 83, 공정 7)와 (cis,cis)-*N*,*N*-디벤질-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민으로부터 제조하였다. 최종 산물을 HCl/Et_2O로 처리한 후 하이드로클로라이드 염으로 수득하였다.

[1446] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 (d, *J*=7.41 Hz, 3 H) 1.64 - 1.72 (m, 1 H) 3.13 - 3.20 (m, 2 H) 3.38 (d, *J*=10.09 Hz, 2 H) 3.48 - 3.63 (m, 4 H) 4.30 (s, 1 H) 4.38 - 4.46 (m, 1 H) 6.18 (d, *J*=2.05 Hz,

1 H) 6.33 - 6.39 (m, 1 H) 7.41 - 7.53 (m, 11 H) 13.86 - 13.93 (m, 1 H).LC-MS: 564.4 $[M+H]^+$, RT 0.91분.

[1447] 실시예 86

[1448] **9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 86)**

[1449] 표제 화합물은, 실시예 80에 기술된 수소 첨가 프로토콜에 따라 9-((cis,cis)-6-(디벤질아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산 (실시예 85)으로부터 제조하였다. 최종 산물을 HCl/Et_2O로 처리한 후 하이드로클로라이드 염으로 수득하였다.

[1450] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.96 (d, *J*=7.33 Hz, 3 H) 2.16 (br. s., 2 H) 2.42 - 2.48 (m, 1 H) 3.49 - 3.56 (m, 1 H) 3.62 (d, *J*=9.62 Hz, 2 H) 4.27 - 4.33 (m, 2 H) 4.39 - 4.46 (m, 2 H) 6.27 (d, *J*=2.36 Hz, 1 H) 6.41 - 6.48 (m, 1 H) 7.46 (d, *J*=8.91 Hz, 1 H) 8.38 - 8.44 (m, 2 H) 12.44 - 12.50 (m, 1 H) 13.86 - 13.94 (m, 1 H). LC-MS: 384.3 $[M+H]^+$, RT 0.77분.

[1451] 실시예 87

[1452] **4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (화합물 87)**

[1453] **공정 1: tert-부틸 5-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀-8-일카바메이트**

[1454] 8-브로모-3,4-디하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온 (2.8 g, 11.7 mmol), tert-부틸 카바메이트 (2.05 g, 17.5 mmol), Cs_2CO_3 (5.7 g, 17.5 mmol), $Pd(OAc)_2$ (80 mg, 3 mol%) 및 S-Phos (240 mg, 5 mol%)를 칭량하여 플라스크에 투입하였다. 플라스크를 탈기하고, 아르곤을 다시 충전하였다. 디옥산 (12 mL)을 첨가하여, 플라스크를 밀봉한 다음 100℃에서 24시간 가열하였다. 그런 후, 플라스크를 실온으로 냉각시키고, 조산물 반응 혼합물을 셀라이트 플러그로 여과한 다음, 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카 겔에서 정제하여 (9:1 헥산/EA), 표제 화합물을 밝은 오렌지색 고형물로 수득하였다 (2.0 g, 63%).

[1455] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49 (s, 9 H) 2.05 - 2.12 (m, 2 H) 2.70 - 2.76 (m, 2 H) 4.18 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 7.20 (dd, *J*=8.67, 2.05 Hz, 1 H) 7.28 (d, *J*=2.05 Hz, 1 H) 7.57 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 9.74 (s, 1 H). LC-MS: 278.1 $[M+H]^+$, RT 1.33분.

[1456] **공정 2: tert-부틸 메틸(5-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀-8-일)카바메이트**

[1457] tert-부틸 5-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀-8-일카바메이트 (2.0 g, 7.25 mmol)가 용해된 0℃로 냉각시킨 DMF (10 mL) 용액에 NaH (60%) (320 mg, 8.0 mmol)를 첨가하였다. 가스 발생이 관찰되었으며, 혼합물을 30분간 교반하고, 이때 요오도메탄 (0.5 mL, 8.0 mmol)을 첨가하였다. 추가로 30분간 0℃에서 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 승온되게 두었다. 실온에서 1시간 교반한 후, 반응물을 포화 NH_4Cl (10 mL)로 퀀칭하고, H_2O (100 mL)에 부은 후 Et_2O (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기상을 조합하여 $MgSO_4$ 상에서 건조한 다음, 여과 및 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카 겔에서 정제하여 (3:2 헥산/EA), 표제 화합물을 밝은 갈색 오일로서 수득하였다 (1.82 g, 87%).

[1458] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.44 (s, 9 H) 2.08 - 2.16 (m, 2 H) 2.74 - 2.82 (m, 2 H) 3.22 (s, 3 H) 4.21 (t, *J*=6.54 Hz, 2 H) 7.07 (d, *J*=2.13 Hz, 1 H) 7.13 (dd, *J*=8.59, 2.21 Hz, 1 H) 7.60 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H). LC-MS: 292.3 $[M+H]^+$, RT 0.82.

[1459] **공정 3-4: 7,9-디요오도-8-(메틸아미노)-3,4-디하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온**

[1460] tert-부틸 메틸(5-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀-8-일)카바메이트 (1.82 g, 6.3 mmol)가 용해된 DCM (20 mL) 용액에 TFA (4.0 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반시키고, 이때 LC-MS에 따르면 출발 물질이 완전히 소모되었다. 그런 후, 반응 혼합물을 감압 농축하고, 미정제 잔류물을 DCM (20

mL)에 용해하였다. NIS (2.84 g, 12.6 mmol)를 이후 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반시켰다. 그런 후, 반응 혼합물을 농축하고, 미정제 잔류물을 실리카 겔에서 정제하여 (4:1 헥산/EA), 표제 화합물을 밝은 적색 오일로 수득하였다 (2.45 g, 88%).

[1461] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.25 (quin, *J*=6.76 Hz, 2 H) 2.86 - 2.92 (m, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 4.29 - 4.36 (m, 2 H) 8.24 (s, 1 H).LC-MS: 443.9 $[M+H]^+$, RT 1.49분.

[1462] **공정 5: 9-요오도-8-(메틸아미노)-7-((트리메틸실릴)에티닐)-3,4-디하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온**

[1463] 플라스크에 7,9-디요오도-8-(메틸아미노)-3,4-디하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온 (2.0 g, 4.5 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (64 mg, 2 mol%), 및 CuI (32 mg, 4 mol%)를 투입하였다. 플라스크를 탈기하고, 아르곤을 다시 충전하였다. 그런 후, 플라스크에 CH_3CN (9 mL), 트리에틸아민 (1.3 mL, 9.0 mmol) 및 에티닐트리메틸실란 (0.77 mL, 5.4 mmol)을 투입하였다. 그런 후, 플라스크를 아르곤 하에 밀봉하여, 70℃에서 16시간 동안 가열하였다. 그런 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카 겔에서 정제하여 (9:1 헥산/EA), 표제 화합물을 밝은 노란색 고형물로 수득하였다 (750 mg, 42%).

[1464] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0.03 - 0.02 (m, 9 H) 1.87 (s, 2 H) 2.46 - 2.53 (m, 2 H) 3.09 (d, *J*=5.28 Hz, 3 H) 4.01 (t, *J*=6.66 Hz, 2 H) 5.49 - 5.59 (m, 1 H) 7.35 (s, 1 H). LC-MS: 414.1 $[M+H]^+$, RT 1.68분.

[1465] **공정 6: 10-요오도-9-메틸-3,4-디하이드로-2H-옥세피노[3,2-f]인돌-5(9H)-온**

[1466] 플라스크에 9-요오도-8-(메틸아미노)-7-((트리메틸실릴)에티닐)-3,4-디하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온 (1.5 g, 3.6 mmol)과 CuI (760 mg, 4.0 mmol)를 투입하였다. 플라스크를 탈기하고, 아르곤을 다시 충전하였다. 이후 DMF (10 mL)를 첨가한 다음 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 가열하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H_2O (100 mL)에 부은 후 Et_2O (3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조한 다음, 여과 및 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카 겔에서 정제하여 (4:1 헥산/EA), 표제 화합물을 투명한 오일로서 수득하였다 (0.8 g, 65 %).

[1467] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.92 - 2.00 (m, 2 H) 2.72 - 2.77 (m, 2 H) 4.03 - 4.07 (m, 3 H) 4.08 - 4.14 (m, 2 H) 6.33 (d, *J*=3.23 Hz, 1 H) 6.84 (d, *J*=3.31 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H). LC-MS: 342.1 $[M+H]^+$, RT 0.81분.

[1468] **공정 7: 9-메틸-3,4-디하이드로-2H-옥세피노[3,2-f]인돌-5(9H)-온**

[1469] 10-요오도-9-메틸-3,4-디하이드로-2H-옥세피노[3,2-f]인돌-5(9H)-온 (0.8 g, 2.3 mmol)이 용해된 AcOH (5 mL) 용액에 아연 말 (zinc dust) (1 g, 15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반한 다음 EtOAc로 용출시켜 셀라이트로 여과하였다. 그런 후, 여과물을 H_2O (100 mL)에 부어, Et_2O (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기상을 조합하고 $MgSO_4$로 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 표제 화합물을 밝은 갈색 고형물을 수득하였다 (500 mg, 99%).

[1470] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.14 - 2.20 (m, 2 H) 2.91 - 2.97 (m, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 4.26 (t, *J*=6.78 Hz, 2 H) 6.55 (dd, *J*=3.19, 0.83 Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.06 (d, *J*=3.23 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H). LC-MS: 216.2 $[M+H]^+$, RT 0.71분.

[1471] **공정들 8-9: 메틸 4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1472] 9-메틸-3,4-디하이드로-2H-옥세피노[3,2-f]인돌-5(9H)-온 (800 mg, 3.72 mmol)이 용해된 DCM (10 mL) 용액에 tert-부틸아민 (1.2 mL, 11.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, $TiCl_4$ (2.3 mL, 2.3 mmol)를 점적 첨가하였다. 20분 후 첨가를 완료하였으며, 반응 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후 다시 16시간 동안 교반하였다. 그런 후, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ (10 mL)로 퀀칭하고, H_2O (50 mL)에 부었다. 수상을 DCM (3

x 100 mL)으로 추출하고, 유기상을 조합한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 조산물을 수득하였으며, 이를 추가적인 정제없이 즉시 사용하였다.

[1473] 상기에서 수득한 조산물과 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (1.0 g, 5.6 mmol)가 용해된 Ph_2O (5 mL) 용액을 230℃에서 15분 간 가열하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰으며, 이때 산물이 석출되었다. 고형물을 여과하고, Et_2O (20 mL)로 헹구어, 표제 화합물을 갈색 고형물로 수득하였다 (480 mg, 38%).

[1474] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.56 (t, *J*=6.46 Hz, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 4.38 (t, *J*=6.34 Hz, 2 H) 6.52 (dd, *J*=3.11, 0.75 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.37 - 7.39 (m, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 11.72 (br. s., 1 H) 13.59 (br. s., 1 H). LC-MS: 341.3 $[M+H]^+$, 0.68분.

[1475] **공정 10: 4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산**

[1476] 메틸 4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (0.2 g, 0.6 mmol)가 용해된 EtOAc (3 mL) 현탁물에 LiI (0.24 g, 1.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후 1M HCl (10 mL)에 붓고, DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기상을 조합하고, Na_2SO_4로 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 표제 화합물을 갈색 고형물로 수득하였다 (0.12 g, 61%).

[1477] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.62 (t, *J*=6.38 Hz, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 4.43 (t, *J*=6.38 Hz, 2 H) 6.56 (dd, *J*=3.11, 0.75 Hz, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.43 (d, *J*=3.15 Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 13.86 (br. s, 1 H). LC-MS 327.2 $[M+H]^+$, RT 0.73분.

[1478] **실시예 88**

[1479] **4-하이드록시-9-메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 88)**

[1480] **공정 1: 4-(알릴옥시)-3-브로모벤즈알데하이드**

[1481] 3-브로모-4-하이드록시벤즈알데하이드 (10.0 g, 50 mmol)가 용해된 DMF (50 mL) 용액에 K_2CO_3 (7.6 g, 55 mmol)와 알릴브로마이드 (4.5 mL, 52.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 교반하였고, 이때 TLC에서 출발 물질의 완전한 소모가 확인되었다. 그런 후, 반응 혼합물을 H_2O (100 mL)에 붓고, Et_2O (2 X 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 브린으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 산물을 투명한 오일로서 수득하였다(11.2 g, 93%).

[1482] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 4.62 (s, 2 H) 5.32 (dq, *J*=10.60, 1.62 Hz, 1 H) 5.52 (dq, *J*=17.26, 1.79 Hz, 1 H) 6.10 (ddt, *J*=17.25, 10.61, 4.83, 4.83 Hz, 1 H) 7.01 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H) 7.81 (dd, *J*=8.43, 2.05 Hz, 1 H) 8.04 - 8.15 (m, 1 H) 9.87 (s, 1 H). LC-MS: 243.1 $[M+H]^+$ 1.46분.

[1483] **공정 2: 에틸 3-(4-(알릴옥시)-3-브로모페닐)-2-아지도아크릴레이트**

[1484] 4-(알릴옥시)-3-브로모벤즈알데하이드(11.2 g, 46.5 mmol)와 에틸 2-아지도아세테이트 (19.0 g, 140 mmol)가 용해된 -10℃로 냉각시킨 EtOH (100 mL) 용액에 NaOEt (50 mL, 2.76 M)를 20분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 5℃로 승온시켜, 16시간 교반하였으며, 이때 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켜, H_2O를 첨가하였다. 석출물을 여과한 다음 H_2O로 세척하여, 산물 (10.1 g, 62%)을 베이지색 분말로 수득하였다

[1485] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 - 1.35 (m, 3 H) 1.80 (s, 3 H) 4.31 (q, *J*=7.09 Hz, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 5.32 (dq, *J*=10.60, 1.62 Hz, 1 H) 5.52 (dq, *J*=17.26, 1.79 Hz, 1 H) 6.10 (ddt, *J*=17.25, 10.61, 4.83, 4.83 Hz, 1 H) 7.15 (d, *J*=8.75 Hz, 1 H) 7.78 - 7.90 (m, 1 H) 8.15 - 8.22 (m, 1 H).

[1486] **공정 3: 에틸 6-(알릴옥시)-5-브로모-1H-인돌-2-카르복실레이트**

[1487] 에틸 3-(4-(알릴옥시)-3-브로모페닐)-2-아지도아크릴레이트 (6.5 g, 19 mmol)가 용해된 자일렌 (40 mL) 용액을 140℃에서 1시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시킨 다음 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카 겔에서 정제하여 (EtOAc/Hex 1:1), 표제 화합물 (3.0 g, 47 %)을 밝은 노란색 고형물로 수득하였다.

[1488] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, *J*=7.09 Hz, 3 H) 4.33 (q, *J*=7.15 Hz, 2 H) 4.66 (dt, *J*=4.79, 1.59 Hz, 2 H) 5.32 (dq, *J*=10.60, 1.62 Hz, 1 H) 5.52 (dq, *J*=17.26, 1.79 Hz, 1 H) 6.10 (ddt, *J*=17.25, 10.61, 4.83, 4.83 Hz, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 7.07 (d, *J*=1.02 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 11.88 (s, 1 H). LC-MS: 326.1 $[M+H]^+$, RT 0.90분.

[1489] **공정 4: 에틸 6-(알릴옥시)-5-브로모-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실레이트**

[1490] 에틸 6-(알릴옥시)-5-브로모-1H-인돌-2-카르복실레이트 (5.5 g, 16.9 mmol)이 용해된, 0℃로 냉각시킨 DMF (17 mL) 용액에 NaH (60%) (0.75 g, 18.6 mmol)를 첨가하였다. 가스 발생이 관찰되었으며, 혼합물을 30분간 교반하고, 이때 MeI (1.2 mL, 18.6 mmol)를 첨가한 다음 용액을 실온으로 승온되게 두었다. 실온에서 1시간 교반한 후, 포화 NH_4Cl을 첨가하고, 혼합물을 H_2O에 부은 다음 Et_2O로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 브린으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 산물 (5.24 g, 92%)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[1491] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.31 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 3.86 - 3.91 (m, 3 H) 4.26 (q, *J*=7.17 Hz, 2 H) 4.55 (dt, *J*=4.95, 1.59 Hz, 2 H) 5.25 (dq, *J*=10.63, 1.47 Hz, 1 H) 5.46 (dq, *J*=17.26, 1.66 Hz, 1 H) 5.97 - 6.08 (m, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.05 (d, *J*=0.79 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H). LC-MS: 340.1 $[M+H]^+$, RT 1.00분.

[1492] **공정 5: (6-(알릴옥시)-5-브로모-1-메틸-1H-인돌-2-일)메탄올**

[1493] -78℃로 냉각시킨, 에틸 6-(알릴옥시)-5-브로모-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실레이트 (5.24 g, 15.4 mmol)이 용해된 CH_2Cl_2 (40 mL) 용액에, DIBAL-H (32.4 mL, 1M)를 첨가하였다. -78℃에서 30분간 교반한 후, TLC에서 출발 물질의 완전한 소모가 확인되었다. 그런 후, 반응물을 0℃로 승온시키고, 로셸염의 포화 용액 (30 mL)과 이후 CH_2Cl_2 (100 mL)를 첨가하였다. 용액을 실온으로 승온시킨 후 1시간 교반하였다. 그런 후, 유기층을 분리하고, 브린으로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 산물 (4.0 g, 87%)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[1494] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 3.66 (s, 3 H) 4.60 (dt, *J*=5.04, 1.62 Hz, 2 H) 4.73 (s, 2 H) 5.27 (dd, *J*=10.56, 1.50 Hz, 1 H) 5.49 (dd, *J*=17.22, 1.62 Hz, 1 H) 6.04 - 6.14 (m, 1 H) 6.20 (d, *J*=0.63 Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H). LC-MS: 298.0 $[M+H]^+$, RT 0.94분.

[1495] **공정 6: 6-(알릴옥시)-5-브로모-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-1H-인돌**

[1496] (6-(알릴옥시)-5-브로모-1-메틸-1H-인돌-2-일)메탄올 (4.8 g, 16 mmol)의 용액에 이미다졸 (1.2 g, 17 mmol)과 TBSCl (2.6 g, 17 mmol)을 첨가하였다. 3시간 교반한 후, 용액을 H_2O, 브린으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조한 다음, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔에서 정제하여 (4:1 헥산/EA), 산물 (5.58 g, 85%)을 백색 고형물로서 수득하였다. LC-MS: 410.2 $[M+H]^+$, RT 1.14분.

[1497] **공정 7: 6-(알릴옥시)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-1H-인돌-5-카르브알데하이드**

[1498] -78℃로 냉각시킨, 6-(알릴옥시)-5-브로모-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-1H-인돌 (0.2 g, 0.5 mmol)이 용해된 THF (5 mL) 용액에 nBuLi (300 ㎕, 2.5M 용액)를 첨가하였다. -78℃에서 30분간 교반한 후, DMF (100 ㎕)를 첨가하고, 용액을 실온으로 승온시켰다. 실온에서 30분간 교반한 후, 반응물을 포화 NH_4Cl (2 mL)로 퀀칭하고 H_2O에 부었다. 수층을 Et_2O (2 x 20 mL)로 추출하고, 조합한 유기상을 브린으로 세척한 다음, $MgSO_4$,상에 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 산물 (165 mg, 92%)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[1499] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm -0.03 - 0.02 (m, 6 H) 0.80 - 0.85 (m, 9 H) 3.67 (s, 3 H) 4.63 (dt,

J=5.10, 1.55 Hz, 2 H) 4.71 (d, *J*=0.32 Hz, 2 H) 5.28 (dd, *J*=10.56, 1.42 Hz, 1 H) 5.40 - 5.47 (m, 1 H) 6.00 - 6.15 (m, 1 H) 6.33 (d, *J*=0.55 Hz, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 10.45 (s, 1 H). LC-MS: 360.2 $[M+H]^+$, RT 1.16분.

[1500] **공정 8: 1-(6-(알릴옥시)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-1H-인돌-5-일)프로프-2-엔-1-올**

[1501] 0℃로 냉각시킨, 6-(알릴옥시)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-1H-인돌-5-카르브알데하이드 (5.2 g, 14.6 mmol)이 용해된 THF (60 mL) 용액에 비닐마그네슘 브로마이드 (16.0 mL, 1M)를 첨가하였다. 0℃에서 30분간 교반한 후, 용액을 실온으로 승온시켜 다시 30분간 교반하였으며, 이때 포화 NH_4Cl (10 mL)을 첨가하였다. 조산물 반응 혼합물을 H_2O에 부어 Et_2O (2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 브린으로 세척한 다음, $MgSO_4$로 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 산물 (5.5 g, 98%)을 노란색 오일로 수득하였고, 이를 추가적인 정제 없이 이후 단계에 즉시 사용하였다.

[1502] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0.02 - 0.03 (m, 6 H) 0.80 - 0.86 (m, 9 H) 3.63 - 3.68 (m, 3 H) 4.59 (dt, *J*=4.93, 1.60 Hz, 2 H) 4.76 (s, 2 H) 4.88 - 4.94 (m, 1 H) 5.12 (d, *J*=4.81 Hz, 1 H) 5.13 - 5.19 (m, 1 H) 5.22 - 5.27 (m, 1 H) 5.40 - 5.48 (m, 1 H) 5.91 - 6.01 (m, 1 H) 6.04 - 6.14 (m, 1 H) 6.26 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H).

[1503] **공정 9: 8-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-9-메틸-5,9-디하이드로-2H-옥세피노[3,2-f]인돌-5-올**

[1504] 1-(6-(알릴옥시)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-1H-인돌-5-일)프로프-2-엔-1-올 (5.5 g, 14.3 mmol)이 용해된 톨루엔 (200 mL) 용액에 2세대 그럽스 촉매 (350 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 가열하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축한 다음, 잔류물을 실리카 겔에서 정제하여 (4:1 헥산/EA), 산물을 밝은 녹색 고형물로 수득하였다 (2.7 g, 51%).

[1505] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0.03 - 0.03 (m, 6 H) 0.79 - 0.86 (m, 9 H) 3.64 (s, 3 H) 4.17 - 4.28 (m, 1 H) 4.65 - 4.74 (m, 1 H) 4.76 (s, 2 H) 5.23 - 5.34 (m, 1 H) 5.47 (d, *J*=5.60 Hz, 1 H) 5.69 - 5.80 (m, 2 H) 6.30 (d, *J*=0.55 Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.41 (d, *J*=0.63 Hz, 1 H). LC-MS: 342.3 $[M-H_2O]^+$, RT 1.00분.

[1506] **공정 10: 8-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-9-메틸-2H-옥세피노[3,2-f]인돌-5(9H)-온**

[1507] 8-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-9-메틸-5,9-디하이드로-2H-옥세피노[3,2-f]인돌-5-올 (2.7 g, 7.5 mmol)이 용해된 CH_2Cl_2 (40 mL) 용액에 2시간에 걸쳐 3가지 배치 (batch)로 MnO_2 (1.5 g, 1.0 g, 및 1.0 g)를 첨가하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 농축하여, 산물을 오렌지색 고형물로 수득하였다 (2.0 g, 75%).

[1508] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0.02 - 0.02 (m, 6 H) 0.79 - 0.84 (m, 9 H) 3.66 (s, 3 H) 4.70 (dd, *J*=4.26, 1.66 Hz, 2 H) 4.76 (s, 2 H) 6.21 (d, *J*=11.82 Hz, 1 H) 6.45 (d, *J*=0.63 Hz, 1 H) 6.84 (d, *J*=11.82 Hz, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.89 (s, 1 H). LC-MS: 358.8 $[M+H]^+$, RT 1.02분.

[1509] **공정 11: 8-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-9-메틸-3,4-디하이드로-2H-옥세피노[3,2-f]인돌-5(9H)-온**

[1510] 8-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-9-메틸-2H-옥세피노[3,2-f]인돌-5(9H)-온 (2.0 g, 5.6 mmol)이 용해된 EtOH (30 mL) 용액에 PtO_2 (20 mg)를 첨가하였다. 플라스크를 진공 하에 배기한 다음 H_2를 재충전하였다. 실온에서 3시간 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 농축하여, 표제 화합물 (1.9 g, 94%)을 황갈색 고형물로 수득하였다

[1511] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.00 (s, 6 H) 0.81 (s, 9 H) 1.92 - 2.01 (m, 2 H) 2.65 - 2.72 (m, 2 H) 3.65 (s, 3 H) 4.11 (t, *J*=6.70 Hz, 2 H) 4.76 (s, 2 H) 6.43 (d, *J*=0.63 Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H). LC-MS: 360.8 $[M+H]^+$, RT 1.03분.

[1512] **공정 12:**

N-(8-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-9-메틸-3,4-디하이드로-2H-옥세피노[3,2-f]인돌-5(9H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민

[1513] 8-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-9-메틸-3,4-디하이드로-2H-옥세피노[3,2-f]인돌-5(9H)-온 (2.7 g, 7.5 mmol), 디메톡실벤질아민 (1.25 mL, 8.3 mmol), 및 Et_3N (3.1 mL, 22.5 mmol)이 용해된 CH_2Cl_2 (40 mL) 용액에 1M $TiCl_4$ (4.5 mL, 4.5 mmol)용액을 0℃에서 30분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 교반한 다음 반응물을 포화 $NaHCO_3$로 퀀칭하였다. 산물을 DCM으로 추출하고, 유기상을 조합한 후 Na_2SO_4 상에 건조 및 농축하여, 추가적인 정제없이 즉시 사용되는 산물을 수득하였다. LC-MS: 509.3 $[M+H]^+$, RT 1.27분.

[1514] **공정 13: 메틸 10-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1515] *N*-(8-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-9-메틸-3,4-디하이드로-2H-옥세피노[3,2-f]인돌-5(9H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민 (3.81 g, 조산물)과 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (2.9 g, 15.0 mmol)가 용해된 Ph_2O (15 mL) 용액을 230℃에서 15분 간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔에서 EtOAc/Hex (0-60% 농도구배)를 이용하여 정제하여, 산물 (2.0 g, 43%)을 노란색 폼으로서 수득하였다.

[1516] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.00 (d, *J*=0.95 Hz, 6 H) 0.77 - 0.83 (m, 9 H) 1.87 - 1.96 (m, 2 H) 2.88 - 2.96 (m, 1 H) 3.48 (s, 3 H) 3.64 (d, *J*=1.89 Hz, 6 H) 3.77 (s, 3 H) 4.21 (br. s., 2 H) 4.74 (s, 2 H) 4.98 - 5.07 (m, 1 H) 6.24 (s, 1 H) 6.37 (s, 2 H) 6.61 - 6.68 (m, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.31 - 7.40 (m, 1 H) 13.28 - 13.36 (m, 1 H). LC-MS: 633.2 $[M-H]^-$, RT 1.80분.

[1517] **공정 14: 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1518] 메틸 10-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (2.0 g, 3.15 mmol)가 용해된 THF (40 mL) 용액에 TBAF (6.6 mL, THF 중의 1M 용액)를 첨가하였다. 실온에서 1.5시간 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하 농축하고, 미정제 잔류물을 실리카 겔에서 정제하여 (50-100% 헥산/EA), 산물 (1.3 g, 80%)을 노란색 고형물로서 수득하였다.

[1519] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.96 - 2.07 (m, 1 H) 3.03 (dd, *J*=14.50, 3.86 Hz, 1 H) 3.60 (s, 3 H) 3.75 (d, *J*=1.89 Hz, 6 H) 3.87 (s, 3 H) 4.26 - 4.37 (m, 2 H) 4.63 (d, *J*=3.39 Hz, 2 H) 5.13 (br. s., 1 H) 5.27 (br. s., 1 H) 6.30 (s, 1 H) 6.41 - 6.52 (m, 2 H) 6.75 (d, *J*=8.35 Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.45 (br. s., 1 H). LC-MS: 521.5 $[M+H]^+$, RT 0.75분.

[1520] **공정 15: 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산**

[1521] 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (1.3 g, 2.5 mmol)가 용해된 EtOAc (25 mL) 현탁물에 LiI (1.0 g, 7.5 mmol)를 첨가하였다. 수득되는 용액을 60℃에서 3시간 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 1M HCl에 부은 후 CH_2Cl_2 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 산물 (1.25 g, 98%)을 오프-화이트 고형물로 수득하였다.

[1522] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.05 - 2.15 (m, 1 H) 3.06 (dd, *J*=14.50, 3.86 Hz, 1 H) 3.05 - 3.05 (m, 1 H) 3.56 - 3.62 (m, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 4.31 - 4.42 (m, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 5.22 - 5.37 (m, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 6.44 (dd, *J*=8.43, 2.29 Hz, 1 H) 6.49 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) 6.79 (d, *J*=8.43 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.58 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H) 16.00 - 16.08 (m, 1 H). LC-MS: 505.1 $[M-H]^-$, RT 1.27분.

[1523] **공정 16: 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산**

[1524] 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산(1.25 g, 2.5 mmol)이 용해된 CH_2Cl_2 (25 mL) 용액에 MnO_2를 2시간에 걸쳐 3가지 배치 (1.5 g, 1.0 g, 및 1.0 g)로 첨가하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 농축하여, 산물을 갈색 폼으로서 수득하였고 (0.81 g, 64%), 이를 추가적인 정제없이 이후 단계에 사용하였다.

[1525] **공정들 17-18: 4-하이드록시-9-메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드**

[1526] 알데하이드 조산물 (0.2 g, 0.4 mmol)이 용해된 DCE (4 mL) 용액에 $MeNH_2$ (500 ㎕, 2M/THF)를 첨가한 다음 AcOH (50 ㎕)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 실온에서 교반한 다음 $NaBH(OAc)_3$ (0.18 g, 0.83 mmol)를 첨가하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하 농축하고, H_2O를 첨가하였다. 수득되는 석출물을 여과를 통해 수집하여, 분취용 HPLC로 정제하였다(40-90% MeCN / H_2O).

[1527] 상기에서 수득한 산물에 TIPS-H (1 mL)와 TFA (1 mL)를 첨가하고, 수득되는 2상 용액을 60℃에서 1시간 가열하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하 농축하였다. 미정제 잔류물에 HCl (2.0 mL, 2M/Et_2O)을 첨가하고, 수득되는 백색 석출물을 여과한 다음, Et_2O로 세척하고 N_2 기류 하에 건조시켜, 최종 산물 (75 mg, 50%의 3단계 총 수율)을 HCl 염으로 수득하였다.

[1528] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.63 (t, *J*=5.20 Hz, 5 H) 3.83 (s, 3 H) 4.35 - 4.51 (m, 4 H) 6.83 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 9.33 (d, *J*=4.10 Hz, 2 H) 13.04 (br. s., 1 H) 13.87 (s, 1 H). LC-MS: 370.1 $[M+H]^+$, RT 0.48분.

[1529] **실시예 89**

[1530] **10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 89)**

[1531] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 17-18)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 88, 공정 16)으로부터 제조하였다.

[1532] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (t, *J*=7.17 Hz, 3 H) 2.63 (t, *J*=6.03 Hz, 2 H) 3.06 (d, *J*=5.44 Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.35 - 4.50 (m, 4 H) 6.84 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 9.33 (br. s., 2 H) 13.05 (br. s., 1 H) 13.87 (s, 1 H). LC-MS: 382.2 $[M-H]^-$, RT 0.50분.

[1533] **실시예 90**

[1534] **4-하이드록시-10-((이소프로필아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 90)**

[1535] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 17-18)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 88, 공정 16)으로부터 제조하였다.

[1536] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.54 Hz, 6 H) 2.63 (s, 2 H) 3.42 - 3.51 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.38 - 4.49 (m, 4 H) 6.83 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 9.12 - 9.23 (m, 2 H) 13.01 - 13.08 (s, 1 H) 13.83 - 13.90 (s, 1 H). LC-MS: 396.5 $[M-H]^-$, RT 0.49분.

[1537] **실시예 91**

[1538] **10-(아제티딘-1-일메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,**

2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 91)

[1539] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 17-18)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 88, 공정 16)으로부터 제조하였다.

[1540] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.28 - 2.47 (m, 2 H) 2.63 (t, *J*=6.27 Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.05 (d, *J*=3.86 Hz, 2 H) 4.09 - 4.19 (m, 2 H) 4.45 (t, *J*=6.27 Hz, 2 H) 4.65 (d, *J*=5.36 Hz, 2 H) 6.87 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 11.13 - 11.24 (s, 1 H) 13.02 (br. s., 1 H) 13.87 (br. s., 1 H). LC-MS: 394.2 $[M-H]^-$, RT 0.50분.

[1541] **실시예 92**

[1542] **10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-5,9-디메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 92)**

[1543] **공정 1: 3-브로모-4-(2-메틸알릴옥시)벤즈알데하이드**

[1544] 3-브로모-4-하이드록시벤즈알데하이드 (25.0 g, 124.4 mmol)가 용해된 DMF (100 mL) 용액에 K_2CO_3 (19.0 g, 137 mmol)와 3-브로모-2-메틸프로프-1-엔(12.6 mL, 126 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 교반하였고, 이때 TLC에서 출발 물질의 완전한 소모가 확인되었다. 그런 후, 반응 혼합물을 H_2O (300 mL)에 부어, Et_2O (3 X 300 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 브린으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 표제 화합물 (32.8 g, 99%)을 투명한 오일로 수득하였다.

[1545] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.88 - 1.93 (m, 3 H) 4.62 (s, 2 H) 5.09 (dt, *J*=2.70, 1.21 Hz, 1 H) 5.20 (dd, *J*=1.42, 0.87 Hz, 1 H) 7.01 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H) 7.81 (dd, *J*=8.43, 2.05 Hz, 1 H) 8.12 (d, *J*=2.05 Hz, 1 H) 9.87 (s, 1 H)

[1546] **공정 2: 에틸 2-아지도-3-(3-브로모-4-(2-메틸알릴옥시)페닐)아크릴레이트**

[1547] -10℃로 냉각시킨, 3-브로모-4-(2-메틸알릴옥시)벤즈알데하이드 (32.0 g, 124.4 mmol)와 에틸 2-아지도아세테이트 (38.0 g, 295 mmol)가 용해된 EtOH (200 mL) 용액에, NaOEt (100 mL, 2.76 M)를 20분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 5 ℃로 승온시켜 16시간 교반하였으며, 이때 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음 H_2O를 첨가하였다. 석출물을 여과한 다음 H_2O로 세척하여, 표제 화합물 (38.0 g, 86%)을 베이지색 분말로 수득하였다

[1548] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.42 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 1.88 (d, *J*=0.55 Hz, 3 H) 4.38 (q, *J*=7.12 Hz, 2 H) 4.56 (s, 2 H) 5.06 (dt, *J*=2.74, 1.19 Hz, 1 H) 5.19 (dd, *J*=1.50, 0.87 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.89 (d, *J*=8.67 Hz, 1 H) 7.70 - 7.76 (m, 1 H) 8.12 (dd, *J*=2.17, 0.35 Hz, 1 H).

[1549] **공정 3: 에틸 5-브로모-6-(2-메틸알릴옥시)-1H-인돌-2-카르복실레이트**

[1550] 에틸 2-아지도-3-(3-브로모-4-(2-메틸알릴옥시)페닐)아크릴레이트 (10.5 g, 30 mmol)가 용해된 톨루엔 (30 mL) 용액을 100℃에서 1시간 가열하였다. 그런 후 용액을 실온으로 냉각시켜, 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카 겔에서 정제하여 (EtOAc/Hex 1:1), 표제 화합물 (4.8 g, 47 %)을 밝은 노란색 고형물로 수득하였다.

[1551] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.44 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 1.90 (s, 3 H) 4.43 (q, *J*=7.12 Hz, 2 H) 4.53 (s, 2 H) 5.06 (s, 1 H) 5.23 (s, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 7.12 (d, *J*=1.34 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 9.13 (br. s., 1 H). LC-MS: 338.5 $[M-H]^-$, RT 0.97분.

[1552] **공정 4: 에틸 5-브로모-1-메틸-6-(2-메틸알릴옥시)-1H-인돌-2-카르복실레이트**

[1553] 0℃로 냉각시킨, 에틸 5-브로모-6-(2-메틸알릴옥시)-1H-인돌-2-카르복실레이트 (6.6 g, 19.5 mmol)가 용해된 DMF (20 mL) 용액에, NaH (60%) (0.9 g, 21.5 mmol)를 첨가하였다. 가스 발생이 관찰되었으며, 혼합물을 30분간 교반하였고, 이때 MeI (1.4 mL, 21.5 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온으로 승온되게 두었다. 실온에서 1시간

교반한 후, 포화 NH_4Cl을 첨가하고, 혼합물을 H_2O에 부어 Et_2O로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 브린으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 표제 화합물 (6.2 g, 90%)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[1554] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.33 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 1.83 (d, *J*=0.47 Hz, 3 H) 3.92 - 3.96 (m, 3 H) 4.28 (q, *J*=7.09 Hz, 2 H) 4.49 (s, 2 H) 4.96 - 5.02 (m, 1 H) 5.17 (dd, *J*=1.42, 0.87 Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 7.10 (d, *J*=0.71 Hz, 1 H) 7.75 (s, 1 H).

[1555] **공정 5: (5-브로모-1-메틸-6-(2-메틸알릴옥시)-1H-인돌-2-일)메탄올**

[1556] -78 ℃로 냉각한, 에틸 5-브로모-1-메틸-6-(2-메틸알릴옥시)-1H-인돌-2-카르복실레이트 (6.2 g, 17.5 mmol)가 용해된 CH_2Cl_2 (60 mL) 용액에, DIBAL-H (38.5 mL, 1M)를 첨가하였다. -78℃에서 30분간 교반한 후, TLC에서 출발 물질의 완전한 소모가 확인되었다. 그런 후, 반응물을 0℃로 승온시키고, 로셸염의 포화 용액 (30 mL)과 이후 CH_2Cl_2 (100 mL)를 첨가하였다. 용액을 실온으로 승온시킨 후 1시간 교반하였다. 그런 후, 유기층을 분리하고, 브린으로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 표제 화합물 (5.5 g, 98%)을 밝은 갈색 고형물로 수득하였다.

[1557] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.82 (br. s., 3 H) 3.65 (br. s, 3 H) 4.45 (br. s., 2 H) 4.66 (br. s., 2 H) 4.96 (br. s., 1 H) 5.16 (br. s., 1 H) 6.23 (br. s., 1 H) 6.67 (br. s., 1 H) 7.64 (br. s., 1 H). LC-MS: 311.9 $[M+H]^+$, RT 0.82분.

[1558] **공정 6: 5-브로모-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-(2-메틸알릴옥시)-1H-인돌**

[1559] (5-브로모-1-메틸-6-(2-메틸알릴옥시)-1H-인돌-2-일)메탄올 (5.5 g, 17.7 mmol) 용액에 이미다졸 (1.3 g, 19.5 mmol)과 TBSCl (2.9 g, 19.5 mmol)을 첨가하였다. 3시간 교반한 후, 용액을 H_2O, 브린로 세척하고, Na_2SO_4 상에 건조 및 여과한 다음, 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카 겔에서 정제하여 (4:1 헥산/EA), 표제 화합물 (6.8 g, 90%)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[1560] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.00 (s, 6 H) 0.85 (s, 9 H) 1.86 (d, *J*=0.55 Hz, 3 H) 3.66 (s, 3 H) 4.49 (s, 2 H) 4.73 (s, 2 H) 4.99 (d, *J*=1.58 Hz, 1 H) 5.19 (dd, *J*=1.58, 0.87 Hz, 1 H) 6.19 (d, *J*=0.55 Hz, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H). LC-MS: 426.1 $[M+H]^+$, RT 1.88분.

[1561] **공정 7: 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-(2-메틸알릴옥시)-1H-인돌-5-카르브알데하이드**

[1562] -78℃로 냉각시킨, 5-브로모-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-(2-메틸알릴옥시)-1H-인돌 (6.8 g, 16 mmol)이 용해된 THF (60 mL)용액에 nBuLi (7.1 mL, 2.5M 용액)를 첨가하였다. -78℃에서 30분간 교반한 후, DMF (2.5 mL)를 첨가하여, 용액을 실온으로 승온시켰다. 실온에서 30분간 교반한 후, 반응물을 포화 NH_4Cl (10 mL)로 퀀칭하고, H_2O (100 mL)에 부었다. 수층을 Et_2O (2 x 100 mL)로 추출하고, 조합한 유기상을 브린으로 세척한 다음, $MgSO_4$ 상에 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 표제 화합물 (5.6 g, 93%)을 밝은 노란색 고형물로서 수득하였다.

[1563] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.00 (s, 6 H) 0.81 (s, 9 H) 1.79 (d, *J*=0.39 Hz, 3 H) 3.67 (s, 3 H) 4.60 (s, 2 H) 4.75 (s, 2 H) 4.96 (d, *J*=0.39 Hz, 1 H) 5.13 (dd, *J*=1.93, 0.91 Hz, 1 H) 6.42 (d, *J*=0.47 Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 10.33 (s, 1 H). LC-MS: 374.2 $[M+H]^+$, RT 1.76분.

[1564] **공정 8: 1-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-(2-메틸알릴옥시)-1H-인돌-5-일)프로프-2-엔-1-올**

[1565] 0℃로 냉각시킨, 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-(2-메틸알릴옥시)-1H-인돌-5-카르브알데하이드 (5.6 g, 15.0 mmol)가 용해된 THF (50 mL) 용액에 비닐마그네슘 브로마이드 (16.5 mL, 1M)를 첨가하였다. 0℃에서 30분간 교반한 후, 용액을 실온으로 승온시켜, 다시 30분간 교반하였고, 이때 포화 NH_4Cl (10 mL)을 첨가하였다. 조산물 반응 혼합물을 H_2O에 부어 Et_2O (2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 브린으로 세척한

다음, $MgSO_4$로 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 산물 (5.47 g, 91%)을 노란색 오일로 수득하였고, 이를 추가적인 정제없이 이후 단계에 즉시 사용하였다.

[1566] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0.04 - 0.02 (m, 6 H) 0.80 - 0.86 (m, 9 H) 1.80 (s, 3 H) 3.65 (s, 3 H) 4.48 (s, 2 H) 4.75 (s, 2 H) 4.87 - 4.98 (m, 2 H) 5.09 - 5.19 (m, 2 H) 5.41 - 5.48 (m, 1 H) 5.90 - 6.02 (m, 1 H) 6.25 (s, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H). LC-MS: 384.2 $[M-H_2O]^+$, RT 1.74분.

[1567] 공정 9: 1-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-(2-메틸알릴옥시)-1H-인돌-5-일)프로프-2-엔-1-온

[1568] 1-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-(2-메틸알릴옥시)-1H-인돌-5-일)프로프-2-엔-1-올 (5.47 g, 13.7 mmol)이 용해된 CH_2Cl_2 (40 mL) 용액에 MnO_2를 2시간에 걸쳐 3가지 배치 (1.5 g, 1.0 g, 및 1.0 g)로 첨가하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과 및 농축하여, 표제 화합물을 밝은 갈색 오일로서 수득하였고 (5.1 g, 92%), 이를 이후 단계에 바로 사용하였다.

[1569] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0.01 - 0.00 (m, 6 H) 0.81 - 0.82 (m, 9 H) 1.76 (s, 3 H) 3.68 (s, 3 H) 4.55 (s, 2 H) 4.76 (s, 2 H) 4.93 (s, 1 H) 5.07 - 5.10 (m, 1 H) 6.09 (dd, *J*=17.22, 1.93 Hz, 1 H) 6.38 (s, 1 H) 7.02 - 7.12 (m, 3 H) 7.87 (s, 1 H).

[1570] 공정 10: 8-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3,9-디메틸-2H-옥세피노[3,2-f]인돌-5(9H)-온

[1571] 1-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-메틸-6-(2-메틸알릴옥시)-1H-인돌-5-일)프로프-2-엔-1-온 (3.0 g, 7.5 mmol)이 용해된 톨루엔 (40 mL) 용액에 2세대 그럽스 촉매 (120 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 가열하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축한 다음, 미정제 잔류물을 실리카 겔에서 정제하여 (4:1 헥산/EA), 표제 화합물을 백색 고형물로 수득하였다 (2.0 g, 72%).

[1572] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm -0.01 - 0.02 (m, 6 H) 0.80 - 0.84 (m, 9 H) 1.84 (d, *J*=0.47 Hz, 3 H) 3.68 (s, 3 H) 4.53 (s, 2 H) 4.99 (dd, *J*=1.69, 0.75 Hz, 1 H) 5.13 (dd, *J*=1.50, 0.95 Hz, 1 H) 6.33 (d, *J*=0.55 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 10.44 - 10.51 (m, 1 H)

[1573] 공정 11: 8-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3,9-디메틸-3,4-디하이드로-2H-옥세피노[3,2-f]인돌-5(9H)-온

[1574] 8-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3,9-디메틸-2H-옥세피노[3,2-f]인돌-5(9H)-온 (2.0 g, 5.4 mmol)이 용해된 EtOH (20 mL) 용액에 PtO_2 (50 mg)를 첨가하였다. 플라스크를 진공 하에 배기한 다음 H_2를 재충전하였다. 실온에서 3시간 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과 및 농축하여, 표제 화합물 (1.95 g, 96%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1575] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm -0.02 - 0.01 (m, 6 H) 0.82 - 0.84 (m, 9 H) 1.06 (d, *J*=7.70 Hz, 3 H) 2.41 - 2.52 (m, 1 H) 2.69 (s, 1 H) 2.88 - 2.96 (m, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.81 (d, *J*=7.49 Hz, 1 H) 4.23 (dd, *J*=11.90, 6.23 Hz, 1 H) 4.73 (s, 2 H) 6.34 (s, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H).

[1576] 공정들 12-18 _10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-5,9-디메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산

[1577] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 12-18)에 기술된 6단계 공정에 따라, 8-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3,9-디메틸-3,4-디하이드로-2H-옥세피노[3,2-f]인돌-5(9H)-온으로부터 제조하였다.

[1578] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.82 - 0.90 (m, 3 H) 1.23 - 1.29 (m, 3 H) 3.51 - 3.58 (m, 2 H) 3.78 - 3.84 (m, 3 H) 4.11 - 4.16 (m, 2 H) 4.19 - 4.26 (m, 1 H) 4.39 - 4.47 (m, 2 H) 6.77 - 6.81 (s, 1 H) 7.40 - 7.46 (s, 1 H) 7.66 - 7.76 (s, 1 H). LC-MS: 396.1 $[M-H]^-$, RT 0.51분.

[1579] 실시예 93

[1580] 4-하이드록시-7-메틸-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산(화합물 93)

[1581] **공정 1: 8-클로로-1-메틸-3,4-디하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5(2H)-온**

[1582] 8-클로로-3,4-디하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5(2H)-온 (2.62 g, 13.4 mmol)이 용해된 DMF (30 mL) 용액에, 아르곤 하에, NaH (776 mg, 40.3 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 현탁물을 10분 간 교반한 다음 MeI (1.7 mL, 26.8 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, LCMS로 확인된 바와 같이 반응이 완료되었으며, 반응 혼합물을 H_2O (300 mL)에 부어 EtOAc (300 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조한 다음, 여과 및 농축하였다. 산물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 중의 EtOAc 0 - 35%의 농도구배), 원하는 산물 (1.17 g, 42%)을 밝은 노란색 고형물로서 수득하였다.

[1583] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.24 (quin, *J*=6.9 Hz, 2 H) 2.76 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 3.21 - 3.28 (m, 2 H) 6.76 - 6.80 (m, 1 H) 6.85 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H) 7.68 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H). LC-MS 208.2 $[M-H]^-$, 210.2 $[M+H]^+$, RT 1.25분.

[1584] **공정 2: *N*-(8-클로로-1-메틸-3,4-디하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5(2H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민**

[1585] 8-클로로-1-메틸-3,4-디하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5(2H)-온 (0.50 g, 2.40 mmol)이 용해된 CH_2Cl_2 (8 mL) 용액에 2,4-디메톡시벤질아민 (0.44 g, 2.63 mmol)과 NEt_3 (1.0 mL, 7.20 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, $TiCl_4$ (1.0M CH_2Cl_2, 1.56 mL, 1.56 mmol) 용액을 30분에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (20 mL)로 희석한 다음 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 10 mL)로 퀀칭하였다. 왕성하게 교반한 후, 유기상을 PTFE 상 분리기를 이용하여 분리시킨 다음, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하였다. 용매를 제거하고, 원하는 산물 (0.7 g, ~90 %)을 노란색 고형물로 수득하였으며, 이를 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS 359.2 $[M+H]^+$, RT 0.97분.

[1586] **공정 3: 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-7-메틸-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실레이트**

[1587] 조산물 *N*-(8-클로로-1-메틸-3,4-디하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5(2H)-일리덴)-1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민 (690 mg, 1.95 mmol)과 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (631 mg, 3.32 mmol)를 Ph_2O (4.0 mL) 중에 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 210℃에서 예열한 가열 블록에 놓고, 아르곤 분위기 하에 10분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 카트리지에서 직접 여과하였다. 산물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (100% 헥산 -> 헥산 중의 EtOAc 0 - 85% 농도구배), 원하는 산물 (289 mg, 31%, 2단계)을 오프-화이트 폼으로 수득하였고, 이를 직접 다음 단계에 사용하였다. LC-MS 483.9 $[M-H]^-$, 485.8 $[M+H]^+$, RT 1.53분.

[1588] **공정 4: 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-7-메틸-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산**

[1589] 바이얼에 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-7-메틸-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실레이트 (140 mg, 0.29 mmol), NaOt-Bu (110 mg, 1.15 mmol) 및 2-(2'-디-tert-부틸포스핀)비페닐 팔라듐(II) 아세테이트 (4 mg, 8.7 μmol)를 투입하였다. 바이얼을 아르곤으로 퍼징한 다음, 톨루엔 (3.0 mL)과 피롤리딘 (50 ㎕, 0.57 mmol)을 각각 시린지를 통해 첨가하였다. 제조되는 용액을 90℃에서 40분간 교반하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, CH_2Cl_2 (10 mL)로 희석한 다음, HCl (15.0 mL, 1.0 M 수용액)로 세척하였다. 그런 후, 유기층을 실리카 겔 상에서 농축하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc 0 - 40% 농도구배 / 헥산), 34 mg (23%)의 원하는 산물을 수득하였고, 이를 다음 단계에 바로 사용하였다. LC-MS 506.9 $[M+H]^+$, RT 1.67분.

[1590] **공정 5: 4-하이드록시-7-메틸-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산**

[1591] 바이얼에 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-7-메틸-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산(34 mg, 6.7 μmol), 트리플루오르아세트산 (0.5 mL) 및 CH_2Cl_2 (0.5

mL)를 첨가하였다. 제조되는 용액을 실온에서 90분 간 교반하였다. 용액을 감압하 농축하고, 23 mg (95%)의 산물을 Et_2O (10 mL)로부터 트리투레이션한 후 여과하여 수집하였다.

[1592] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.96 - 2.14 (m, 4 H) 2.66 - 2.79 (m, 2 H) 3.30 - 3.43 (m, 4 H) 3.44 - 3.55 (m, 2 H) 3.79 (br. s., 3 H) 6.12 (br. s., 1 H) 6.17 - 6.33 (m, 1 H) 6.33 - 6.46 (m, 1 H) 10.12 (br. s., 1 H) 13.66 (br. s., 1 H) 14.90 (br. s., 1 H)

[1593] LC-MS 354.1 $[M-H]^-$, 356.2 $[M+H]^+$, RT 1.35분.

[1594] **실시예 94**

[1595] **4-하이드록시-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산 (화합물 94)**

[1596] **공정 1: 벤질 8-클로로-5-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-1-카르복실레이트**

[1597] 8-클로로-3,4-디하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5(2H)-온 (1.46 g, 7.48 mmol)이 용해된 CH_2Cl_2 (25 mL) 및 피리딘 (1.2 mL, 14.96 mmol) 용액에, 아르곤 하에, 벤질 클로로포르메이트 (1.8 mL, 12.72 mmol)를 점적하여 실온에서 첨가하였다. 용액을 밤새 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후, 반응 혼합물을 H_2O (100 mL)에 부어 EtOAc (300 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조한 다음, 여과 및 농축하였다. 산물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 중에서의 0 - 40% EtOAc 농도 구배), 원하는 산물 (1.95 g, 80%)을 백색 고형물로서 수득하였다. LC-MS 330.1 $[M+H]^+$, RT 1.48분.

[1598] **공정 2: 벤질 8-클로로-5-((2,4-디메톡시벤질)이미노)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-1-카르복실레이트**

[1599] 벤질 8-클로로-5-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-1-카르복실레이트 (1.95 g, 5.91 mmol)가 용해된 CH_2Cl_2 (20 mL) 용액에 2,4-디메톡시벤질아민 (980 μℓ, 6.50 mmol)과 NEt_3 (2.46 mL, 17.71 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, $TiCl_4$ (1.0M CH_2Cl_2, 3.84 mL, 3.84 mmol) 용액을 30분에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (50 mL)로 희석한 다음 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 30 mL)로 퀀칭하였다. 왕성하게 교반한 후, 유기상을 PTFE 상 분리기를 이용하여 분리시킨 다음, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 조산물 (2.75 g, ~95 %)을 노란색 고형물로 수득하였으며, 이를 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS 479.2 $[M+H]^+$, RT 1.27분.

[1600] **공정 3: 7-벤질 3-메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-5,6-디하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3,7(2H)-디카르복실레이트**

[1601] 조산물 벤질 8-클로로-5-((2,4-디메톡시벤질)이미노)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-1-카르복실레이트 (2.75 g, 5.75 mmol)와 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (1.85 g, 9.78 mmol)를 Ph_2O (12.0 mL) 중에 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 210℃에서 예열한 가열 블록에 놓고, 아르곤 분위기 하에 10분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 실리카 카르트지에서 직접 여과하였다. 산물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (100% 헥산 -> 헥산 중의 EtOAc 0 - 85% 농도구배), 원하는 산물 (1.13 g, 32%, 2단계)을 오프-화이트 폼으로 수득하였고, 이를 직접 다음 단계에 사용하였다. LC-MS 603.4 $[M-H]^-$, 605.4 $[M+H]^+$, RT 0.94분.

[1602] **공정들 4-6: 4-하이드록시-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산**

[1603] 바이얼에 7-벤질 3-메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-5,6-디하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3,7(2H)-디카르복실레이트 (189 mg, 0.31 mmol), NaOt-Bu (120 mg, 1.24 mmol) 및 2-(2'-디-tert-부틸포스핀)비페닐팔라듐(II) 아세테이트 (4 mg, 8.7 μmol)를 투입하였다. 바이얼을 아르곤으로 퍼징한 다음, 톨루엔 (3.0 mL)과 피롤리딘 (52 μℓ, 0.62 mmol)을 각각 시린지를 통해 첨가하였다. 제조되는 용액을 90℃에서 60분간 교반하였다. 그런 후, 반응물을 냉각시키고, CH_2Cl_2 (10 mL)로 희석한 다음 HCl (15.0 mL, 1.0

M 수용액)로 세척하였다. 유기층을 농축하여, 원하는 산물 : 탈보호된 산물의 조산물 혼합물 (~1:1)을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 바로 사용하였다. LC-MS (원하는 산물) 624.5 $[M-H]^-$, 626.4 $[M+H]^+$, RT 1.66분. LC-MS (탈보호된 산물) 490.2 $[M-H]^-$, 492.3 $[M+H]^+$, RT 1.57분.

[1604] 상기 조산물 혼합물 (~0.3 mmol)을 MeOH (3.0 mL)와 THF (2.0 mL)에 현탁하였다. 이 용액에 $Pd(OH)_2$ (100 mg)를 첨가하고, 제조되는 현탁물을 H_2 (1 atm) 하에 두었다. 1시간 동안 왕성하게 교반한 후, 출발 물질이 소모되었으며, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트 패드로 여과하였다. 용액을 농축하고, 분취용 HPLC로 바로 정제하였다. 산물을 탈보호 전에 TFA 염으로 수득하였다 (32 mg, 아릴 클로라이드로부터 21%). LC-MS (탈보호된 산물) 490.2 $[M-H]^-$, 492.3 $[M+H]^+$, RT 1.57분.

[1605] 바이얼에 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산 (32 mg, 6.45 μmol), 트리플루오르아세트산 (1.0 mL) 및 CH_2Cl_2 (1.0 mL)를 첨가하였다. 제조되는 용액을 실온에서 2시간 교반하였다. 용액을 감압하 농축하고, 산물 (17 mg, 77%)을 Et_2O (10 mL)로부터 트리투레이션한 후 여과를 통해 수집하였다.

[1606] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.87 - 2.00 (m, 4 H) 2.64 - 2.73 (m, 2 H) 3.25 (t, *J*=6.3 Hz, 4 H) 3.44 - 3.53 (m, 2 H) 5.92 (s, 1 H) 6.07 - 6.15 (m, 1 H) 7.15 - 7.24 (m, 1 H) 12.20 (br. s, 1 H) 13.67 (s, 1 H) 16.23 (br. s, 1 H). LC-MS 340.2 $[M-H]^-$, 342.1 $[M+H]^+$, RT 1.25분.

[1607] **실시예 95**

[1608] **9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 95)**

[1609] 바이얼에 7-벤질 3-메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-5,6-디하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3,7(2H)-디카르복실레이트 (실시예 94, 공정 3, 189 mg, 0.31 mmol), NaOt-Bu (120 mg, 1.24 mmol) 및 2-(2'-디-tert-부틸포스핀)비페닐팔라듐(II) 아세테이트 (4 mg, 8.7 μmol)를 투입하였다. 바이얼을 아르곤으로 퍼징한 다음, 톨루엔 (3.0 mL)과 N,*N*-디메틸피롤리딘-3-아민 (79 μℓ, 0.62 mmol)을 각각 시린지를 통해 첨가하였다. 제조되는 용액을 90℃에서 60분간 교반하였다. 그런 후, 반응물을 냉각시키고, CH_2Cl_2 (10 mL)로 희석한 다음 HCl (15.0 mL, 1.0 M 수용액)로 세척하였다. 그런 후, 유기층을 농축하여, 원하는 산물 : 탈보호된 산물의 조산물 혼합물 (~1:1)을 수득하였다. 조산물 혼합물을 다음 단계에 바로 사용하였다. LC-MS (원하는 산물) 667.5 $[M-H]^-$, 669.5 $[M+H]^+$, RT 1.20분. LC-MS (탈보호된 산물) 533.3 $[M-H]^-$, RT 1.09분.

[1610] 상기의 조산물 혼합물 (~0.3 mmol)을 MeOH (3.0 mL)와 THF (2.0 mL)에 현탁하고, $Pd(OH)_2$ (100 mg)를 첨가하였다. 제조되는 현탁물을 H_2 (1 atm) 하에 두었다. 1시간 왕성하게 교반한 후, 출발 물질이 소모되었고, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 용액을 농축하고, 분취용 HPLC로 바로 정제하였다. 산물을 TFA 염으로 수득하였고, 이를 이후에 탈보호화하였다. LC-MS (탈보호된 산물) 533.3 $[M-H]^-$, RT 1.09분.

[1611] 바이얼에 1-(2,4-디메톡시벤질)-9-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산트리플루오르아세트산 (1.0 mL)과 CH_2Cl_2 (1.0 mL)를 투입하였다. 제조되는 용액을 실온에서 2시간 교반하였다. 용액을 감압하 농축하여 산물을 수득한 후, 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (27 mg, 2단계에 걸쳐 22%).

[1612] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.56 - 2.68 (m, 2 H) 2.80 (m, *J*=5.2, 5.2 Hz, 6 H) 3.27 - 3.39 (m, 1 H) 3.49 - 3.81 (m, 6 H) 3.92 - 4.09 (m, 2 H) 6.48 - 6.76 (m, 2 H) 7.39 - 7.49 (m, 1 H) 11.40 (s, 1 H) 12.73 (s, 1 H) 13.78 (s, 1 H). LC-MS 383.2 $[M-H]^-$, 385.3 $[M+H]^+$, RT 0.85분.

[1613] 실시예 96

[1614] **4-하이드록시-9-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 96)**

[1615] 바이얼에 7-벤질 3-메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-5,6-디하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3,7(2H)-디카르복실레이트 (실시예 94, 공정 3, 189 mg, 0.31 mmol), NaOt-Bu (120 mg, 1.24 mmol) 및 2-(2'-디-tert-부틸포스핀)비페닐팔라듐(II) 아세테이트 (4 mg, 8.7 μmol)를 투입하였다. 바이얼을 아르곤으로 퍼징한 다음, 톨루엔 (3.0 mL)과 1-메틸피페라진 (69 ㎕, 0.62 mmol)을 각각 시린지를 통해 첨가하였다. 제조되는 용액을 90℃에서 60분간 교반하였다. 그런 후, 반응물을 냉각시키고, CH_2Cl_2 (10 mL)로 희석한 다음 HCl (15.0 mL, 1.0 M 수용액)로 세척하였다. 그런 후, 유기층을 농축하여, 원하는 산물 : 탈보호된 산물의 조산물 혼합물 (~1:1)을 수득하였다. 조산물 혼합물을 다음 단계에 바로 사용하였다. LC-MS (원하는 산물) 653.5 $[M-H]^-$, 655.5 $[M+H]^+$, RT 1.16분. LC-MS (탈보호된 산물) 519.2 $[M-H]^-$, RT 1.08분.

[1616] 상기의 조산물 혼합물 (~0.3 mmol)을 MeOH (3.0 mL)와 THF (2.0 mL)에 현탁하고, $Pd(OH)_2$ (100 mg)를 첨가하였다. 제조되는 현탁물을 H_2 (1 atm) 하에 두었다. 1시간 왕성하게 교반한 후, 출발 물질이 소모되었으며, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 용액을 농축하고, 분취용 HPLC로 바로 정제하였다. 산물을 탈보호화하기 전에 TFA 염으로 수득하였다. LC-MS (탈보호된 산물) 519.2 $[M-H]^-$, RT 1.08분.

[1617] 바이얼에 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-9-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산, 트리플루오르아세트산 (1.0 mL) 및 CH_2Cl_2 (1.0 mL)를 투입하였다. 제조되는 용액을 실온에서 2시간 교반하였다. 용액을 감압하 농축하여 산물을 수득한 후, 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (42 mg, 2단계에 걸쳐 36%).

[1618] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.60 - 2.69 (m, 2 H) 2.81 (d, *J*=3.2 Hz, 3 H) 3.05 - 3.28 (m, 4 H) 3.43 - 3.56 (m, 2 H) 3.58 - 3.65 (m, 2 H) 3.80 - 3.96 (m, 2 H) 6.57 - 7.02 (m, 2 H) 7.36 - 7.44 (m, 1 H) 11.08 (br. s, 1 H) 12.67 (br. s, 1 H) 13.79 (s, 1 H). LC-MS 369.2 $[M-H]^-$, 371.2 $[M+H]^+$, RT 0.86분.

[1619] 실시예 97

[1620] **9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 97)**

[1621] 바이얼에 7-벤질 3-메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-5,6-디하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3,7(2H)-디카르복실레이트 (실시예 94, 공정 3, 189 mg, 0.31 mmol), NaOt-Bu (120 mg, 1.24 mmol) 및 2-(2'-디-tert-부틸포스핀)비페닐팔라듐(II) 아세테이트 (4 mg, 8.7 μmol)를 투입하였다. 바이얼을 아르곤으로 퍼징한 다음, 톨루엔 (3.0 mL)과 (cis,cis)-N,N-디벤질-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민 (173 mg, 0.62 mmol)을 각각 시린지를 통해 첨가하였다. 제조되는 용액을 90℃에서 60분간 교반하였다. 그런 후, 반응물을 냉각시키고, CH_2Cl_2 (10 mL)로 희석한 다음 HCl (15.0 mL, 1.0 M 수용액)로 세척하였다. 그런 후, 유기층을 농축하여, 조산물인 탈보호된 산물 (Cbz 기 소실)을 수득하였다. 조산물을 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS (탈보호된 산물) 699.7 $[M+H]^+$, RT 1.78분.

[1622] 상기의 조산물 혼합물 (~0.3 mmol)을 MeOH (3.0 mL)와 THF (2.0 mL)에 현탁하고, $Pd(OH)_2$ (100 mg)를 첨가하였다. 제조되는 현탁물을 H_2 (1 atm) 하에 두었다. 1시간 왕성하게 교반한 후, 출발 물질이 소모되었으며, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 용액을 농축하고, 분취용 HPLC로 바로 정제하였다. 산물을 탈보호화하기 전에 TFA 염으로 수득하였다. LC-MS (탈보호된 산물 - Cbz기와 Bn기가 제거됨) 517.3 $[M-H]^-$, 519.3 $[M+H]^+$, RT 1.14분.

[1623] 바이얼에 9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산, 트리플루오르아세트산 (1.0 mL)

및 CH_2Cl_2 (1.0 mL)를 첨가하였다. 제조되는 용액을 실온에서 2시간 교반하였다. 용액을 감압하 농축하여 산물을 수득한 후, 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (2.1 mg, 2단계에 걸쳐 1.8%).

[1624] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 - 2.22 (m, 2 H) 2.31 - 2.39 (m, 1 H) 2.61 - 2.67 (m, 1 H) 3.27 - 3.44 (m, 2 H) 3.51 - 3.76 (m, 5 H) 6.21 - 6.51 (m, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 1 H) 8.30 - 8.49 (m, 1 H) 12.57 (br. s, 1 H) 13.74 (s, 1 H). LC-MS 367.2 $[M-H]^-$, 369.2 $[M+H]^+$, RT 0.88분.

[1625] **실시예 98**

[1626] **9-(헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 98)**

[1627] 바이얼에 7-벤질 3-메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-5,6-디하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3,7(2H)-디카르복실레이트 (실시예 94, 공정 3, 189 mg, 0.31 mmol), NaOt-Bu (120 mg, 1.24 mmol) 및 2-(2'-디-tert-부틸포스핀)비페닐팔라듐(II) 아세테이트 (4 mg, 8.7 μmol)를 투입하였다. 바이얼을 아르곤으로 퍼징한 다음, 톨루엔 (3.0 mL) 및 tert-부틸 옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-1-카르복실레이트 (140 mg, 0.62 mmol)를 각각 시린지를 통해 첨가하였다. 제조되는 용액을 90℃에서 60분간 교반하였다. 그런 후, 반응물을 냉각시키고, CH_2Cl_2 (10 mL)로 희석한 다음 HCl로 세척하였다 (15.0 mL, 1.0 M 수용액). 그런 후, 유기층을 농축하여, 원하는 산물 : 탈보호된 산물의 조산물 혼합물 (~1:1)을 수득하였다. 조산물 혼합물을 다음 단계에 바로 사용하였다. LC-MS (원하는 산물) 779.5 $[M-H]^-$, 781.6 $[M+H]^+$, RT 1.73분. LC-MS (탈보호된 산물 - Cbz기가 제거됨) 645.4 $[M-H]^-$, 647.5 $[M+H]^+$, RT 1.65분.

[1628] 상기의 조산물 혼합물 (~0.3 mmol)을 MeOH (3.0 mL) 및 THF (2.0 mL)에 현탁하고, $Pd(OH)_2$ (100 mg)를 첨가하였다. 제조되는 현탁물을 H_2 (1 atm) 하에 두었다. 1시간 왕성하게 교반한 후, 출발 물질이 소모되었으며, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 용액을 농축하고, 분취용 HPLC로 바로 정제하였다. 산물을 탈보호화하기 전에 TFA 염으로 수득하였다. LC-MS (탈보호된 산물 - Cbz 기가 제거됨) 645.4 $[M-H]^-$, 647.5 $[M+H]^+$, RT 1.65분.

[1629] 바이얼에 9-(1-(tert-부톡시카르보닐)헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[b]피리도[2,3-d]아제핀-3-카르복실산, 트리플루오르아세트산 (1.0 mL) 및 CH_2Cl_2 (1.0 mL)를 투입하였다. 용액을 감압하 농축하여 산물을 수득한 후, 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.5 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (15 mg, 2단계에 걸쳐 12%).

[1630] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57 - 1.89 (m, 4 H) 2.53 - 2.65 (m, 2 H) 2.75 (br. s., 1 H) 2.89 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 3.15 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H) 3.31 - 3.57 (m, 3 H) 3.60 - 3.78 (m, 4 H) 3.89 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H) 6.63 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 6.86 (br. s., 1 H) 7.47 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.81 (d, *J*=9.5 Hz, 1 H) 10.06 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H) 12.88 (br. s, 1 H) 13.78 (br. s, 1 H). LC-MS 395.3 $[M-H]^-$, 397.2 $[M+H]^+$, RT 0.89분.

[1631] **실시예 99**

[1632] **4-하이드록시-9-메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 99)**

[1633] **공정 1: tert-부틸 (2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-포르밀-1-메틸-1H-인돌-6-일)카바메이트**

[1634] 둥근 바닥형 플라스크에 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-클로로-1-메틸-1H-인돌-5-카르브알데하이드 (실시예 19, 공정 5, 3.0 g, 8.87 mmol), tert-부틸 카바메이트 (1.56 g, 13.31 mmol), 팔라듐 아세테이트 (60

mg, 0.27 mmol), S-Phos (182 mg, 0.44 mmol) 및 Cs_2CO_3 (4.33 g, 13.31 mmol)를 투입하였다. 플라스크를 10분 간 아르곤으로 퍼징하고, 디옥산 (30 mL)을 캐눌러를 통해 첨가하였다. 그런 후, 혼합물을 100℃에서 4시간 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 실리카 겔 패드를 통해 여과하고, EtOAc (250 mL)로 세척한 다음 감압하 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 중의 EtOAc 0 - 15% 농도구배), 원하는 산물 (3.55 g, 94%)을 오프-화이트 고형물로 수득하였다.

[1635] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm -0.13 - 0.21 (m, 6 H) 0.72 - 1.04 (m, 9 H) 1.57 (s, 9 H) 3.79 (s, 3 H) 4.81 (s, 2 H) 6.43 (d, *J*=0.6 Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.87 (s, 1 H) 10.63 (s, 1 H). LC-MS RT 1.73분.

[1636] **공정 2: tert-부틸 알릴(2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-포르밀-1-메틸-1H-인돌-6-일)카바메이트**

[1637] 둥근 바닥형 플라스크에 tert-부틸 (2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-포르밀-1-메틸-1H-인돌-6-일)카바메이트 (4.95 g, 11.82 mmol)를 투입하였다. 플라스크를 10분 간 아르곤으로 퍼징하고, DMF (60 mL)를 캐눌러를 통해 첨가하였다. 고형물 NaH (710 mg, 17.74 mmol, 60 wt%)를 한번에 첨가하여, 현탁물을 실온에서 교반하였다. 10분 후, 요오드화 알릴 (2.2 mL, 23.64 mmol)를 시린지를 통해 첨가하였다. 용액을 15분 간 아르곤 하에 교반한 다음 H_2O (250 mL)에 부었다. 그런 다음, 산물을 EtOAc (2 x 150 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조한 후, 여과 및 감압 농축하였다. 산물을 바로 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 중의 EtOAc 0 - 20% 농도구배), 원하는 산물 (4.87 g, 90%)을 노란색 고형물로서 수득하였다.

[1638] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.02 - 0.16 (m, 6 H) 0.77 - 1.04 (m, 9 H) 1.26 - 1.62 (m, 9 H) 3.79 (s, 3 H) 4.20 - 4.45 (m, 2 H) 4.83 (s, 2 H) 5.04 - 5.19 (m, 2 H) 5.89 - 6.07 (m, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 7.03 - 7.17 (m, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 10.07 (s, 1 H). LC-MS (Boc 기 제거) 359.1 $[M+H]^+$, RT 1.75분.

[1639] **공정들 3-4: tert-부틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-하이드록시-1-메틸-5,8-디하이드로아제피노[3,2-f]인돌-9(1H)-카르복실레이트**

[1640] 둥근 바닥형 플라스크에 tert-부틸 알릴(2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-포르밀-1-메틸-1H-인돌-6-일)카바메이트 (4.86 g, 10.59 mmol)를 투입하였다. 플라스크를 10분 간 아르곤으로 퍼징하고, THF (50 mL)를 캐눌러를 통해 첨가하였다. 용액을 얼음/아세톤 조를 이용하여 -78℃로 냉각시켰다. -78 ℃에서, 프로프-1-엔-1-일마그네슘 브로마이드 (30.0 mL, 14.83 mmol, THF 중의 0.5M)를 점적 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 실온으로 승온되게 두었다. 그런 후, 반응물에 NH_4Cl (100 mL) 포화 수용액을 첨가하여 퀀칭하였다. 산물을 EtOAc (2 x 150 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조한 다음, 여과 및 감압 농축하였다. 원하는 산물을 유리질의 노란색 고형물로서 수득하였고 (4.60 g, 87%), 이를 바로 다음 단계에 사용하였다.

[1641] 둥근 바닥형 플라스크에 조산물 tert-부틸 알릴(2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-(1-하이드록시부트-2-엔-1-일)-1-메틸-1H-인돌-6-일)카바메이트 (2.7 g, 5.40 mmol)를 투입하였다. 플라스크를 10분 간 아르곤으로 퍼징하고, CH_2Cl_2 (100 mL)를 캐눌러를 통해 첨가하였다. 아르곤 하에, 고형물 (1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로(페닐메틸렌)(트리사이클로헥실-포스핀)루테늄 (230 mg, 0.27 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 40℃에서 3시간 교반하였다. 출발 물질이 소모되면, 반응 혼합물을 실리카 겔을 이용하여 농축하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 중의 EtOAc 0 - 35% 농도구배), 원하는 산물 (1.63 g, 66%)을 황갈색 고형물로서 수득하였다.

[1642] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.05 (d, *J*=4.1 Hz, 6 H) 0.77 - 0.95 (m, 9 H) 1.21 - 1.56 (m, 9 H) 3.36 - 3.49 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 4.56 - 4.75 (m, 1 H) 4.84 (s, 2 H) 5.21 - 5.41 (m, 1 H) 5.46 - 5.77 (m, 3 H) 6.39 (s, 1 H) 7.23 (br. s., 1 H) 7.52 (s, 1 H). LC-MS RT 1.71분.

[1643] **공정 5: tert-부틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-5-옥소-5,8-디하이드로아제피노[3,2-f]인돌-9(1H)-카르복실레이트**

[1644] Tert-부틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-하이드록시-1-메틸-5,8-디하이드로아제피노[3,2-f]인돌-9(1H)-카르복실레이트 (2.0 g, 4.40 mmol)를 둥근 바닥형 플라스크에 투입하였다. 플라스크를 10분 간 아르곤

으로 퍼징하고, CH_2Cl_2 (25 mL)를 캐눌러를 통해 첨가하였다. 아르곤 하에, 고형물 MnO_2 (230 mg, 0.27 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 출발 물질이 소모되면, 반응물을 실리카 겔 패드를 통해 여과하고 (EtOAc로 용출시킴), 감압하에 농축하였다. 원하는 산물 (2.0 g, quant)을 추가적인 정제가 필요없는 노란색 결정으로 분리하였다.

[1645] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.06 (s, 6 H) 0.76 - 0.97 (m, 9 H) 1.18 - 1.50 (m, 9 H) 3.77 (s, 3 H) 4.87 (s, 2 H) 6.10 - 6.32 (m, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 6.87 - 7.04 (m, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.88 (br. s., 1 H). LC-MS 357.2 $[M+H]^+$, RT 1.75분.

[1646] **공정 6: tert-부틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로아제피노[3,2-f]인돌-9(1H)-카르복실레이트**

[1647] 둥근 바닥형 플라스크에 tert-부틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-메틸)-1-메틸-5-옥소-5,8-디하이드로아제피노[3,2-f]인돌-9(1H)-카르복실레이트 (2.0 g, 4.4 mmol)를 넣은 후, EtOAc (20 mL)를 시린지를 통해 첨가하였다. 교반한 용액에 고형 Pd/C (200 mg)를 첨가한 다음 반응물을 H_2 (1 atm) 하에 두었다. 현탁물을 왕성하게 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS로 확인시 반응이 완료된 후, 혼합물을 EtOAc로 용출시켜 실리카 겔 쇼트 플러그를 통해 여과하였다. 용출된 용액을 감압하 농축 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 중의 EtOAc 0 - 40% 농도구배), 원하는 산물 (1.81 g, 90%)을 밝은 노란색 폼으로서 수득하였다.

[1648] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.06 (s, 6 H) 0.68 - 1.01 (m, 9 H) 1.20 - 1.61 (m, 9 H) 1.79 - 2.11 (m, 2 H) 2.51 - 2.64 (m, 2 H) 3.54 - 3.84 (m, 5 H) 4.86 (s, 2 H) 6.55 (s, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.81 - 8.05 (m, 1 H). LC-MS RT 1.70분.

[1649] **공정 7: tert-부틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-((2,4-디메톡시벤질)이미노)-1-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로아제피노[3,2-f]인돌-9(1H)-카르복실레이트**

[1650] tert-부틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로아제피노[3,2-f]인돌-9(1H)-카르복실레이트 (1.76 g, 3.84 mmol)이 용해된 CH_2Cl_2 (13 mL) 용액에 2,4-디메톡시벤질아민 (640 μℓ, 4.22 mmol)과 NEt_3 (1.6 mL, 11.52 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, $TiCl_4$ (1.0M CH_2Cl_2, 2.5 mL, 2.49 mmol) 용액을 30분에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (20 mL)로 희석한 다음 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 10 mL)로 퀀칭하였다. 왕성하게 교반한 후, 유기상을 PTFE 상 분리기를 이용하여 분리시킨 다음, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 조산물 (2.11 g, ~91 %)을 노란색 고형물로 수득하였으며, 이를 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS 608.3 $[M+H]^+$, RT 1.41분.

[1651] **공정 8: 7-tert-부틸 3-메틸 10-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시-벤질)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로피리도[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3,7(9H)-디카르복실레이트**

[1652] 조산물 tert-부틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-((2,4-디메톡시벤질)이미노)-1-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로아제피노[3,2-f]인돌-9(1H)-카르복실레이트 (2.11 g, 3.46 mmol)와 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (1.12 g, 5.89 mmol)를 Ph_2O (7.0 mL) 중에 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 210℃에서 예열한 가열 블록에 놓고, 아르곤 분위기 하에 10분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 바로 실리카 카트리지에서 여과하였다. 산물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (100% 헥산 -> 헥산 중의 EtOAc 0 - 85% 농도구배), 원하는 산물 (1.75 g, 69%)을 번트 오렌지색 결정으로 수득하였으며, 이를 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS 734.2 $[M+H]^+$, RT 1.86분.

[1653] **공정들 9-11: 7-(tert-부톡시카르보닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산**

[1654] 7-tert-부틸 3-메틸 10-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시-벤질)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로피리도-[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3,7(9H)-디카르복실레이트 (1.75 g, 2.38 mmol)가 용해된 THF (10 mL) 용액에 TBAF (THF 중의 1M, 6.0 mL, 6.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 출

발 물질이 완전히 소모될 때까지 실온에서 2시간 교반하였다. THF를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/DCM, 0-100% 농도구배). 산물 (1.16 g, 80 %)을 노란색 결정으로 수득하였으며, 이를 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS 618.3 $[M-H]^-$, 620.3 $[M+H]^+$, RT 1.37분.

[1655] 7-tert-부틸 3-메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로피리도[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3,7(9H)-디카르복실레이트 (1.16 g, 1.87 mmol)가 용해된 EtOAc (6.0 mL) 현탁물에 LiI (750 mg, 5.62 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 출발 물질의 완전한 소모가 관찰될 때까지 (~ 2시간) 60℃로 가열하였다. 그런 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 반응물을 HCl (1.0 M, 10 mL) 수용액으로 퀀칭한 다음 H_2O로 희석하였다. 산물을 EtOAc (2x100 mL)로 추출하고, 유기상을 $Na_2S_2O_3$ (10% aq., 40 mL) 및 NaCl (포화 수용액, 100 mL)로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 산물 (1.04 g, 92%)을 노란색 고형물로 수득하였으며, 이를 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS 604.6 $[M-H]^-$, 606.6 $[M+H]^+$, RT 1.37분.

[1656] 7-(tert-부톡시카르보닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (1.04 g, 1.73 mmol)이 용해된 DCM (9.0 mL) 용액에 활성화된 MnO_2 (3.7 g, 43.1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, MnO_2를 여과하고 DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하고, 산물 (833 mg, 80%)을 추가적인 정제가 필요없는 오프-화이트 폼으로서 수득하였다.

[1657] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00 - 1.40 (m, 9 H) 3.32 (br. s., 5 H) 3.43 - 3.64 (m, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 4.05 (s, 3 H) 4.72 - 5.29 (m, 2 H) 6.57 (m, *J*=1.9 Hz, 1 H) 6.73 - 7.01 (m, 1 H) 7.24 - 7.35 (m, 1 H) 7.35 - 7.48 (m, 1 H) 7.47 - 7.58 (m, 1 H) 7.48 - 7.48 (m, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 9.91 (s, 1 H) 13.54 - 14.03 (m, 1 H) 15.75 (s, 1 H). LC-MS 603.5 $[M-H]^-$, 604.5 $[M+H]^+$, RT 1.50분.

[1658] **공정들 12-13: 4-하이드록시-9-메틸-10-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드**

[1659] 7-(tert-부톡시카르보닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산(200 mg, 0.33 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (3.5 mL) 용액에 메틸 아민 용액 (2.0 M THF, 330 μℓ, 0.66 mmol)과 후속적으로 AcOH (47 μℓ, 0.66 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (147 mg, 0.70 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다. LC-MS 617.4 $[M-H]^-$, 619.5 $[M+H]^+$, RT 1.06분.

[1660] 상기에서 수득한 산물에 i-Pr_3SiH (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.5 mL)를 첨가하였다. 제조되는 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2.0 M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물이 형성되게 하였다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (41 mg, 29%).

[1661] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.64 (t, *J*=5.0 Hz, 2 H) 3.69 - 3.78 (m, 2 H) 3.86 (s, 5 H) 4.46 (t, *J*=5.0 Hz, 2 H) 6.93 (s, 1 H) 7.80 - 7.93 (m, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 9.26 - 9.61 (m, 2 H) 13.15 (s, 1 H) 13.89 (s, 1 H) 16.07 (s, 1 H). LC-MS 367.3 $[M-H]^-$, RT 0.67분.

[1662] **실시예 100**

[1663] **10-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 100)**

[1664] 7-(tert-부톡시카르보닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 99, 공정 9-11, 200 mg, 0.33 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (3.5 mL)용액에, 에틸 아민 용액 (2.0 M THF, 330 ㎕, 0.66 mmol)과 후속적으로 AcOH (47 ㎕, 0.66 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (147 mg, 0.70 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다. LC-MS 631.5 $[M-H]^-$, 633.5 $[M+H]^+$, RT 1.08분.

[1665] 상기에서 수득한 산물에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.5 mL)를 첨가하였다. 제조되는 혼합물을 60 ℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2.0 M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물이 형성되게 하였다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (43 mg, 30%).

[1666] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.98 - 3.16 (m, 2 H) 3.64 - 3.81 (m, 4 H) 3.86 (s, 3 H) 4.46 (t, J=5.5 Hz, 2 H) 6.93 (s, 1 H) 7.78 - 7.91 (m, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 9.21 - 9.55 (m, 2 H) 13.02 - 13.40 (m, 1 H) 13.69 - 14.10 (m, 1 H). LC-MS 381.4 $[M-H]^-$, RT 0.69분.

[1667] 실시예 101

[1668] **4-하이드록시-10-((이소프로필아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 101)**

[1669] 7-(tert-부톡시카르보닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 99, 공정 9-11, 200 mg, 0.33 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (3.5 mL) 용액에 이소프로필 아민 용액 (60 ㎕, 0.66 mmol)과 후속적으로 AcOH (47 ㎕, 0.66 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (147 mg, 0.70 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다. LC-MS 645.6 $[M-H]^-$, 647.6 $[M+H]^+$, RT 1.10분.

[1670] 상기에서 수득한 산물에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.5 mL)를 첨가하였다. 제조되는 혼합물을 60 ℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2.0 M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물이 형성되게 하였다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (43 mg, 30%).

[1671] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (d, J=6.6 Hz, 6 H) 3.36 - 3.55 (m, 1 H) 3.71 - 3.82 (m, 2 H) 3.87 (s, 2 H) 4.36 - 4.54 (m, 4 H) 6.96 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 9.43 (br. s., 2 H) 13.21 (s, 1 H) 13.92 (s, 1 H). LC-MS 395.3 $[M-H]^-$, RT 0.70분.

[1672] 실시예 102

[1673] **10-((tert-부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 102)**

[1674] 7-(tert-부톡시카르보닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[2',3':4,5]아제피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 99, 공정 9-11, 200 mg, 0.33 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (3.5 mL) 용액에 tert-부틸 아민 용액 (2.0 M THF, 70 ㎕, 0.66 mmol)과 후속적으로 AcOH (47

μℓ, 0.66 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (147 mg, 0.70 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다. LC-MS 659.6 $[M-H]^-$, 661.6 $[M+H]^+$, RT 1.13분.

[1675] 상기에서 수득한 산물에 i-Pr_3SiH (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.5 mL)를 첨가하였다. 제조되는 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2.0 M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물이 형성되게 하였다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (9 mg, 6%).

[1676] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.44 (s, 9 H) 3.56 - 3.80 (m, 4 H) 3.86 (s, 3 H) 4.34 - 4.50 (m, 2 H) 6.93 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 9.36 (br. s, 2 H) 13.20 (s, 1 H) 13.90 (s, 1 H). LC-MS 409.3 $[M-H]^-$, RT 0.71분.

[1677] **실시예 103**

[1678] **4-하이드록시-10-메틸-11-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]아조시노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 103)**

[1679] **공정 1: tert-부틸 부트-3-엔-1-일(2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-포르밀-1-메틸-1H-인돌-6-일)카바메이트**

[1680] 둥근 바닥형 플라스크에 tert-부틸 (2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-포르밀-1-메틸-1H-인돌-6-일)카바메이트 (실시예 99, 공정 1, 9.3 g, 22.2 mmol)를 투입하였다. 플라스크를 10분 간 아르곤으로 퍼징하고, DMF (100 mL)를 캐눌러를 통해 첨가하였다. 고형물 NaH (1.3 g, 33.3 mmol, 60 wt%)를 한번에 첨가한 다음 현탁물을 실온에서 교반하였다. 10분 후, 4-브로모부트-1-엔(8.9 g, 66.6 mmol)을 시린지를 통해 첨가하였다. 용액을 80℃에서 3시간 가열한 다음 H_2O (250 mL)에 부었다. 산물을 EtOAc (2 x 150 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조한 다음, 여과 및 감압 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 중의 EtOAc 0 - 20% 농도구배), 원하는 산물 (3.71 g, 36%)을 노란색 고형물로서 수득하였다.

[1681] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.09 (s, 6 H) 0.89 (s, 9 H) 1.20 (br. s., 4 H) 1.36 - 1.56 (m, 2 H) 2.14 - 2.39 (m, 2 H) 3.62 - 3.91 (m, 6 H) 4.87 (s, 3 H) 4.95 - 5.10 (m, 2 H) 5.53 - 5.92 (m, 2 H) 6.62 (s, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 9.91 (br. s, 1 H). LC-MS (Boc 기 제거) 373.5 $[M+H]^+$, RT 1.74분.

[1682] **공정들 2-4: tert-부틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-5-옥소-8,9-디하이드로-1H-아조시노[3,2-f]인돌-10(5H)-카르복실레이트**

[1683] Tert-부틸 부트-3-엔-1-일(2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-포르밀-1-메틸-1H-인돌-6-일)카바메이트 (3.71 g, 7.86 mmol)를 둥근 바닥형 플라스크에 투입하였다. 플라스크를 10분 간 아르곤으로 퍼징하고, THF (40 mL)를 캐눌러를 통해 첨가하였다. 용액을 드라이아이스/아세톤 조를 이용하여 -78℃로 냉각하였다. -78℃에서, 프로프-1-엔-1-일마그네슘 브로마이드 (22.0 mL, 11.0 mmol, THF 중의 0.5M)를 점적 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온으로 승온시켰다. 그런 후, 반응물에 포화 NH_4Cl 수용액 (100 mL)을 첨가하여 퀀칭하였다. 산물을 EtOAc (2 x 150 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조한 다음, 여과 및 감압 농축하였다. 원하는 조산물을 노란색의 유리질 고형물로 수득하였고 (4.51 g, >95%), 이를 바로 다음 단계에 사용하였다.

[1684] 둥근 바닥형 플라스크에 조산물 tert-부틸 부트-3-엔-1-일(2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-(1-하이드록시부트-2-엔-1-일)-1-메틸-1H-인돌-6-일)카바메이트 (~7.8 mmol)를 투입하였다. 플라스크를 10분 간 아르곤으로 퍼징하고, CH_2Cl_2 (150 mL)를 캐눌러를 통해 첨가하였다. 아르곤 하에, 고형물 (1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로(페닐메틸렌)(트리사이클로헥실-포스핀)루테늄 (330 mg, 0.39 mmol)을 첨가

하여, 혼합물을 40℃에서 1시간 교반하였다. 출발 물질이 소모되면, 반응물을 1:1 헥산:EtOAc로 용출시켜 실리카 겔 패드를 통해 여과하였다. 조산물을 감압 하에 용매를 제거한 후 수집하고, 추가적인 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다.

[1685] 둥근 바닥형 플라스크에 tert-부틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-메틸)-5-하이드록시-1-메틸-8,9-디하이드로-1H-아조시노[3,2-f]인돌-10(5H)-카르복실레이트 (~7.8 mmol)를 투입하였다. 플라스크를 10분 간 아르곤으로 퍼징하고, CH_2Cl_2 (40 mL)를 캐눌러를 통해 첨가하였다. 아르곤 하에, 고형물 MnO_2 (16 g, 183 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 출발 물질이 소모되면, 반응물을 실리카 겔 패드를 통해 여과하고 (EtOAc로 용출시킴), 감압하에 농축하였다. 원하는 산물 (3.34 g, 3단계에 걸쳐 91%)을 추가적인 정제가 필요 없는 밝은 색을 띄는 고형물로 수득하였다.

[1686] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.00 - 0.14 (m, 6 H) 0.77 - 0.95 (m, 9 H) 1.08 - 1.19 (m, 9 H) 2.04 - 2.19 (m, 2 H) 3.32 - 3.42 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 4.08 - 4.23 (m, 1 H) 4.73 - 5.03 (m, 2 H) 6.22 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H) 6.48 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H). LC-MS RT 1.05분.

[1687] **공정 5: tert-부틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-5-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-1H-아조시노[3,2-f]인돌-10(5H)-카르복실레이트**

[1688] 둥근 바닥형 플라스크에 tert-부틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-5-옥소-8,9-디하이드로-1H-아조시노[3,2-f]인돌-10(5H)-카르복실레이트 (3.34 g, 7.1 mmol)를 넣은 다음, EtOAc (40 mL)를 시린지를 통해 첨가하였다. 교반 중인 용액에, 고형물 Pd/C (400 mg)를 첨가한 후, 반응물을 H_2 (1 atm) 하에 두었다. 현탁물을 왕성하게 실온에서 2시간 교반하였다. LCMS로 확인 시 반응이 완료된 후, 혼합물을 EtOAc로 용출시켜 실리카 겔 쇼트 플러그를 통해 여과하였다. 용액을 감압하 농축한 다음, 농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 중의 EtOAc 0 - 20% 농도구배), 원하는 산물 (2.24 g, 68%)을 백색 고형물로서 수득하였다. LC-MS 1.71분.

[1689] **공정 6: tert-부틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-((2,4-디메톡시벤질)이미노)-1-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-1H-아조시노[3,2-f]인돌-10(5H)-카르복실레이트**

[1690] tert-부틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸-5-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-1H-아조시노[3,2-f]인돌-10(5H)-카르복실레이트 (1.80 g, 3.78 mmol)이 용해된 CH_2Cl_2 (13 mL) 용액에 2,4-디메톡시벤질아민 (630 μℓ, 4.18 mmol)과 NEt_3 (1.6 mL, 11.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, $TiCl_4$ (1.0M CH_2Cl_2, 2.5 mL, 2.47 mmol) 용액을 30분에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (20 mL)로 희석한 다음 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 10 mL)로 퀀칭하였다. 왕성하게 교반한 후, 유기상을 PTFE 상 분리기를 이용하여 분리시킨 다음, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 조산물 (2.27 g, ~97 %)을 밝은 노란색 폼으로서 수득하거나 또는 이를 정제하지 않고 다음 단계에 바로 사용하였다. LC-MS 622.5 $[M+H]^+$, RT 1.36분.

[1691] **공정 7: 8-tert-부틸 3-메틸 11-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-메틸-2-옥소-5,6,7,10-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]아조시노[3,2-f]인돌-3,8(2H)-디카르복실레이트**

[1692] 조산물 tert-부틸 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-((2,4-디메톡시벤질)이미노)-1-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-1H-아조시노[3,2-f]인돌-10(5H)-카르복실레이트 (2.27 g, 3.65 mmol)와 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (1.17 g, 5.89 mmol)를 Ph_2O (7.0 mL) 중에 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 210℃에서 예열한 가열 블록에 놓고, 아르곤 분위기 하에 10분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 바로 실리카 카트리지에서 직접 여과하였다. 여과물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (100% 헥산 -> 헥산 중의 EtOAc 0 - 85% 농도구배), 원하는 산물 (1.31 g, 48%)을 오프-화이트 고형물로 수득하고, 이를 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS 748.5 $[M+H]^+$, RT 1.77분.

[1693] **공정 8-10: 8-(tert-부톡시카르보닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-11-포르밀-4-하이드록시-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]아조시노[3,2-f]인돌-3-카르복실산**

[1694] 8-tert-부틸 3-메틸 11-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-10-메틸-2-옥소

-5,6,7,10-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]아조시노[3,2-f]인돌-3,8(2H)-디카르복실레이트 (1.31 g, 1.75 mmol)가 용해된 THF (10 mL) 용액에 TBAF (THF 중의 1M, 4.4 mL, 4.37 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 실온에서 2시간 교반하였다. THF를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/DCM, 0-100% 농도구배). 산물 (0.94 g, 85 %)을 오프-화이트 고형물로 수득하였으며, 이를 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS 634.3 $[M+H]^+$, RT 1.35분.

[1695] 8-tert-부틸 3-메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-11-(하이드록시메틸)-10-메틸-2-옥소-5,6,7,10-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]아조시노[3,2-f]인돌-3,8(2H)-디카르복실레이트 (0.94 g, 1.48 mmol)가 용해된 EtOAc (5.0 mL) 현탁물에 LiI (600 mg, 4.45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 출발 물질의 완전한 소모가 관찰될 때까지 (~ 2시간) 60℃로 가열하였다. 그런 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 반응물을 HCl 수용액 (1.0 M, 10 mL)으로 퀀칭한 다음, H_2O로 희석하였다. 산물을 EtOAc (2x100 mL)로 추출하고, 유기상을 $Na_2S_2O_3$ (10% aq., 40 mL) 및 NaCl (포화 수용액, 100 mL)로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 제조되는 산물 (0.90 g, 97%)을 노란색 고형물로서 수득하였으며, 이를 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS 604.6 $[M-H]^-$, 606.6 $[M+H]^+$, RT 1.37분.

[1696] 8-(tert-부톡시카르보닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-11-(하이드록시메틸)-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]아조시노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (0.90 g, 1.45 mmol)이 용해된 DCM (10.0 mL) 용액에, 활성화된 MnO_2 (3.2 g, 36.3 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, MnO_2 여과 제거하고, 혼합물을 DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하여, 산물 (560 mg, 63%)을 추가적인 정제가 필요없는 오렌지색 결정질 고형물로 수득하였으며, 이를 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS 616.3 $[M-H]^-$, RT 0.95분.

[1697] **공정들 11-12: 4-하이드록시-10-메틸-11-((메틸아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]아조시노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드**

[1698] 8-(tert-부톡시카르보닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-11-포르밀-4-하이드록시-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]아조시노[3,2-f]인돌-3-카르복실산(185 mg, 0.30 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (3.0 mL) 용액에 메틸 아민 용액 (2.0 M THF, 300 ㎕, 0.60 mmol)과 후속적으로 AcOH (42 ㎕, 0.60 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (133 mg, 0.63 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다. LC-MS 631.3 $[M-H]^-$, 633.3 $[M+H]^+$, RT 1.04분.

[1699] 상기에서 수득한 산물에 i-Pr_3SiH (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.5 mL)를 첨가하였다. 제조되는 혼합물을 60℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2.0 M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물이 형성되게 하였다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (26 mg, 21%, 2단계).

[1700] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.64 - 1.87 (m, 1 H) 1.89 - 2.11 (m, 1 H) 2.59 - 2.69 (m, 3 H) 2.90 - 3.03 (m, 1 H) 3.05 - 3.19 (m, 1 H) 3.56 - 4.01 (m, 4 H, under 용매 peak) 4.44 (s, 3 H) 6.84 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H) 12.97 (br. s, 1 H) 13.92 (br. s, 1 H). LC-MS 381.1 $[M-H]^-$, RT 0.39분.

[1701] **실시예 104**

[1702] **11-((에틸아미노)메틸)-4-하이드록시-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]아조시노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 104)**

[1703] 8-(tert-부톡시카르보닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-11-포르밀-4-하이드록시-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]아조시노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 103, 공정 8-10, 185 mg, 0.30 mmol)

이 용해된 디클로로에탄 (3.0 mL) 용액에 에틸 아민 용액 (2.0 M THF, 300 ㎕, 0.60 mmol)과 후속적으로 AcOH (42 ㎕, 0.60 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (133 mg, 0.63 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다. LC-MS 645.4 $[M-H]^-$, 647.4 $[M+H]^+$, RT 1.04분.

[1704] 상기에서 수득한 산물에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.5 mL)를 첨가하였다. 제조되는 혼합물을 60 ℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2.0 M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물이 형성되게 하였다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (37 mg, 29%, 2단계).

[1705] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H) 1.64 - 1.83 (m, 2 H) 1.96 - 2.11 (m, 1 H) 3.07 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 3.69 - 3.95 (m, 5 H) 4.45 (br. s., 2 H) 6.87 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.45 (s, 1 H) 12.97 (br. s, 1 H) 13.93 (br. s, 1 H). LC-MS 395.1 $[M-H]^-$, RT 0.40분.

[1706] **실시예 105**

[1707] **4-하이드록시-11-((이소프로필아미노)메틸)-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]아조시노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 105)**

[1708] 8-(tert-부톡시카르보닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-11-포르밀-4-하이드록시-10-메틸-2-옥소-2,5,6,7,8,10-헥사하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]아조시노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 103, 공정 8-10, 185 mg, 0.30 mmol)이 용해된 디클로로에탄 (3.0 mL) 용액에 이소프로필 아민 용액 (51 ㎕, 0.60 mmol)과 후속적으로 AcOH (42 ㎕, 0.60 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$ (133 mg, 0.63 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 출발 물질인 알데하이드가 완전히 소모될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 디클로로에탄을 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 몇 방울의 TFA에 용해하여 균질한 혼합물을 만든 다음, 이를 PTFE 마이크론 필터로 여과한 후 분취용 HPLC로 바로 정제하여, 산물을 TFA 염으로서 수득하였다. LC-MS 659.4 $[M-H]^-$, 661.4 $[M+H]^+$, RT 1.10분.

[1709] 상기에서 수득한 산물에 $i\text{-}Pr_3SiH$ (1.0 mL)와, 후속적으로 TFA (1.5 mL)를 첨가하였다. 제조되는 혼합물을 60 ℃에서 2시간 가열하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, TFA를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2.0 M Et_2O, 2.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물이 형성되게 하였다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 엷은 핑크 고형물로서 수득하였다 (17 mg, 13%, 2단계).

[1710] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.25 - 1.42 (m, 6 H) 1.56 - 1.81 (m, 1 H) 1.92 - 2.11 (m, 1 H) 2.87 - 3.04 (m, 1 H) 3.07 - 3.22 (m, 1 H) 3.39 - 3.97 (m, 5 H) 4.41 (s, 3 H) 6.84 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 9.23 (s, 1 H) 13.00 (s, 1 H) 13.91 (s, 1 H). LC-MS 409.1 $[M-H]^-$, RT 0.41분.

[1711] **실시예 106**

[1712] **4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-h]퀴놀린-3-카르복실산 (화합물 106)**

[1713] **공정 1: 2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-메톡시-N-메틸아세타미드**

[1714] 2-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)아세트산 (10.0 g, 55.5 mmol)이 용해된 DCM (100 mL) 용액에 CDI (9.9 g, 61 mmol)를 첨가하였다. 수득되는 용액을 가스 발생이 끝날 때까지 실온에서 1시간 교반하고, 이때 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (5.6 g, 61 mmol)를 첨가하였다. 추가로 2시간 교반한 후, 반응 혼합물을 H_2O (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 원하는 산물을 투명한 오일로서 수득하였다

(10.9 g, 94%). 산물은 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[1715] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 3.19 (s, 3 H) 3.64 (s, 3 H) 3.68 (s, 2 H) 5.93 (s, 2 H) 6.71 - 6.77 (m, 2 H) 6.81 (d, *J*=1.26 Hz, 1 H).

[1716] **공정 2: 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)프로판-2-온**

[1717] 0℃로 냉각시킨, 2-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-N-메톡시-N-메틸아세타미드 (10.9 g, 49 mmol)이 용해된 THF (100 mL) 용액에 메틸마그네슘 브로마이드 (3M THF, 18 mL, 54 mmol)를 첨가하였다. 수득되는 용액을 30분간 0℃에서 교반한 다음 실온으로 승온되게 두었다. 이를 다시 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응물을 포화 NH_4Cl (100 mL)로 퀀칭하였다. 잔류물을 Et_2O (2 x 100 mL)로 추출하고, $MgSO_4$ 상에 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 원하는 산물을 수득하였다 (8.3 g, 95%).

[1718] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.16 (s, 3 H) 3.62 (s, 2 H) 5.96 (s, 2 H) 6.63 - 6.73 (m, 2 H) 6.78 (d, *J*=7.88 Hz, 1 H).

[1719] **공정 3: 에틸 4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-3-메틸부타노에이트**

[1720] 0℃로 냉각시킨, 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)프로판-2-온 (8.0 g, 45 mmol)과 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트 (13.5 mL, 68 mmol)가 용해된 THF (100 mL) 용액에, NaH (60%, 2.7 g, 68 mmol)를 첨가하였다. 수득되는 용액을 0℃에서 1시간 교반한 다음 실온으로 승온되게 두었다. 실온에서 12시간 교반한 후, 반응물을 포화 NH_4Cl (100 mL)로 퀀칭하고, Et_2O (2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조한 다음, 여과 및 농축하였다. 미정제 잔류물을 EtOH (80 mL)에 용해하여, H_2 1 atm 하에 PtO_2 (200 mg) 상에서 4시간 동안 수소 첨가 반응을 수행하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과한 다음 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카 겔에서 정제하여 (9:1 Hex/EtOAc), 원하는 산물을 투명한 오일로 수득하였다 (9.3 g, 83%).

[1721] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.93 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 1.22 - 1.28 (m, 3 H) 2.07 - 2.14 (m, 1 H) 2.16 - 2.25 (m, 1 H) 2.27 - 2.34 (m, 1 H) 2.38 - 2.45 (m, 1 H) 2.50 - 2.57 (m, 1 H) 4.12 (q, *J*=7.25 Hz, 2 H) 5.92 (s, 2 H) 6.60 (dd, *J*=7.88, 1.58 Hz, 1 H) 6.66 (d, *J*=1.58 Hz, 1 H) 6.72 (d, *J*=7.57 Hz, 4 H).

[1722] **공정 4: 4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-3-메틸부탄산**

[1723] 에틸 4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-3-메틸부타노에이트 (9.3 g, 37.2 mmol)가 용해된 EtOH (20 mL) 용액에, NaOH (10%, 100 mL)를 첨가하였다. 수득되는 혼탁한 용액을 70℃에서 1시간 가열하였다. 수득되는 노란색 용액을 0℃로 냉각시킨 다음 진한 HCl (20 mL)로 산성화하였다. 반응 혼합물을 DCM (2 x 100 mL)으로 추출하고, 조합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 원하는 산물을 수득하였다 (8.2 g, 99%).

[1724] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.97 (d, *J*=6.31 Hz, 3 H) 2.10 - 2.26 (m, 2 H) 2.32 - 2.40 (m, 1 H) 2.41 - 2.48 (m, 1 H) 2.51 - 2.59 (m, 1 H) 5.92 (s, 2 H) 6.60 (dd, *J*=7.88, 1.58 Hz, 1 H) 6.66 (d, *J*=1.58 Hz, 1 H) 6.72 (d, *J*=7.88 Hz, 1 H).

[1725] **공정 5: 7-메틸-7,8-디하이드로나프토[2,3-d][1,3]디옥솔-5(6H)-온**

[1726] 4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-3-메틸부탄산 (1.1 g, 5.0 mmol)이 용해된 CH_3CN (17 mL) 용액에 K_2CO_3 (1.4 g, 10 mmol)와 $POCl_3$ (2.3 mL, 25 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 30분간 가열한 다음 실온으로 냉각되게 두었다. 조산물 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 10% NaOH를 사용하여 pH 10으로 염기성화하였다. 수상을 DCM (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기상을 $MgSO_4$로 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 원하는 산물 (720 mg, 70%)을 베이지색 고형물로 수득하였다.

[1727] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.12 (d, *J*=6.31 Hz, 3 H) 2.20 - 2.33 (m, 2 H) 2.56 - 2.63 (m, 1 H) 2.64 - 2.72 (m, 1 H) 2.83 - 2.91 (m, 1 H) 6.00 (s, 2 H) 6.65 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H).

[1728] **공정 6: 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로-[1,3]디옥솔로**

[4',5':4,5]벤조[1,2-h]퀴놀린-3-카르복실레이트

[1729] 7-메틸-7,8-디하이드로나프토[2,3-d][1,3]디옥솔-5(6H)-온 (3.0 g, 14.7 mmol)이 용해된 DCM (30 mL) 용액에 2,4-디메톡시벤질아민 (2.4 mL, 16.2 mmol)과 NEt_3 (6.1 mL, 44.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음 $TiCl_4$ 용액 (1M DCM, 8.8 mL, 8.8 mmol)을 30분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 그런 후, 혼합물을 DCM (20 mL)으로 희석하고, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ (20 mL)로 퀀칭하였다. 왕성하게 교반한 후, 유기상을 PTFE 상 분리기를 이용하여 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 원하는 산물 (4.0 g, 77%)을 오렌지색 고형물로 수득하였으며, 이를 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에 바로 사용하였다.

[1730] 조산물 1-(2,4-디메톡시페닐)-N-(7-메틸-7,8-디하이드로나프토[2,3-d][1,3]디옥솔-5(6H)-일리덴)메탄아민 (1.0 g, 2.8 mmol)과 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (0.8 g, 4.2 mmol)를 Ph_2O (3.0 mL) 중에 함께 혼합하였다. 혼합물을 220℃로 예열된 가열 블록 위에 놓고, 15분간 가열하였다. 그 후, 가열 블록을 제거하여, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 두었다. 조산물 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼으로 직접 정제하여 (헥산 -> EtOAc/헥산 농도구배 40-90%), 산물을 노란색 폼으로서 수득하였다 (0.8 g, 61%).

[1731] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.85 (d, *J*=6.94 Hz, 3 H) 2.54 (dd, *J*=14.66, 1.73 Hz, 1 H) 2.96 (dd, *J*=14.19, 5.67 Hz, 1 H) 3.30 - 3.39 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 5.18 (br. s., 1 H) 5.34 (d, *J*=15.76 Hz, 1 H) 5.97 (dd, *J*=11.03, 1.26 Hz, 2 H) 6.40 - 6.48 (m, 2 H) 6.77 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.09 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H) 13.60 (s, 1 H).

[1732] **공정 7: 4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-h]퀴놀린-3-카르복실산**

[1733] 메틸 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-h]퀴놀린-3-카르복실레이트 (313 mg, 0.7 mmol)이 용해된 EtOAc (7 mL) 용액에 요오드화 리튬 (0.26 g, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 용액을 60℃에서 1.5시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시켜 EtOAc (20 mL)로 희석하였다. 반응 혼합물을 1M HCl (20 mL), 10% $Na_2S_2O_3$ (20 mL) 및 브린 (20 mL)으로 세척하였다. 그런 후, 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 미정제 잔류물을 이후 DCM (5 mL)에 용해시키고, TFA (1 mL)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 교반한 후, MeOH (5 mL)를 첨가하였다. 석출물을 여과하여, 원하는 산물 (100 mg)을 2단계에 걸쳐 46% 수율로 밝은 노란색 고형물로서 수득하였다.

[1734] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.91 (d, *J*=6.94 Hz, 3 H) 2.68 - 2.76 (m, 1 H) 2.93 - 3.06 (m, 1 H) 3.17 - 3.28 (m, 1 H) 6.13 (s, 2 H) 7.04 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 12.54 (br. s, 1 H) 13.64 (br. s, 1 H) 16.04 (br. s, 1 H). LC-MS: 316.1 $[M+H]^+$, RT 0.77분.

[1735] **실시예 107**

[1736] **4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-8-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실산(화합물 107)**

[1737] **공정 1: 2-(3-클로로페닐)-N-메톡시-N-메틸아세타미드**

[1738] 실시예 106, 공정 1의 공정에 따라, DCM (50 mL) 중의 2-(3-클로로페닐)아세트산 (4.2 g, 24.6 mmol), CDI (4.4 g, 27 mmol) 및 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (2.9 g, 27 mmol)로부터 표제 화합물을 투명한 오일로서 수득하였다 (4.2 g, 80%).

[1739] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 3.20 (s, 3 H) 3.64 (s, 3 H) 3.74 (s, 2 H) 7.15 - 7.32 (m, 4 H).

[1740] **공정 2: 1-(3-클로로페닐)프로판-2-온**

[1741] 실시예 106, 공정 2의 공정에 따라, THF (40 mL) 중의 2-(3-클로로페닐)-N-메톡시-N-메틸아세타미드 (4.2 g, 20 mmol) 및 메틸마그네슘 브로마이드 (3M THF, 7.3 mL, 22 mmol)로부터 표제 화합물을 수득하였다 (3.0 g, 89%).

[1742] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.09 (s, 3 H) 3.59 (s, 11 H) 6.99 (dt, *J*=5.99, 1.89 Hz, 1 H) 7.03 - 7.22 (m, 3 H).

[1743] **공정 3: 에틸 4-(3-클로로페닐)-3-메틸부타노에이트**

[1744] 실시예 106, 공정 3의 공정에 따라, THF(20 mL) 중의 1-(3-클로로페닐)프로판-2-온 (3.0 g, 17.8 mmol), 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트 (5.4 mL, 26.7 mmol)과 NaH (60%, 1.1 g, 26.7 mmol)로부터 원하는 중간 산물을 수득한 후, EtOH (50 mL) 중에서 H_2 1 atm 하에 PtO_2 (100 mg) 상에서 수소 첨가 반응을 수행하여, 표제 화합물을 수득하였다 (3.1 g, 74%).

[1745] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.97 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 1.27 - 1.30 (m, 3 H) 2.12 - 2.19 (m, 1 H) 2.22 - 2.33 (m, 2 H) 2.47 (d, *J*=7.57 Hz, 1 H) 2.61 (d, *J*=6.31 Hz, 1 H) 4.09 - 4.15 (m, 3 H) 7.03 - 7.07 (m, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 3 H).

[1746] **공정 4: 4-(3-클로로페닐)-3-메틸부탄산**

[1747] 실시예 106, 공정 4의 공정에 따라, EtOH (10 mL) 중의 에틸 4-(3-클로로페닐)-3-메틸부타노에이트 (4.0 g, 16.6 mmol) 및 10% NaOH (50 mL)로부터 표제 화합물을 수득하였다 (3.0 g, 85%).

[1748] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.86 (d, *J*=6.31 Hz, 3 H) 2.07 (s, 1 H) 2.08 - 2.16 (m, 1 H) 2.17 - 2.24 (m, 1 H) 2.42 - 2.48 (m, 1 H) 2.59 - 2.66 (m, 1 H) 7.13 - 7.22 (m, 1 H) 7.24 - 7.36 (m, 2 H).

[1749] **공정 5: 6-클로로-3-메틸-3,4-디하이드로나프탈렌-1(2H)-온**

[1750] 4-(3-클로로페닐)-3-메틸부탄산 (0.9 g, 4.2 mmol)이 용해된 DCM (10 mL) 용액에 옥살릴 클로라이드 (0.4 mL, 4.6 mmol) 및 DMF (2 방울)를 첨가하였다. 수득되는 용액을 가스 발생이 끝날 때까지 실온에서 1시간 교반하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 농축하고, 미정제 잔류물을 DCE (40 mL)에 용해하였다. 수득되는 용액에 $AlCl_3$ (0.56 g, 4.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반한 다음, 얼음에 부어 DCM (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기상을 조합하여 Na_2SO_4로 건조한 다음, 여과 및 농축하여, 표제 화합물 (0.62 g, 75%)을 위치 이성질체(regioisomer)들의 4:1 혼합물로 수득하였다.

[1751] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.15 (d, *J*=6.30 Hz, 3 H) 2.24 - 2.38 (m, 2 H) 2.61 - 2.77 (m, 2 H) 2.91 - 3.02 (m, 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 2 H) 7.96 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H).

[1752] **공정 6: 메틸 8-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실레이트**

[1753] 실시예 106, 공정 6의 공정에 따라, DCM (40 mL) 중에 6-클로로-3-메틸-3,4-디하이드로나프탈렌-1(2H)-온 (2.5 g, 12.8 mmol), 2,4-디메톡시벤질아민 (2.2 mL, 14.1 mmol), NEt_3 (5.5 mL, 38 mmol) 및 $TiCl_4$ 용액 (1M DCM, 7.7 mL, 7.7 mmol)을 반응시켜, 원하는 중간산물을 수득한 다음, 이를 실시예 106의 공정 6에 기술된 공정에 따라 Ph_2O (10.0 mL) 중에서 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (2.4 g, 12.8 mmol)와 반응시켜, 표제 화합물을 수득하였다 (2.4 g, 40%).

[1754] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.83 (d, *J*=6.94 Hz, 3 H) 2.56 - 2.65 (m, 1 H) 2.94 - 3.05 (m, 1 H) 3.35 - 3.44 (m, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 5.04 - 5.15 (m, 1 H) 5.27 - 5.34 (m, 1 H) 6.38 - 6.41 (m, 1 H) 6.42 - 6.47 (m, 1 H) 7.04 - 7.09 (m, 1 H) 7.10 - 7.16 (m, 1 H) 7.27 - 7.29 (m, 1 H) 7.33 - 7.40 (m, 1 H).

[1755] **공정 7: 4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-8-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실산**

[1756] 오븐에서 건조시킨 바이얼을 배기시킨 다음 아르곤을 다시 충전하였다. 바이얼에 메틸 8-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실레이트 (106 mg, 0.22 mmol), 2-(2'-디-*tert*-부틸포스핀)비페닐팔라듐(II) 아세테이트 (10 mg, 0.022 mmol) 및 *t*-BuONa (63 mg, 0.66 mmol)를 투입하였다. 바이얼을 배기시킨 다음 아르곤을 다시 충전하였다. 고형 혼합물에 톨루엔 (2.0 mL) 및

피롤리딘 (0.06 mL, 0.7 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 2시간 가열하였다. 반응물을 1N HCl로 퀀칭한 다음 $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 pH 7로 중화하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (5X20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 농축하고, 잔류물을 DCM (10 mL)에 용해하였다. TFA (1 mL)를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 1시간 교반하였다. 그런 후, MeOH (5 mL)를 이 용액에 첨가하고, 제조되는 고형물을 여과하여, 표제 화합물을 수득하였다 (30 mg, 40%).

[1757] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.90 (d, J=6.94 Hz, 3 H) 1.98 (m, 4 H) 2.62 - 2.71 (m, 1 H) 2.97 - 3.06 (m, 1 H) 3.19 - 3.28 (m, 1 H) 3.35 - 3.41 (m, 4 H) 6.49 - 6.54 (m, 2 H) 7.89 - 7.96 (m, 1 H) 12.39 (br. s, 1 H) 13.56 (br. s, 1 H) 16.08 (br. s, 1 H). LC-MS: 316.1 $[M+H]^+$, RT 0.77분.

[1758] **실시예 108**

[1759] **8-(디메틸아미노)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실산(화합물 108)**

[1760] 표제 화합물은, 실시예 107 (공정 7)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 메틸 8-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실레이트 (실시예 107, 공정 6)와 디메틸아민 용액으로부터 제조하였다.

[1761] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.90 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 2.67 (d, J=15.1 Hz, 1 H) 2.96 - 3.02 (m, 1 H) 3.03 (s, 6 H) 3.19 - 3.27 (m, 1 H) 6.57 - 6.70 (m, 2 H) 7.92 (d, J=9.5 Hz, 1 H) 12.42 (br. s., 1 H) 13.55 (s, 1 H). LC-MS 313.3 $[M-H]^-$, 315.3 $[M+H]^+$, RT 1.27분.

[1762] **실시예 109**

[1763] **8-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 109)**

[1764] 표제 화합물은, 실시예 107 (공정 7)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 메틸 8-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실레이트 (실시예 107, 공정 6)와 3-디메틸아미노피롤리딘으로부터 제조하였다. 최종 산물을 HCl/Et_2O로 처리한 후 하이드로클로라이드 염으로 수득하였다.

[1765] ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 0.81 (d, J=7.30 Hz, 3 H) 2.16 - 2.30 (m, 2 H) 2.44 - 2.55 (m, 2 H) 3.25 (s, 6 H) 3.32 - 3.43 (m, 4 H) 3.92 - 4.08 (m, 2 H) 6.47 - 6.62 (m, 2 H) 7.53 - 7.68 (m, 1 H). LC-MS: 384.4 $[M+H]^+$, RT 0.58분.

[1766] **실시예 110**

[1767] **8-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실산트리플루오로아세테이트 (화합물 110)**

[1768] 표제 화합물은, 실시예 107 (공정 7)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 메틸 8-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-5-메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[h]퀴놀린-3-카르복실레이트 (실시예 107, 공정 6) 및 (cis,cis)-*N*,*N*-디벤질-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민으로부터 제조한 다음, $Pd(OH)_2$/C 상에서 H_2 1 atm 하의 수소 첨가 반응을 수행하여, TFA 염으로서 최종 산물을 수득하였다.

[1769] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.89 (d, J=7.25 Hz, 3 H) 2.23 - 2.30 (m, 1 H) 2.79 - 2.86 (m, 1 H) 3.03 - 3.12 (m, 1 H) 3.25 - 3.31 (m, 2 H) 3.32 - 3.35 (m, 4 H) 3.57 - 3.64 (m, 1 H) 6.47 - 6.54 (m, 2 H) 8.05 - 8.10 (m, 1 H) 9.61 - 9.69 (m, 1 H) 9.74 - 9.82 (m, 1 H). LC-MS: 368.2 $[M+H]^+$, RT 0.57분.

[1770] **실시예 111**

[1771] **9-(1,4-디아제판-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 111)**

[1772] 표제 화합물은, 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 6, 공정 3)와 tert-부틸 1,4-디아제판-1-카르복실레이트를 출발 물질로 하여, 실시예 6, 공정 4의 일반적인 2단계 부흐발트 커플링 및 탈보호 공정에 따라 제조하였다.

[1773] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 2.03 - 2.15 (m, 4 H), 2.22 - 2.32 (m, 2 H), 2.53 - 2.57 (m, 2 H), 3.09 - 3.18 (m, 2 H), 3.20 - 3.28 (m, 2 H), 3.54 - 3.64 (m, 2 H), 3.75 - 3.89 (m, 2 H), 6.75 - 6.87 (m, 2 H), 7.38 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 8.98 - 9.13 (br s, 2 H), 12.65 - 12.77 (br s, 1 H), 13.74 - 13.84 (br s, 1 H), 16.13 - 16.46 (br s, 1 H). LC-MS 370.2 $[M+H]^+$, 368.2 $[M-H]^-$, RT 0.89분.

[1774] 실시예 112

[1775] **4-하이드록시-9-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 112)**

[1776] 표제 화합물은, 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 6, 공정 3)와 1-메틸-1,4-디아제판을 출발 물질로 하여, 실시예 6, 공정 4의 일반적인 2단계 부흐발트 커플링 및 탈보호 공정에 따라 제조하였다.

[1777] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 2.03 - 2.38 (m, 6 H), 2.52 - 2.58 (m, 2 H), 2.81 (d, *J*=4.4 Hz, 3 H), 3.09 - 3.22 (m, 2 H), 3.40 - 3.60 (m, 4H), 3.70 - 3.79 (m, 1 H), 3.86 - 3.96 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 7.39 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 10.48 - 10.61 (br s, 1 H), 12.65 - 12.76 (br s, 1 H), 13.74 - 13.82 (br s, 1 H), 16.23 - 16.44 (br s, 1 H). LC-MS 384.2 $[M+H]^+$, 382.2 $[M-H]^-$, RT 0.98분.

[1778] 실시예 113

[1779] **9-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 113)**

[1780] 표제 화합물은, 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 6, 공정 3)와 N,N-디메틸에탄-1,2-디아민을 출발 물질로 하여, 실시예 6, 공정 4의 일반적인 2단계 부흐발트 커플링 및 탈보호 공정에 따라 제조하였다.

[1781] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$/MeOH-*d*$_4$) δ ppm 2.02 - 2.11 (m, 2 H), 2.23 - 2.33 (m, 2 H), 2.75 - 2.90 (m, 8 H), 3.24 - 3.29 (m, 2 H), 3.46 - 3.51 (m, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 6.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H). LC-MS 358.2 $[M+H]^+$, 356.2 $[M-H]^-$, RT 0.94분.

[1782] 실시예 114

[1783] **9-((4aR,7aR)-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 114)**

[1784] 표제 화합물은, 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 6, 공정 3)와 (4aR,7aR)-tert-부틸 옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-1-카르복실레이트를 출발 물질로 하여, 실시예 6, 공정 4의 일반적인 2단계 부흐발트 커플링 및 탈보호 공정에 따라 제조하였다.

[1785] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$/MeOH-*d*$_4$) δ ppm 1.98 - 2.13 (m, 2 H), 2.19 - 2.33 (m, 2 H), 2.72 - 2.84 (m, 2 H), 2.88 - 2.99 (m, 2 H), 3.14 - 3.22 (m, 2 H), 3.31 - 3.42 (m, 2 H), 3.43 - 3.53 (m, 2 H), 3.59 - 3.70 (m, 2 H), 3.84 - 3.93 (m, 2 H), 6.49 - 6.63 (m, 2 H), 7.38 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H). LC-MS 396.4 $[M+H]^+$, 394.3 $[M-H]^-$, RT 0.95분.

[1786] 실시예 115

[1787] **4-하이드록시-9-((4aR,7aR)-1-메틸헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하**

이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 115)

[1788] 표제 화합물은, 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 6, 공정 3)와 (4aR,7aR)-1-메틸옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘을 출발 물질로 하여, 실시예 6, 공정 4의 일반적인 2단계 부흐발트 커플링 및 탈보호 공정에 따라 제조하였다.

[1789] ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 1.97 - 2.07 (m, 2 H), 2.51 - 2.72 (m, 2 H), 2.83 - 2.95 (m, 2 H), 3.02 - 3.14 (m, 2 H), 3.58 - 3.74 (m, 5 H), 3.77 - 3.87 (m, 2 H), 4.06 - 4.21 (m, 2 H), 4.22 - 4.35 (m, 2 H), 4.36 - 4.49 (m, 2 H), 7.36 - 7.45 (m, 2 H), 8.16 - 8.22 (m, 1 H). LC-MS 410.2 $[M+H]^+$, 408.2 $[M-H]^-$, RT 1.00분.

[1790] 실시예 116

[1791] **9-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 116)**

[1792] 표제 화합물은, 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 6, 공정 3)와 N,N-디메틸피페리딘-4-아민을 출발 물질로 하여, 실시예 6, 공정 4의 일반적인 2단계 부흐발트 커플링 및 탈보호 공정에 따라 제조하였다.

[1793] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO*-d_6) δ ppm 1.69 (br. s., 2 H), 2.01 - 2.19 (m, 4 H), 2.26 (br. s., 2 H), 2.64 - 2.90 (m, 10 H), 3.32 (br. s., 1 H), 4.06 (br. s., 2 H), 6.99 (br. s., 2 H), 7.38 (br. s., 1 H), 10.85 - 11.03 (br s, 1 H), 12.74 (br. s., 1 H), 13.79 (br. s., 1 H), 16.10 - 16.46 (br s, 1 H). LC-MS 398.3 $[M+H]^+$, 396.3 $[M-H]^-$, RT 0.90분.

[1794] 실시예 117

[1795] **9-(3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 117)**

[1796] 표제 화합물은, 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 6, 공정 3)와 N,N-디메틸피페리딘-3-아민을 출발 물질로 하여, 실시예 6, 공정 4의 일반적인 2단계 부흐발트 커플링 및 탈보호 공정에 따라 제조하였다.

[1797] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO*-d_6) δ ppm 1.51 - 1.63 (m, 1 H), 1.64 - 1.75 (m, 1 H), 1.82 - 1.91 (m, 1 H), 2.04 - 2.17 (m, 4 H), 2.20 - 2.34 (m, 2 H), 2.53 - 2.60 (m, 2H), 2.74 - 2.87 (m, 6 H), 3.02 - 3.12 (m, 1 H), 3.23 - 3.31 (m, 1 H), 3.80 - 3.89 (m, 1 H), 4.15 - 4.25 (m, 1 H), 6.97 - 7.08 (m, 2 H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 10.51 - 10.69 (br s, 1 H), 12.69 - 12.80 (br s, 1 H), 13.73 - 13.85 (br s, 1 H), 16.17 - 16.42 (br s, 1 H). LC-MS 398.3 $[M+H]^+$, 396.3 $[M-H]^-$, RT 0.99분.

[1798] 실시예 118

[1799] **4-하이드록시-2-옥소-9-(피페리딘-4-일아미노)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 118)**

[1800] 표제 화합물은, 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 6, 공정 3)와 tert-부틸 4-아미노피페리딘e-1-카르복실레이트를 출발 물질로 하여, 실시예 6, 공정 4의 일반적인 2단계 부흐발트 커플링 및 탈보호 공정에 따라 제조하였다.

[1801] ^{1}H NMR ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO*-d_6) δ ppm 1.65 (br. s., 2 H), 2.05 (br. s., 4 H), 2.27 (br. s., 2 H), 2.98 (br. s., 3 H), 3.29 (br. s., 4 H), 6.61 (br. s., 2 H), 7.11 - 7.40 (m, 1 H), 8.32 - 8.66 (m, 1 H), 9.12 (br. s., 2 H), 12.62 (br. s., 1 H), 13.75 (br. s., 1 H), 16.03 - 16.60 (br s, 1 H). LC-MS 370.2 $[M+H]^+$, 368.2 $[M-H]^-$, RT 0.96분.

[1802] 실시예 119

[1803] **4-하이드록시-2-옥소-9-(피페라진-1-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 119)**

[1804] 표제 화합물은, 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 6, 공정 3)와 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트를 출발 물질로 하여, 실시예 6, 공정 4의 일반적인 2단계 부흐발트 커플링 및 탈보호 공정에 따라 제조하였다.

[1805] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 2.03 - 2.15 (m, 2 H), 2.19 - 2.31 (m, 2 H), 2.53 - 2.60 (m, 2 H), 3.17 - 3.26 (m, 4 H), 3.45 - 3.60 (m, 4 H), 6.96 - 7.05 (m, 2 H), 7.42 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 9.14 - 9.28 (br s, 2 H), 12.72 - 12.82 (br s, 1 H), 13.76 - 13.86 (br s, 1 H), 16.20 - 16.43 (br s, 1 H). LC-MS 356.2 $[M+H]^+$, 354.3 $[M-H]^-$, RT 0.49분.

[1806] 실시예 120

[1807] **4-하이드록시-9-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 120)**

[1808] 표제 화합물은, 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 6, 공정 3)와 1-메틸피페라진을 출발 물질로 하여, 실시예 6, 공정 4의 일반적인 2단계 부흐발트 커플링 및 탈보호 공정에 따라 제조하였다.

[1809] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 2.03 - 2.14 (m, 2 H), 2.20 - 2.31 (m, 2 H), 2.53 -2.59 (m, 2 H), 2.82 (s, 3 H), 3.08 - 3.25 (m, 4 H), 3.44 - 3.56 (m, 2 H), 3.98 - 4.08 (m, 2 H), 6.95 - 7.07 (m, 2 H), 7.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 10.66 - 10.83 (br s, 1 H), 12.74 - 12.84 (br s, 1 H), 13.75 - 13.85 (br s, 1 H), 16.13 - 16.46 (br s, 1 H). LC-MS 370.3 $[M+H]^+$, 368.3 $[M-H]^-$, RT 0.49분.

[1810] 실시예 121

[1811] **4-하이드록시-2-옥소-9-(2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 121)**

[1812] 표제 화합물은, 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 6, 공정 3)와 tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트를 출발 물질로 하여, 실시예 6, 공정 4의 일반적인 2단계 부흐발트 커플링 및 탈보호 공정에 따라 제조하였다.

[1813] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 2.03 - 2.12 (m, 2 H), 2.21 - 2.34 (m, 4 H), 3.33 - 3.39 (m, 2 H), 3.57 (br s, 2 H), 3.88 - 3.96 (m, 2 H), 3.97 - 4.06 (m, 2 H), 6.48 - 6.54 (m, 2 H), 7.36 (*J* = 9.2 Hz, 1 H), 9.01 - 9.14 (br s, 1 H), 9.22 - 9.36 (br s, 1 H), 12.65 - 12.72 (br s, 1 H), 13.71 - 13.82 (br s, 1 H), 16.13 - 16.46 (br s, 1 H). LC-MS 382.3 $[M+H]^+$, 380.2 $[M-H]^-$, RT 0.88분.

[1814] 실시예 122

[1815] **4-하이드록시-2-옥소-9-(2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 122)**

[1816] 표제 화합물은, 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 6, 공정 3)와 tert-부틸 2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트를 출발 물질로 하여, 실시예 6, 공정 4의 일반적인 2단계 부흐발트 커플링 및 탈보호 공정에 따라 제조하였다.

[1817] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 1.93 - 2.12 (m, 7 H), 2.22 - 2.32 (m, 2 H), 3.14 - 3.19 (m, 2 H), 3.27 - 3.35 (m, 3 H), 3.40 - 3.44 (m, 4 H), 6.49 - 6.53 (m, 2 H), 7.36 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 9.00 - 9.13 (br s, 2 H), 12.67 - 12.72 (br s, 1 H), 13.75 - 13.79 (br s, 1 H), 16.24 - 16.41 (br s, 1 H). LC-MS

396.4 $[M+H]^+$, 394.3 $[M-H]^-$, RT 0.89분.

[1818] 실시예 123

[1819] **4-하이드록시-9-(7-메틸-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 123)**

[1820] 표제 화합물은, 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 6, 공정 3)와 2-메틸-2,7-디아자스피로[4.4]노난을 출발 물질로 하여, 실시예 6, 공정 4의 일반적인 2단계 부흐발트 커플링 및 탈보호 공정에 따라 제조하였다.

[1821] ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.10 - 2.33 (m, 6 H), 2.37 - 2.45 (m, 2 H), 2.56 - 2.63 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.16 - 3.25 (m, 1 H), 3.38 - 3.42 (m, 1 H), 3.48 - 3.55 (m, 3 H), 3.69 - 3.74 (m, 1 H), 3.77 - 3.84 (m, 1 H), 6.57 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H). LC-MS 410.4 $[M+H]^+$, 408.3 $[M-H]^-$, RT 0.90분.

[1822] 실시예 124

[1823] **9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-10,11-디플루오로-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 124)**

[1824] 공정 1: **2,3,4-트리플루오로-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-온**

[1825] 표제 화합물은, 실시예 2, 공정 1-5에 따라 6-브로모-2,3,4-트리플루오로벤즈알데하이드로부터 제조하였다.

[1826] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-d) 1.83 - 1.91 (m, 4 H) 2.72 (m, 2 H) 2.81 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 6.82 (m, 1 H), RT 1.20분.

[1827] 공정 2: **2-((cis,cis)-6-(디벤질아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-3,4-디플루오로-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-5-온**

[1828] 공정 1로부터 유래된 산물 (214 mg, 1 mmol)을 N,N-디벤질-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민 (1.1 mmol) 및 K_2CO_3 (276 mg, 2 mmol)와 함께 DMSO (1 mL)에 용해하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 교반한 다음 물과 EtOAc로 분리하였다. 유기층을 농축하고, 실리카 겔에서 크로마토그래피를 수행하여 (0-20% EtOAc / 헥산), 표제 화합물을 수득하였다 (130 mg, 27%).

[1829] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 - 1.78 (m, 4 H) 2.58 (m, 2 H) 2.65 (m, 1 H) 2.77 (m, 2 H) 2.94 (m, 1 H) 3.21 (br. s., 4 H) 3.31 (m, 1 H) 3.35 (m, 2 H) 3.53 (m, 2 H) 6.29 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.29 - 7.52 (m, 10 H). LC-MS 473.5 $[M+H]^+$, RT 1.41분.

[1830] 공정 3: **메틸 9-((cis,cis)-6-(디벤질아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-1-(2,4-디메톡시벤질)-10,11-디플루오로-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트**

[1831] 표제 화합물은, 실시예 6, 공정 2-3에 따라 공정 2의 중간산물로부터 제조하였다. LC-MS 748.4 $[M+H]^+$, RT 1.84분.

[1832] 공정 4: **9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-10,11-디플루오로-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드**

[1833] 표제 화합물은, 실시예 9의 골정에 따라 공정 3의 중간산물로부터 제조하였다.

[1834] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.74 (m, 1 H) 2.03 (m, 2 H) 2.16 (m, 2 H) 2.35 (m, 1 H) 2.64 (m, 2 H) 2.85 (m, 1 H) 3.72 - 3.85 (m, 4 H) 6.60 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 8.43 - 8.50 (m, 3 H) 12.88 (br. s., 1 H) 13.82 (br. s., 1 H) 16.19 (br. s., 1 H). LC-MS 402.1 $[M-H]^-$, 404.0 $[M+H]^+$, RT 0.88분.

[1835] 실시예 125

[1836] **9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-11-플루오로-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 125)**

[1837] **공정 1: 메틸 9-브로모-1-(2,4-디메톡시벤질)-11-플루오로-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트**

[1838] 표제 화합물은, 실시예 6, 공정 1-3에 따라 3-브로모-5-플루오로벤즈알데하이드로부터 제조하였다.

[1839] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.49 (td, *J*=13.7, 7.0 Hz, 1 H) 1.81 - 2.02 (m, 3 H) 2.28 (dd, *J*=13.2, 6.4 Hz, 1 H) 2.99 (dd, *J*=14.1, 5.6 Hz, 1 H) 3.46 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 4.04 (s, 3 H) 5.33 (s, 2H) 6.16 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 6.28 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1 H) 6.84 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.07 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H) 7.29 (dd, *J*=9.1, 1.8 Hz, 1 H). LC-MS 530.0, 532.0 $[M-H]^-$, 532.0, 534.0 $[M+H]^+$, RT 1.60분.

[1840] **공정 2: 9-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-11-플루오로-4-하이드록시-2-옥소-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드**

[1841] 표제 화합물은, 실시예 6, 공정 4와 실시예 9의 공정에 따라 공정 1의 중간산물로부터 제조하였다.

[1842] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.72 (m, 1 H) 2.03 (m, 2 H) 2.17 (m, 2 H) 2.38 (m, 1 H) 2.66 (m, 2 H) 2.86 (m, 1 H) 3.38 (dt, *J*=10.3, 2.2 Hz, 2 H) 3.63 (d, *J*=10.3 Hz, 2 H) 6.41 - 6.46 (m, 2 H) 8.41 (br. s., 3 H) 12.78 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H) 16.28 (br. s., 1 H). LC-MS 384.3 $[M-H]^-$, 386.3 $[M+H]^+$, RT 0.79분.

[1843] 실시예 126

[1844] **4-하이드록시-2-옥소-10-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산(화합물 126)**

[1845] **공정 1. 메틸 10-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트**

[1846] CH_2Cl_2 (6 mL) 중에 교반한 2-브로모-7,8,9,10-테트라하이드로벤조[8]아눌렌-5(6H)-온 (0.37 g, 1.5 mmol) (미국 특허 US20090202478에 개시된 공정에 따라 제조함) 용액에 2,4-디메톡시벤질아민 (0.28 g, 1.6 mmol, 1.1 eq)과 Et_3N (0.5 mL, 3.9 mmol, 2.6 eq)를 0℃에서 순차적으로 첨가하였다. $TiCl_4$ (CH_2Cl_2 중의 1.0M 1.0 mL, 1.0 mmol, 0.67 eq) 용액을 혼합물에 시린지 펌프를 사용하여 0℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 반응물을 $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 퀀칭하고, Et_2O로 추출하였다. 조합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조한 다음 농축하여 노란색 오일 (~ 0.6 g)을 수득하였으며, 이는 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[1847] 190℃에서 융용시킨 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (0.51 g, 2.7 mmol, 1.8 eq)에 Ph_2O (3 mL) 중의 상기에서 수득한 조산물 (~0.6 g, ca. 1.5 mmol) 용액을 점적 첨가하고, 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (4.7 g, 24.7 mmol, 1.8 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 190℃에서 1시간 동안 쇼트-패스형 증류 장치를 결합시켜 용매를 제거하는 동안에 계속 가열하였다. 메탄올 증류가 끝나면 가열을 중지하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되게 둔 후 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산 중의 0-100% EtOAc), 표제 화합물을 수득하였다 (0.62 g, 1.2 mmol, 78%, 2단계).

[1848] ^{1}H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.31-1.45 (m, 3 H), 1.84-1.96 (m, 3 H), 2.23-2.34 (m, 1 H), 2.88-2.93 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.85 (s, 2 H), 6.31 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 6.35 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1 H), 6.63 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.39-7.42 (m, 2 H). LC-MS 582.2/530.2 $[M+H]^+$, RT 0.99분.

[1849] **공정 2. 1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-10-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사**

이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산

[1850] 공정 1로부터 수득한 중간산물 (0.10 g, 0.19 mmol)을 피롤리딘 (0.027 g, 0.38 mmol, 2.0 eq), 2-(2'-디-*tert*-부틸포스핀)비페닐팔라듐(II) 아세테이트 (4 mg, 5 mol%) 및 *t*-BuONa (0.11 g, 1.14 mmol, 6.0 eq)와 톨루엔 (1 mL) 중에서 혼합하였다. 반응 플라스크를 진공으로 퍼징하여 혼합물을 탈기한 다음 아르곤을 재충전하였다 (3x). 반응 혼합물을 2시간 동안 왕성하게 자기 교반하면서 80℃로 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 여과하고, 수득되는 고형물을 EtOAc로 세척하였다. 여과물을 농축하고, 실리카 겔에서 크로마토그래피로 정제하여 (0-100% EtOAc / 디클로로메탄), 산물을 노란색 고형물로 수득하였다 (0.09 g, 94%). LC-MS 505.4 $[M+H]^+$, RT 1.05분.

[1851] **<u>공정 3.</u> 4-하이드록시-2-옥소-10-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산**

[1852] 상기 중간산물 (0.09 g, 0.18 mmol)이 용해된 CH_2Cl_2 (1.0 mL) 현탁물에 TFA (1.0 mL)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 교반하였다. 반응을 LC-MS로 모니터링하였다. 완료 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (1.5 mL)에 용해한 다음 HCl (2.0 mL, 에테르 중의 2.0M)을 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하여, 원하는 산물 (0.055 g, 0.14 mmol, 79%)을 밝은 노란색 고형물로서 수득하였다.

[1853] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31-1.41 (m, 2 H), 1.48-1.53 (m, 1 H), 1.91-2.16 (m, 6 H), 2.36-2.37 (m, 1 H), 2.64-2.85 (m, 2 H), 3.28-3.31, (m, 4 H). 6.50-6.51 (m, 2 H), 7.18 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 12.65 (s, 1 H), 13.86 (s, 1 H). LC-MS 355.3 $[M+H]^+$, RT 0.90분.

[1854] **<u>실시예 127</u>**

[1855] **10-((cis,cis)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 127)**

[1856] 표제 화합물은, 메틸 10-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 126, 공정 1)와 (cis,cis)-N,N-디벤질-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-아민을 출발 물질로 하여, 실시예 126, 공정 2-3에 기술된 2 단계 공정과 실시예 9의 탈보호 공정에 따라 제조하였다.

[1857] ^{1}H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.46-1.48 (m, 2 H), 1.59-1.64 (m, 1 H), 1.96-2.00 (m, 1 H), 2.13-2.19 (m, 2 H), 2.23 (s, 1H), 2.26-2.28 (m, 1 H), 2.55 (s, 1H), 2.82-2.87 (m, 1 H), 2.95-2.99 (m, 1 H), 3.39-3.41 (m, 2 H), 3.79, (t, *J* = 9 Hz, 2 H). 6.61-6.64 (m, 2 H), 7.22 (d, *J* = 8 Hz, 1 H). LC-MS 382.4 $[M+H]^+$, RT 0.54분.

[1858] **<u>실시예 128</u>**

[1859] **4-하이드록시-2-옥소-10-(프로필아미노)-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실산(화합물 128)**

[1860] 표제 화합물은, 메틸 10-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 126, 공정 1)와 프로필아민을 출발 물질로 하여, 실시예 126, 공정 2-3에 기술된 2 단계 공정에 따라, 제조하였다.

[1861] ^{1}H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.09 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.47-1.53 (m, 2 H), 1.56-1.61 (m, 1 H), 1.78-1.83 (m, 2 H), 1.99-2.02 (m, 1 H), 2.18-2.22 (m, 1 H), 2.39-2.44 (m, 1 H), 2.96-3.04 (m, 2 H), 3.39-3.42 (m, 2 H), 7.38 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.58 (d, *J* = 8 Hz, 1 H). LC-MS 343.3 $[M+H]^+$, RT 1.33분.

[1862] **<u>실시예 129</u>**

[1863] **10-(에틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복**

실산(화합물 129)

[1864] 표제 화합물은, 메틸 10-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[7,8]사이클로옥타[1,2-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 126, 공정 1)와 에틸아민을 이용하여, 실시예 126, 공정 2-3에 기술된 2 단계 공정에 따라, 제조하였다.

[1865] ^{1}H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.50 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.55-1.61 (m, 3 H), 1.98-2.06 (m, 1 H), 2.19-2.22 (m, 1 H), 2.40-2.45 (m, 1 H), 2.96-3.04 (m, 2 H), 3.49-3.56 (m, 2 H), 7.40 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8 Hz, 1 H).

[1866] LC-MS 329.3 $[M+H]^+$, RT 0.79분.

[1867] **실시예 130**

[1868] **1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산(화합물 130)**

[1869] **공정 1: N-(1-메틸-6,7-디하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-일리덴)메탄아민**

[1870] 1-메틸-6,7-디하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-온 (실시예 16, 공정 7, 0.218 g, 1.03 mmol)이 용해된 DCM (3 mL) 용액에 $MeNH_2$ 용액 (2M THF, 2.00 mL, 4.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, $TiCl_4$ (1M DCM, 0.70 mL, 0.70 mmol) 용액을 30분에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM (10 mL)으로 희석한 다음, 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액 5 mL)로 퀀칭하였다. 왕성하게 교반한 후, 유기상을 PTFE 상 분리기를 이용하여 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 조산물을 (~0.23 g, quant)을 노란색 오일로서 수득하였고, 이를 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[1871] **공정 2: 메틸 1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1872] 상기에서 수득한 산물 N-(1-메틸-6,7-디하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-일리덴)메탄아민 (*ca.* 0.52 mmol)과 디메틸 2-(메톡시메틸렌)말로네이트 (0.16 g, 0.92 mmol)를 Ph_2O (1.0 mL) 중에 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 200℃에서 예열한 가열 블록 위에 놓고, 최초 MeOH 기포 발생이 관찰된 후 (내부 반응 온도 ~160℃에서 발생함) 10분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔 컬럼으로 직접 정제하여 (헥산 -> EtOAc/헥산 농도구배 40-100%), 산물을 노란색 폼으로서 수득하였다 (0.105 g, 60%의 2 단계 수율).

[1873] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.59 (ddd, *J*=14.1, 5.6, 1.9 Hz, 1 H) 2.86 (dd, *J*=14.1, 8.0 Hz, 1 H) 3.45 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 6.35 (ddd, *J*=10.1, 8.0, 5.6 Hz, 1 H) 6.58 (dd, *J*=3.2, 0.6 Hz, 1 H) 6.75 (dd, *J*=10.1, 1.9 Hz, 1 H) 7.22 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H). LC-MS 335.2 $[M+H]^+$, RT 1.19분.

[1874] **공정 3: 1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산**

[1875] 메틸 1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (48.5 mg, 0.15 mmol)가 용해된 THF (0.6 mL) 현탁물에 LiOH 용액 (1M H_2O, 0.3 mL, 0.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 1M HCl을 첨가하여, pH~2로 산성화하였다. 산물을 DCM (2x5 mL)으로 추출하고, 조합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하여 DCM을 제거함으로서, 산물 (40.7 mg, 88%)을 노란색 고형물로서 수득하였다.

[1876] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.64 (ddd, *J*=14.0, 5.7, 2.0 Hz, 1 H) 2.97 (dd, *J*=14.0, 7.9 Hz, 1 H) 3.56 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 6.35 (ddd, *J*=9.8, 7.9, 5.7 Hz, 1 H) 6.60 (dd, *J*=3.2, 0.6 Hz, 1 H) 6.77 (dd, *J*=9.8, 2.0 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 14.81 (br. s., 1 H). LC-MS 321.3 $[M+H]^+$, RT 1.17분.

[1877] 실시예 131

[1878] **4-하이드록시-1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산(화합물 131)**

[1879] **공정 1: 메틸 4-하이드록시-1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1880] 조산물 N-(1-메틸-6,7-디하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-일리덴)메탄아민 (실시예 130, 공정 1, *ca.* 0.52 mmol)과 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (0.17 g, 0.89 mmol)를 Ph_2O (1.0 mL) 중에 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 230℃에서 예열한 가열 블록 위에 놓고, 최초 MeOH 기포 발생이 관찰된 후 (내부 반응 온도 ~160℃에서 발생함) 10분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔 컬럼으로 직접 정제하여 (헥산 -> EtOAc/헥산 농도구배 40-100%), 산물을 노란색 폼으로서 수득하였다 (0.120 g, 66%의 2 단계 수율).

[1881] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.10 (ddd, *J*=14.5, 5.7, 1.9 Hz, 1 H) 3.29 (s, 3 H) 3.53 (ddd, *J*=14.5, 7.9, 0.9 Hz, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 4.02 (s, 3 H) 6.37 (ddd, *J*=9.9, 7.9, 5.7 Hz, 1 H) 6.57 (dd, *J*=3.2, 0.9 Hz, 1 H) 6.78 (dd, *J*=9.9, 1.9 Hz, 1 H) 7.21 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.71 (s, 1 H). LC-MS 349.3 $[M-H]^-$, 351.3 $[M+H]^+$, RT 1.32분.

[1882] **공정 2: 4-하이드록시-1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산**

[1883] 메틸 4-하이드록시-1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (58.0 mg, 0.17 mmol)가 용해된 EtOAc (1.0 mL) 현탁물에 LiI (60 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 출발 물질의 완전한 소모가 관찰될 때까지 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, HCl 수용액 (1M, 1.0 mL)으로 산성화하고, H_2O로 희석하였다. 산물을 EtOAc (3x5 mL)로 추출하였다. 유기상을 $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 4 mL) 및 NaCl (포화 수용액, 5 mL)로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여, 수득되는 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (55.6 g, quant).

[1884] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.15 (ddd, *J*=14.2, 5.7, 1.9 Hz, 1 H) 3.40 (s, 3 H) 3.55 (ddd, *J*=14.2, 8.0, 0.8 Hz, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 6.36 (ddd, *J*=9.9, 8.0, 5.7 Hz, 1 H) 6.59 (dd, *J*=3.2, 0.8 Hz, 1 H) 6.80 (dd, *J*=9.9, 1.9 Hz, 1 H) 7.24 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 13.85 (s, 1 H) 15.89 (s, 1 H). LC-MS 337.3 $[M+H]^+$, RT 1.34분.

[1885] 실시예 132

[1886] **1-에틸-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산(화합물 132)**

[1887] **공정들 1-2: 메틸 1-에틸-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[1888] 1-메틸-6,7-디하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-온 (실시예 16, 공정 7, 0.218 g, 1.03 mmol)이 용해된 DCM (3 mL) 용액에 $EtNH_2$ 용액 (2M THF, 2.00 mL, 4.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, $TiCl_4$ (1M DCM, 0.70 mL, 0.70 mmol) 용액을 30분에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 점적 첨가하였다. 반응물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM (10 mL)으로 희석한 다음 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 5 mL)로 퀀칭하였다. 왕성하게 교반한 후 유기상을 PTFE 상 분리기를 이용하여 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 조산물 (~0.25 g, quant)을 노란색 오일로서 수득하였고, 이를 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[1889] 상기에서 수득한 조산물 N-(1-메틸-6,7-디하이드로사이클로헵타[f]인돌-5(1H)-일리덴)에탄아민 (*ca.* 0.52 mmol)과 트리메틸 메탄트리카르복실레이트 (0.17 g, 0.89 mmol)를 Ph_2O (1.0 mL) 중에 함께 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 230℃에서 예열한 가열 블록 위에 놓고, 최초 MeOH 기포 발생이 관찰된 후 (내부 반응 온도 ~160

℃에서 발생함) 10분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔 컬럼으로 직접 정제하여 (헥산 -> EtOAc/헥산 40-100% 농도구배), 산물을 노란색 폼으로서 수득하였다 (0.127 g, 67%의 2 단계 수율).

[1890] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.01 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) 2.10 (ddd, *J*=14.2, 5.7, 2.2 Hz, 1 H) 3.50 (ddd, *J*=14.2, 8.0, 0.8 Hz, 1 H) 3.83 - 3.89 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 4.02 (s, 3 H) 4.06 - 4.16 (m, 1 H) 6.39 (ddd, *J*=10.1, 8.0, 5.7 Hz, 1 H) 6.57 (dd, *J*=3.2, 0.8 Hz, 1 H) 6.77 (dd, *J*=10.1, 2.2 Hz, 1 H) 7.21 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 13.64 (br. s., 1 H). LC-MS 363.3 $[M-H]^-$, 365.3 $[M+H]^+$, RT 1.38분.

[1891] **공정 3: 1-에틸-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산**

[1892] 메틸 1-에틸-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (0.126 g, 0.35 mmol)가 용해된 EtOAc (2.0 mL) 현탁물에 LiI (0.14 mg, 1.05 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 출발 물질의 완전한 소모가 관찰될 때까지 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, HCl 수용액 (1M, 2.0 mL)으로 산성화하고, H_2O로 희석하였다. 산물을 EtOAc (3x8 mL)로 추출하였다. 유기상을 $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 4 mL) 및 NaCl (포화 수용액, 5 mL)로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 산물을 노란색 고형물로서 수득하였다 (0.105 g, 87%).

[1893] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.02 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 2.15 (ddd, *J*=14.2, 5.7, 2.2 Hz, 1 H) 3.53 (ddd, *J*=14.2, 8.0, 0.9 Hz, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.96 - 4.05 (m, 1 H) 4.16 - 4.26 (m, 1 H) 6.38 (ddd, *J*=9.9, 8.0, 5.7 Hz, 1 H) 6.59 (dd, *J*=3.2, 0.9 Hz, 1 H) 6.80 (dd, *J*=9.9, 2.2 Hz, 1 H) 7.24 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 13.94 (s, 1 H) 16.11 (s, 1 H) . LC-MS 351.2 $[M+H]^+$, RT 1.51분.

[1894] **실시예 133**

[1895] **1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산(화합물 133)**

[1896] 1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 130, 공정 3, 28.0 mg, 0.09 mmol)이 용해된 EtOAc (1 mL) 및 DCM (2 mL) 용액을, 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 (5-6 h), H_2 (1 atm) 하에 Pd/C (10%, 10 mg) 상에서 수소 첨가 반응을 수행하였다. 그런 후 촉매를 여과 제거하고, 여과물을 DCM으로 세척하였다. 모액을 Na_2SO_4 상에서 건조 및 농축하여, 산물 (26.0 mg, 93%)을 노란색 고형물로서 수득하였다.

[1897] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.96 - 2.20 (m, 3 H) 2.49 (dd, *J*=13.2, 5.5 Hz, 1 H) 2.58 (td, *J*=12.8, 7.6 Hz, 1 H) 2.81 (ddd, *J*=13.2, 5.8, 1.1 Hz, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 6.56 (dd, *J*=3.2, 1.1 Hz, 1 H) 7.15 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 14.82 (br. s., 1 H). LC-MS 323.2 $[M+H]^+$, RT 1.28분.

[1898] **실시예 134**

[1899] **4-하이드록시-1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산(화합물 134)**

[1900] 메틸 4-하이드록시-1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (실시예 131, 공정 1, 61.8 mg, 0.18 mmol)가 용해된 EtOAc (3 mL) 및 DCM (4 mL) 용액을, 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 (2-3 h), H_2 (1 atm) 하에 Pd/C (10%, 25 mg) 상에서 수소 첨가 반응을 수행하였다. 그런 후 촉매를 여과 제거하고, 여과물을 DCM으로 세척하였다. 모액을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (1.0 mL)에 현탁하고, LiI (70.0 mg, 1.05 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 출발 물질의 완전한 소모가 관찰될 때까지 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 그런 후, 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, HCl 수용액 (1M, 2.0 mL)으로 산성화하고, H_2O로 희석하였다. 산물을 EtOAc (3x5 mL)로

추출하고, 유기상을 $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 4 mL) 및 NaCl (포화 수용액, 5 mL)로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 산물 (51.3 mg, 86%의 총 수율)을 노란색 고형물로 수득하였다.

[1901] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.59 (td, *J*=13.2, 7.1 Hz, 1 H) 1.93 - 2.23 (m, 2 H) 2.62 (td, *J*=13.2, 7.6 Hz, 1 H) 2.80 (dd, *J*=13.9, 6.3 Hz, 1 H) 3.03 (ddd, *J*=13.9, 5.8, 1.1 Hz, 1 H) 3.56 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 6.55 (dd, *J*=3.2, 1.1 Hz, 1 H) 7.14 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 13.79 (s, 1 H) 15.90 (s, 1 H). LC-MS 337.2 $[M-H]^-$, 339.2 $[M+H]^+$, RT 1.46분.

[1902] 실시예 135

[1903] **4-하이드록시-1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9,10,11-옥타하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산(화합물 135)**

[1904] 4-하이드록시-1,9-디메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 131, 공정 2, 38.0 mg, 0.11 mmol)이 용해된 EtOAc (2 mL) 및 DCM (3 mL) 용액을, 인돌린으로의 완전한 변환이 관찰될 때까지, H_2 (1 atm) 하에 Pd/C (13.0 mg) 상에서 수소 첨가 반응을 수행하였다. 그런 후 촉매를 여과 제거하고, 여과물을 DCM으로 세척하였다. 모액을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 Et_2O로 트리투레이션하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 (10.0 mg, 26%)을 밝은 노란색 고형물로 수득하였다.

[1905] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.64 (td, *J*=13.3, 7.6 Hz, 1 H) 1.98 - 2.14 (m, 2 H) 2.42 (td, *J*=12.7, 8.0 Hz, 1 H) 2.58 (ddd, *J*=13.3, 5.9, 1.3 Hz, 1 H) 2.89 (s, 3 H) 2.97 - 3.11 (m, 3 H) 3.47 - 3.53 (m, 2 H) 3.52 (s, 3 H) 6.39 (s, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 13.74 (s, 1 H) 15.87 (s, 1 H). LC-MS 339.3 $[M-H]^-$, 341.3 $[M+H]^+$, RT 1.52분.

[1906] 실시예 136

[1907] **10-((부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 136)**

[1908] 표제 화합물 (25.0 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 60.0 mg, 0.12 mmol)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라 제조하여, 산물 HCl 염을 수득하였다 (47%).

[1909] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.91 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H) 1.35 (sxt, *J*=7.4 Hz, 2 H) 1.68 (quin, *J*=7.4 Hz, 2 H) 2.09 (quin, *J*=6.6 Hz, 2 H) 2.70 (br. s., 2 H) 2.93 - 3.09 (m, 2 H) 3.27 - 3.44 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.85 (s, 3 H) 4.42 (br. s., 2 H) 6.82 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.27 (br. s., 2 H) 12.89 (s, 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 408.3 $[M-H]^-$, RT 1.08분.

[1910] 실시예 137

[1911] **4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-((펜틸아미노)메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 137)**

[1912] 표제 화합물 (31.4 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 60.0 mg, 0.12 mmol)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라 제조하여, 산물 HCl 염을 수득하였다 (57%).

[1913] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.89 (t, *J*=6.3 Hz, 3 H) 1.31 (br. s., 4 H) 1.60 - 1.76 (m, 2 H) 2.01 - 2.15 (m, 2 H) 2.65 - 2.76 (m, 2 H) 2.92 - 3.06 (m, 2 H) 3.31 - 3.40 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.84 (s, 3 H) 4.43 (br. s., 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.15 (br. s., 2 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 422.3 $[M-H]^-$, RT 1.11분.

[1914] 실시예 138

[1915] **10-((헥실아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 138)**

[1916] 표제 화합물 (22.8 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 60.0 mg, 0.12 mmol)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라 제조하여, 산물 HCl 염을 수득하였다 (40%).

[1917] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.88 (t, *J*=6.6 Hz, 3 H) 1.19 - 1.38 (m, 6 H) 1.61 - 1.73 (m, 2 H) 2.01 - 2.16 (m, 2 H) 2.64 - 2.77 (m, 2 H) 2.92 - 3.05 (m, 2 H) 3.35 - 3.40 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.84 (s, 3 H) 4.43 (br. s., 2 H) 6.80 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.13 (br. s., 2 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 436.3 $[M-H]^-$, RT 1.17분.

[1918] 실시예 139

[1919] **10-((헵틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 139)**

[1920] 표제 화합물 (19.7 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 60.0 mg, 0.12 mmol)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라 제조하여, 산물 HCl 염을 수득하였다 (34%).

[1921] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H) 1.20 - 1.37 (m, 8 H) 1.64 - 1.74 (m, 2 H) 2.03 - 2.15 (m, 2 H) 2.61 - 2.77 (m, 2 H) 2.91 - 3.07 (m, 2 H) 3.37 - 3.44 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.84 (s, 3 H) 4.42 (br. s., 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.24 (br. s., 2 H) 12.89 (s, 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 450.3 $[M-H]^-$, RT 1.21분.

[1922] 실시예 140

[1923] **4-하이드록시-9-메틸-10-((옥틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 140)**

[1924] 표제 화합물 (15.7 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 60.0 mg, 0.12 mmol)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라 제조하여, 산물 HCl 염을 수득하였다 (26%).

[1925] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.86 (t, *J*=6.6 Hz, 5 H) 1.18 - 1.37 (m, 10 H) 1.62 - 1.75 (m, 2 H) 2.02 - 2.16 (m, 2 H) 2.63 - 2.77 (m, 2 H) 2.92 - 3.04 (m, 2 H) 3.38 - 3.42 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.84 (s, 3 H) 4.42 (br. s., 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.24 (br. s., 2 H) 12.89 (s, 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 464.3 $[M-H]^-$, RT 1.25분.

[1926] 실시예 141

[1927] **4-하이드록시-9-메틸-10-((노닐아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 141)**

[1928] 표제 화합물 (19.6 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 60.0 mg, 0.12 mmol)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라 제조하여, 산물 HCl 염을 수득하였다 (32%).

[1929] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.86 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.18 - 1.36 (m, 12 H) 1.60 - 1.74 (m, 2 H) 2.02 - 2.15 (m, 2 H) 2.62 - 2.77 (m, 2 H) 2.93 - 3.04 (m, 2 H) 3.37 - 3.44 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.84 (s, 3 H) 4.42 (br. s., 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.18 (br. s., 2 H) 12.89 (s, 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 478.4 $[M-H]^-$, RT 1.30분.

[1930] 실시예 142

[1931] **10-(((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드 (화합물 142)**

[1932] 표제 화합물 (16.8 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 60.0 mg, 0.12 mmol, 28%)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라, 디하이드로클로라이드 염으로서 제조하였다.

[1933] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.02 - 2.15 (m, 2 H) 2.64 - 2.77 (m, 2 H) 2.85 (s, 6 H) 3.28 - 3.34 (m, 2 H) 3.52 (s, 4 H) 3.88 (s, 3 H) 4.50 (s, 2 H) 6.87 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.86 (br. s., 1 H) 10.87 (br. s., 1 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.85 (br. s., 1 H). LC-MS 423.3 $[M-H]^-$, 425.3 $[M+H]^+$, RT 0.91분.

[1934] 실시예 143

[1935] **4-하이드록시-9-메틸-10-(((2-(메틸아미노)에틸)아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드 (화합물 143)**

[1936] 표제 화합물 (23.8 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 60.0 mg, 0.12 mmol, 41%)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라, 디하이드로클로라이드 염으로서 제조하였다.

[1937] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, J=6.6 Hz, 2 H) 2.61 (s, 3 H) 2.70 (m, 2 H) 3.35 - 3.49 (m, 6 H, 용매와 중첩됨) 3.88 (s, 3 H) 4.51 (s, 2 H) 6.86 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.29 (br. s., 2 H) 9.88 (br. s., 2 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.85 (br. s., 1 H).

[1938] LC-MS 409.3 $[M-H]^-$, RT 0.88분.

[1939] 실시예 144

[1940] **10-(((2-아미노에틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드 (화합물 144)**

[1941] 표제 화합물 (19.0 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 60.0 mg, 0.12 mmol, 34%)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라, 디하이드로클로라이드 염으로서 제조하였다.

[1942] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, J=6.6 Hz, 2 H) 2.65 - 2.77 (m, 2 H) 3.25 - 3.41 (m, 6 H, 용매와 중첩됨) 3.88 (s, 3 H) 4.51 (s, 2 H) 6.86 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.35 (br. s., 3 H) 9.94 (br. s., 2 H) 12.91 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H).

[1943] LC-MS 395.2 $[M-H]^-$, RT 0.88분.

[1944] 실시예 145

[1945] **10-(((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드 (화합물 145)**

[1946] 표제 화합물 (29.6 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 60.0 mg, 0.12 mmol, 48%)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라, 디하이드로클로라이드 염으로서 제조하였다.

[1947] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, J=6.6 Hz, 2 H) 2.64 - 2.75 (m, 2 H) 2.83 (br. s., 9 H) 3.50 - 3.72 (m, 6 H, 용매와 중첩됨) 3.90 (s, 3 H) 4.47 - 4.93 (m, 2 H) 7.00 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 10.77 (br. s., 1 H) 11.23 (br. s., 1 H) 12.88 (br. s., 1 H) 13.85 (br. s., 1 H). LC-MS

437.3 $[M-H]^-$, 439.4 $[M+H]^+$, RT 1.01분.

[1948] 실시예 146

[1949] **10-((sec-부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 146)**

[1950] 표제 화합물 (17.7 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 60.0 mg, 0.12 mmol)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라 제조하여, 산물 HCl 염을 수득하였다 (33%).

[1951] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H) 1.34 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H) 1.51 - 1.63 (m, 1 H) 1.87 - 1.99 (m, 1 H) 2.09 (quin, *J*=6.4 Hz, 2 H) 2.63 - 2.76 (m, 2 H) 3.19 - 3.29 (m, 1 H) 3.31 - 3.36 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.85 (s, 3 H) 4.44 (br. s., 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.17 (br. s., 1 H) 9.26 (br. s., 1 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 408.3 $[M-H]^-$, RT 1.04분.

[1952] 실시예 147

[1953] **4-하이드록시-10-(((2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 147)**

[1954] 표제 화합물 (20.1 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 60.0 mg, 0.12 mmol)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라 제조하여, 산물을 수득하였다 (39%). 과량의 TFA를 제거한 후, 산물이 탈보호화될 때까지 잔류물을 MeOH (2 mL)와 함께 교반하였다. 그런 후, MeOH를 감압 하에 제거하고, 잔류 용액에 HCl 용액 (2M Et_2O)를 처리하여, 표제 화합물을 HCl 염으로서 수득하였다.

[1955] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, *J*=6.6 Hz, 2 H) 2.64 - 2.79 (m, 2 H) 3.03 - 3.14 (m, 2 H) 3.28 - 3.37 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.70 - 3.76 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.46 (br. s., 2 H) 5.30 (br. s., 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.17 (br. s., 2 H) 12.88 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 396.3 $[M-H]^-$, 398.4 $[M+H]^+$, RT 0.98분.

[1956] 실시예 148

[1957] **4-하이드록시-10-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 148)**

[1958] 표제 화합물 (21.7 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 60.0 mg, 0.12 mmol)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라 제조하여, 산물 HCl 염을 수득하였다 (41%).

[1959] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, *J*=6.6 Hz, 2 H) 2.64 - 2.77 (m, 2 H) 3.18 - 3.22 (m, 2 H) 3.31 - 3.40 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.33 (s, 3 H) 3.68 (t, *J*=5.2 Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.44 (br. s, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.42 (br. s., 2 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 410.3 $[M-H]^-$, RT 1.01분.

[1960] 실시예 149

[1961] **4-하이드록시-10-(((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 149)**

[1962] 표제 화합물 (22.1 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 60.0 mg, 0.12 mmol)을 출발 물질로 하여, 실시예 147에 기술된 공정 2에 따라 제조하여, 산물 HCl 염을 수득하였다 (40%).

[1963] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, J=6.3 Hz, 2 H) 2.66 - 2.78 (m, 2 H) 2.82 (br. s., 3 H) 3.18 - 3.33 (m, 2 H) 3.37 - 3.44 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.81 (t, J=4.7 Hz, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 4.55 (d, J=14.2 Hz, 1 H) 4.73 (d, J=14.2 Hz, 1 H) 5.42 (br. s., 1 H) 6.91 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 9.94 (br. s., 1 H) 12.88 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H).

[1964] LC-MS 410.2 $[M-H]^-$, RT 0.98.

[1965] 실시예 150

[1966] **4-하이드록시-10-(((1-메톡시프로판-2-일)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 150)**

[1967] 표제 화합물 (29.8 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 60.0 mg, 0.12 mmol)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라 제조하여, 산물 HCl 염을 수득하였다 (54%).

[1968] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 2.09 (quin, J=6.5 Hz, 2 H) 2.63 - 2.79 (m, 2 H) 3.33 - 3.35 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.36 (s, 3 H) 3.49 - 3.57 (m, 1 H) 3.58 - 3.68 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.45 (br. s., 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.20 (br. s., 1 H) 9.36 (br. s., 1 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 424.3 $[M-H]^-$, 426.2 $[M+H]^+$, RT 1.03분.

[1969] 실시예 151

[1970] **4-하이드록시-10-(((1-하이드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 151)**

[1971] 표제 화합물 (21.6 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 60.0 mg, 0.12 mmol)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라 제조하여, 산물 HCl 염을 수득하였다 (40%).

[1972] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 2.00 - 2.17 (m, 2 H) 2.64 - 2.80 (m, 2 H) 3.35 - 3.47 (m, 3 H, 용매와 중첩됨) 3.61 (dd, J=11.5, 5.2 Hz, 1 H) 3.68 - 3.77 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.47 (br. s., 2 H) 5.46 (br. s., 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.97 (br. s., 1 H) 9.15 (br. s., 1 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 410.2 $[M-H]^-$, RT 0.99.

[1973] 실시예 152

[1974] **4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-(((2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드 (화합물 152)**

[1975] 표제 화합물 (21.4 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 60.0 mg, 0.12 mmol, 34%)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라, 디하이드로클로라이드 염으로서 제조하였다.

[1976] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.84 - 2.05 (m, 4 H) 2.09 (quin, J=6.3 Hz, 2 H) 2.65 - 2.76 (m, 2 H) 2.97 - 3.16 (m, 2 H) 3.30 - 3.34 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.43 - 3.71 (m, 6 H) 3.88 (s, 3 H) 4.51 (br. s., 2 H) 6.86 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.79 (br. s., 2 H) 11.01 (br. s., 1 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 449.3 $[M-H]^-$, 451.3 $[M+H]^+$ RT 0.92.

[1977] 실시예 153

[1978] **10-((알릴아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 153)**

[1979] 표제 화합물 (19.6 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 50.0 mg, 0.10 mmol)을 출

발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라 제조하여, 산물 HCl 염을 수득하였다 (46%).

[1980] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, *J*=6.8 Hz, 2 H) 2.65 - 2.78 (m, 2 H) 3.29 - 3.42 (m, 2 H) 3.70 (d, *J*=6.6 Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.40 (br. s., 2 H) 5.45 (dd, *J*=10.4, 1.3 Hz, 1 H) 5.52 (dd, *J*=17.3, 1.3 Hz, 1 H) 6.00 (ddt, *J*=17.3, 10.4, 6.6 Hz, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.52 (br. s., 2 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 392.3 $[M-H]^-$, 394.2 $[M+H]^+$, RT 0.54 분.

[1981] **실시예 154**

[1982] **4-하이드록시-10-((이소부틸아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 154)**

[1983] 표제 화합물 (21.7 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 50.0 mg, 0.10 mmol)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라 제조하여, 산물 HCl 염을 수득하였다 (49%).

[1984] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H) 2.00 - 2.14 (m, 3 H) 2.65 - 2.77 (m, 2 H) 2.81 - 2.90 (m, 2 H) 3.34 - 3.48 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.43 (br. s., 2 H) 6.86 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.18 (br. s., 2 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (s, 1 H).

[1985] LC-MS 408.3 $[M-H]^-$, 410.3 $[M+H]^+$, RT 0.56분.

[1986] **실시예 155**

[1987] **4-하이드록시-9-메틸-10-((네오펜틸아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 155)**

[1988] 표제 화합물 (20.4 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 50.0 mg, 0.10 mmol)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라 제조하여, 산물 HCl 염을 수득하였다 (45%).

[1989] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00 (s, 9 H) 2.09 (quin, *J*=6.5 Hz, 2 H) 2.65 - 2.76 (m, 2 H) 2.80 - 2.88 (m, 2 H) 3.32 - 3.44 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.46 (br. s., 2 H) 6.90 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.00 (br. s., 2 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 422.4 $[M-H]^-$, 424.4 $[M+H]^+$, RT 0.59분.

[1990] **실시예 156**

[1991] **4-하이드록시-9-메틸-10-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드 (화합물 156)**

[1992] 표제 화합물 (31.4 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 50.0 mg, 0.10 mmol, 60%)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라, 디하이드로클로라이드 염으로서 제조하였다.

[1993] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, *J*=6.6 Hz, 2 H) 2.15 - 2.34 (m, 2 H) 2.64 - 2.74 (m, 2 H) 2.78 (s, 3 H) 3.09 - 3.87 (m, 10 H) 3.90 (s, 3 H) 4.67 (br. s., 2 H) 6.97 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 10.84 - 11.46 (m, 1 H) 11.50 - 12.01 (m, 1 H) 12.88 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H). LC-MS 449.3 $[M-H]^-$, 451.3 $[M+H]^+$, RT 0.53분.

[1994] **실시예 157**

[1995] **4-하이드록시-9-메틸-10-(((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드 (화합물 157)**

[1996] 표제 화합물 (30.7 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이

드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 50.0 mg, 0.10 mmol, 59%)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라, 디하이드로클로라이드 염으로서 제조하였다.

[1997] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.99 - 2.16 (m, 4 H) 2.34 - 2.45 (m, 2 H) 2.67 - 2.72 (m, 2 H) 2.73 (s, 3 H) 2.91 - 3.07 (m, 2 H) 3.33 - 3.43 (m, 3 H, 용매와 중첩됨) 3.53 (br. d, *J*=12.0 Hz, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 4.48 (br. s., 2 H) 6.85 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.76 (br. s., 2 H) 10.53 (br. s., 1 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 449.3 $[M-H]^-$, 451.3 $[M+H]^+$, RT 0.46분.

[1998] **실시예 158**

[1999] **4-하이드록시-10-((3-메톡시피롤리딘-1-일)메틸)-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 158)**

[2000] 표제 화합물 (27.3 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 50.0 mg, 0.10 mmol)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라 제조하여, 산물 HCl 염을 수득하였다 (45%).

[2001] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 - 2.24 (m, 4 H) 2.65 - 2.79 (m, 2 H) 3.21 - 3.33 (m, 4 H) 3.38 (s, 3 H) 3.47 - 3.75 (m, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 4.07 - 4.25 (m, 1 H) 4.66 (br. s., 2 H) 6.91 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 10.52 - 11.14 (m, 1 H) 12.88 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H). LC-MS 436.4 $[M-H]^-$, 438.3 $[M+H]^+$, RT 0.55분.

[2002] **실시예 159**

[2003] **10-((3-아세타미도피롤리딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 159)**

[2004] 표제 화합물 (30.8 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 50.0 mg, 0.10 mmol)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라 제조하여, 산물 HCl 염을 수득하였다 (62%).

[2005] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.79 - 1.85 (m, 3 H) 1.85 - 2.28 (m, 4 H) 2.65 - 2.81 (m, 2 H) 2.97 - 3.79 (m, 6 H) 3.87 (s, 3 H) 4.21 - 4.42 (m, 1 H) 4.60 - 4.82 (m, 2 H) 6.85 - 6.94 (m, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.20 - 8.41 (m, 1 H) 10.50 - 10.82 (m, 1 H) 12.87 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H). LC-MS 463.3 $[M-H]^-$, 465.3 $[M+H]^+$, RT 0.52분.

[2006] **실시예 160**

[2007] **10-(((1-(디메틸아미노)프로판-2-일)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드 (화합물 160)**

[2008] 표제 화합물 (30.7 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 50.0 mg, 0.10 mmol, 60%)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라, 디하이드로클로라이드 염으로서 제조하였다.

[2009] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51 (d, *J*=4.4 Hz, 3 H) 2.04 - 2.15 (m, 2 H) 2.66 - 2.76 (m, 2 H) 2.80 - 2.83 (m, 1 H) 2.87 (s, 3 H) 2.92 (s, 3 H) 3.30 - 3.43 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.58 - 3.68 (m, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.93 - 4.05 (m, 1 H) 4.34 - 4.71 (m, 2 H) 6.89 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.75 (br. s., 2 H) 10.64 (br. s., 1 H) 12.92 (br. s., 1 H) 13.83 (br. s., 1 H). LC-MS 437.3 $[M-H]^-$, 439.3 $[M+H]^+$, RT 0.57분.

[2010] **실시예 161**

[2011] **4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-((((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)아미노)메틸)-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피**

리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 161)

[2012] 표제 화합물 (21.7 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 50.0 mg, 0.10 mmol)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라 제조하여, 산물 HCl 염을 수득하였다 (46%).

[2013] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51 - 1.65 (m, 1 H) 1.77 - 1.94 (m, 2 H) 1.97 - 2.06 (m, 1 H) 2.09 (quin, *J*=6.6 Hz, 2 H) 2.63 - 2.76 (m, 2 H) 2.94 - 3.05 (m, 1 H) 3.10 - 3.22 (m, 1 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.74 (dd, *J*=13.9, 6.3 Hz, 2 H) 3.79 - 3.86 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.15 - 4.28 (m, 1 H) 4.32 - 4.56 (m, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.26 (br. s., 1 H) 9.38 (br. s., 1 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 436.2 $[M-H]^-$, 438.1 $[M+H]^+$, RT 0.73분.

[2014] **실시예 162**

[2015] **4-하이드록시-9-메틸-10-((1-메틸헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)메틸)-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드 (화합물 162)**

[2016] 표제 화합물 (33.3 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 50.0 mg, 0.10 mmol, 63%)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라, 디하이드로클로라이드 염으로서 제조하였다.

[2017] ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.14 - 2.24 (m, 3 H) 2.41 - 2.58 (m, 1 H) 2.70 - 2.84 (m, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 3.17 - 3.81 (m, 8 H) 3.96 (s, 3 H) 4.17 - 4.81 (m, 4 H) 6.91 (br. s, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H). LC-MS 461.4 $[M-H]^-$, 463.3 $[M+H]^+$, RT 0.58분.

[2018] **실시예 163**

[2019] **10-(((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 163)**

[2020] 표제 화합물 (20.4 mg)은, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 22, 공정 9, 50.0 mg, 0.10 mmol)을 출발 물질로 하여, 실시예 44에 기술된 2 단계 공정에 따라 제조하여, 산물 HCl 염을 수득하였다 (43%).

[2021] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, *J*=6.9 Hz, 2 H) 2.64 - 2.76 (m, 2 H) 2.88 (s, 3 H) 2.95 (s, 3 H) 3.38 - 3.41 (m, 2 H, 용매와 중첩됨) 3.85 (s, 3 H) 4.13 (br. s., 2 H) 4.41 (br. s., 2 H) 6.84 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.43 (br. s., 2 H) 12.91 (br. s., 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 437.3 $[M-H]^-$, 439.3 $[M+H]^+$, RT 0.54분.

[2022] **실시예 164**

[2023] **10-(2-(에틸아미노)에틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산트리플루오로아세테이트 (화합물 164)**

[2024] **공정들 1-2: 6-클로로-2-포르밀-1-메틸-1H-인돌-5-카보니트릴**

[2025] 2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-6-클로로-1H-인돌-5-카보니트릴 (실시예 19, 공정 4, 15.50 g, 46.28 mmol)이 용해된 THF (120 mL) 용액에 TBAF 용액 (1M THF, 60.0 mL, 60.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 실온에서 30분 간 교반하였다. THF를 제거하고, 물을 잔류물에 첨가하였다. 고형물을 여과를 통해 수집하여, H_2O로 세척하고, 공기 중에 건조한 다음 DCM (400 mL)에 현탁하고, MnO_2 (40 g, 460 mmol)를 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하였다. MnO_2를 여과 제거하고, DCM (2x400 mL)로 세척하였다. 모액을 농축하고, 잔류물을 Et_2O로 트리투레이션하여, 6-클로로-2-포르밀-1-메틸-1H-인돌-5-카보니트릴 (5.22 g, 53%의 총 수율)을 무색 고형물로 수득하였다.

[2026] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.04 (s, 3 H) 7.58 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.98 (s, 1 H).

LC-MS RT 1.39분.

[2027] **공정 3: 6-클로로-2-(2-메톡시비닐)-1-메틸-1H-인돌-5-카보니트릴**

[2028] (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드 (12.3 g, 35.88 mmol)가 용해된 THF (90 mL) 현탁물에 -78 ℃에서 LHMDS 용액 (1M THF, 36.0 mL, 36.0 mmol)을 점적 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 10분 간 교반하고, 6-클로로-2-포르밀-1-메틸-1H-인돌-5-카보니트릴 (5.22 g, 23.92 mmol)이 용해된 THF (170 mL) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하면서 실온으로 승온되게 둔 후, 반응물을 NH_4Cl로 퀀칭하였다. 산물을 EtOAc (3x100 mL)로 추출하고, 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 100 mL)로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/10%DCM-헥산, 0-50% 농도구배), 산물 (4.86 g, 82 %)을 이성질체들의 1:1 혼합물로 수득하였다.

[2029] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.73 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 5.55 (d, *J*=6.9 Hz, 1 H) 5.97 (d, *J*=12.6 Hz, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 6.64 (d, *J*=6.9 Hz, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 7.38 (d, *J*=12.6 Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.08 (s, 1 H). LC-MS 247.2/249.2 $[M+H]^+$, RT 1.57분.

[2030] **공정 4-6: tert-부틸 (2-(6-클로로-5-시아노-1-메틸-1H-인돌-2-일)에틸)(에틸)카바메이트**

[2031] 디옥산 (200 mL)과 H_2O (5 mL) 중의 6-클로로-2-(2-메톡시비닐)-1-메틸-1H-인돌-5-카보니트릴 (4.80 g, 19.46 mmol) 용액에, HCl (conc., 2.0 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하고, TLC로 면밀하게 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, 반응 혼합물을 H_2O (300 mL)로 희석하고, 산물을 DCM (3x200 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조한 다음 농축하였다. 잔류물을 DCE (150 mL)에 현탁한 다음 $EtNH_2$ 용액 (2M THF, 20.4 mL, 40.8 mmol), AcOH (3.1 mL, 54.56 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$ (10.2 g, 48.13 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 50 mL)로 퀀칭하였다. 산물을 DCM (3x200 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하였다. 잔류물을 DCM (150 mL)에 현탁한 다음 Boc_2O (5.6 g, 25.66 mmol)와 DMAP (~20 mg, cat.)를 처리하였다. 실온에서 2시간 교반한 후, 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 50 mL)로 퀀칭하였다. 산물을 DCM (3x200 mL)으로 추출하고, 조합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조한 다음 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-50% 농도구배), 산물 *tert*-부틸 (2-(6-클로로-5-시아노-1-메틸-1H-인돌-2-일)에틸)(에틸)카바메이트를 수득하였다. (1.56 g, 22%, 3단계).

[2032] ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤) δ ppm 1.08 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.28 - 1.45 (m, 9 H) 3.09 (t, *J*=7.3 Hz, 2 H) 3.26 (br. s., 2 H) 3.55 (t, *J*=7.3 Hz, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 6.47 (s, 1 H) 7.69 (br. s., 1 H) 7.98 (s, 1 H). LC-MS 362.4/364.4 $[M+H]^+$, RT 1.45분.

[2033] **공정 7: tert-부틸 (2-(6-클로로-5-포르밀-1-메틸-1H-인돌-2-일)에틸)(에틸)카바메이트**

[2034] tert-부틸 (2-(6-클로로-5-시아노-1-메틸-1H-인돌-2-일)에틸)(에틸)카바메이트 (1.55 g, 4.28 mmol)가 용해된 DCM (17 mL) 용액에 -78 ℃에서 DIBAL-H (DCM 중의 1M, 5.1 mL, 5.1 mmol)를 ~10분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 반응물을 -78 ℃에서 60분 간 교반한 후, 다시 DIBAL-H (DCM 중의 1M, 2.5 mL, 2.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 서서히 -40℃로 승온시키고, 반응물에 조심스럽게 로셸 염 (포화 수용액, 10 mL)을 첨가하여 퀀칭하하였다. 수득되는 에멀젼을 실온으로 승온되게 둔 후 ~2시간 왕성하게 교반하였다. 유기상을 분리하고, 수층을 DCM (50 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기상을 1M HCl (50 mL)과 함께 왕성하게 15분 간 교반한 다음, $NaHCO_3$ (포화 수용액, 50 mL) 및 NaCl (포화 수용액, 50 mL)로 세척하였다. Na_2SO_4 상에서 건조한 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-40% 농도구배), 산물을 무색 고형물로서 수득하였다 (1.12 g, 72 %).

[2035] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.10 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.43 (br. s., 9 H) 2.99 (t, *J*=6.9 Hz, 2 H) 3.22 (br. s., 2 H) 3.48 (dd, *J*=8.4, 6.9 Hz, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 6.38 (d, *J*=0.6 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H)

8.15 (s, 1 H) 10.49 (s, 1 H).

[2036] **공정 8: tert-부틸 에틸(2-(5-포르밀-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-2-일)에틸)카바메이트**

[2037] tert-부틸 (2-(6-클로로-5-포르밀-1-메틸-1H-인돌-2-일)에틸)(에틸)카바메이트 (1.12 g, 3.07 mmol), 포타슘 비닐트리플루오로보레이트 (0.62 g, 4.63 mmol), $Pd(OAc)_2$ (21 mg, 0.09 mmol, 3 mol%), S-Phos 리간드 (76 mg, 0.18 mmol, 6 mol%) 및 K_2CO_3 (1.30 g, 9.41 mmol)를 함께 50 mL의 둥근 바닥 플라스크에서 혼합하였다. 플라스크를 진공 하에 두고, 아르곤을 다시 충전한 다음, 디옥산 (12 mL)과 H_2O (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 85-90℃에서 3시간 가열한 다음, 다시 $Pd(OAc)_2$ (21 mg, 0.09 mmol, 3 mol%)를 첨가하였다. 다시 90℃에서 3시간 가열한 후, 출발 물질의 완전한 소모가 관찰되었다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (10 mL)을 첨가하였다. 산물을 DCM (3x50 mL)으로 추출하고, 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 40 mL)로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 농축한 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/헥산, 0-40% 농도구배), 산물을 백색 고형물로서 수득하였다 (0.896 g, 82 %).

[2038] ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤) δ ppm 1.08 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.28 - 1.50 (m, 9 H) 3.08 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H) 3.27 (br. s., 2 H) 3.56 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 5.31 (dd, *J*=11.0, 1.6 Hz, 1 H) 5.77 (dd, *J*=17.3, 1.6 Hz, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.85 (dd, *J*=17.3, 11.0 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 10.21 (s, 1 H). LC-MS 357.3 $[M+H]^+$, RT 1.82분.

[2039] **공정 9-11: tert-부틸 에틸(2-(1-메틸-5-옥소-1,5,6,7-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-2-일)에틸)카바메이트**

[2040] tert-부틸 에틸(2-(5-포르밀-1-메틸-6-비닐-1H-인돌-2-일)에틸)카바메이트 (0.85 g, 2.38 mmol)이 용해된 THF (5 mL) 용액에 -78 ℃에서 3-부테닐마그네슘 브로마이드 (THF 중의 0.5M, 6.0 mL, 3.0 mmol)를 ~10분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 간 교반하고, 서서히 0℃로 승온되게 두었다. 2시간 후, 반응물에 NH_4Cl (포화 수용액, 8 mL)을 첨가하여 퀀칭하였다. 산물을 EtOAc (4x15 mL)로 추출하고, 조합한 유기상을 NaCl (포화 수용액, 100 mL)로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 잔류물을 톨루엔 (48 mL, 0.05M)에 아르곤 하에 용해하였다. 2세대 그럽스 촉매 (61 mg, 0.07 mmol, 3 mol%)를 첨가한 다음, LC/MS로 표시되는 바와 같이 출발 물질이 완전히 소모될 때까지, 혼합물을 60℃에서 3시간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 톨루엔을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DCM (12 mL)에 용해한 다음, 여기에 활성화된 4Å 분자체 (0.60 g, 250 mg/mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, NMO (0.41 g, 3.50 mmol)와 TPAP (41 mg, 0.12 mmol, 5 mol%)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 10분 간 교반한 다음, 서서히 실온으로 승온되게 두었다. LC/MS와 TLC에서 출발 물질의 완전 소모가 확인되면, 분자체를 여과 제거하고, DCM으로 세척하였다. 모액을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (EtOAc/헥산, 0-30% 농도구배). 산물을 무색 고형물로 수득하였다 (0.55 g, 60%).

[2041] ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤) δ ppm 1.07 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.32 - 1.48 (m, 9 H) 2.42 - 2.49 (m, 2 H) 2.85 - 2.89 (m, 2 H) 3.05 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H) 3.25 (br. s., 2 H) 3.53 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 6.05 (dt, *J*=11.3, 5.4 Hz, 1 H) 6.40 (s, 1 H) 6.64 (d, *J*=11.3 Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H).

[2042] **공정 12-13: 메틸 10-(2-((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)에틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[2043] tert-부틸 에틸(2-(1-메틸-5-옥소-1,5,6,7-테트라하이드로사이클로헵타[f]인돌-2-일)에틸)카바메이트 (0.55 g, 1.43 mmol)가 용해된 DCM (6.0 mL) 용액에 2,4-디메톡시벤질아민 (0.23 mL, 1.53 mmol)과 NEt_3 (0.60 mL, 4.30 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, $TiCl_4$ (1M DCM, 1.0 mL, 1.0 mmol) 용액을 30분에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온되게 둔 후 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM (15 mL)으로 희석한 다음 반응물을 $NaHCO_3$ (포화 수용액, 5 mL)로 퀀칭하였다. 왕성하게 교반한 후 유기상을 PTFE 상 분리기를 이용하여 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 수득되는 잔류물을 Ph_2O (3 mL)와 혼합하였다. 교반하면서, 혼합물을 230℃에서 예열한 가열 블록 위에 놓고, 최초 MeOH 기포 발생이 관찰된 후 (내부 반응 온도 ~160℃에서 발생함) 10분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다

음, 실리카 겔 컬럼으로 직접 정제하여 (헥산 -> EtOAc/헥산 10-70% 농도구배), 산물을 노란색 폼으로서 수득하였다 (0.382 g, 40%의 총 수율)

[2044] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.12 (t, *J*=6.6 Hz, 3 H) 1.45 (br. s., 9 H) 2.08 (ddd, *J*=14.5, 6.0, 2.2 Hz, 1 H) 3.00 (br. s., 2 H) 3.24 (br. s., 2 H) 3.39 (s, 3 H) 3.43 - 3.54 (m, 3 H) 3.73 (br. s, 6 H) 3.98 (s, 3 H) 4.91 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 5.22 (br. s., 1 H) 6.20 (br. s., 2 H) 6.24 - 6.37 (m, 2 H) 6.57 - 6.74 (m, 2 H) 7.13 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H)

[2045] LC-MS 658.8 $[M+H]^+$, RT 1.58분.

[2046] **공정 14: 10-(2-((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)에틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산**

[2047] 메틸 10-(2-((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)에틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (0.175 g, 0.27 mmol)가 용해된 EtOAc (1.5 mL) 용액에 LiI (0.11 g, 0.82 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 출발 물질의 완전한 소모가 관찰될 때까지 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, HCl 수용액 (1M, 0.5 mL)으로 산성화하였다. 산물을 EtOAc (3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 5 mL) 및 NaCl (포화 수용액, 10 mL)로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 제조되는 산물을 고형물로서 수득하였다 (0.165 g, 96%).

[2048] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.12 (t, *J*=5.7 Hz, 3 H) 1.33 - 1.52 (m, 9 H) 2.11 (ddd, *J*=14.2, 6.0, 2.2 Hz, 1 H) 3.03 (br. s., 2 H) 3.15 - 3.34 (m, 2 H) 3.43 (s, 3 H) 3.46 - 3.57 (m, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 3.78 (br. s., 3 H) 5.00 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.24 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 6.16 - 6.36 (m, 4 H) 6.50 - 6.61 (m, 1 H) 6.66 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 13.95 (s, 1 H) 16.00 (br. s., 1 H). LC-MS 642.8 $[M-H]^-$, 644.7 $[M+H]^+$, RT 1.63분.

[2049] **공정 15: 10-(2-(에틸아미노)에틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산트리플루오로아세테이트**

[2050] 10-(2-((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)에틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산(55 mg, 0.09 mmol)이 용해된 DCM (1.0 mL) 용액에 i-Pr_3SiH (0.50 mL)와, 후속적으로 TFA (0.50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후 (~8 h), 용매를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 고형물을 여과하고 추가의 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 LC/MS에 의해 무색 고형물로서 수득하였으며 (29.3 mg, 92%), 이를 분취용 HPLC로 추가로 정제하여, 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하였다.

[2051] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.22 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H) 2.51 - 2.52 (m, 1 H) 3.03 - 3.10 (m, 2 H) 3.17 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H) 3.31 (br. s., 2 H) 3.41 - 3.62 (m, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 6.27 (dt, *J*=9.9, 7.0 Hz, 1 H) 6.54 (s, 1 H) 6.85 (d, *J*=9.9 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.56 (br. s., 2 H) 12.72 (br. s., 1 H) 13.93 (br. s., 1 H). LC-MS 392.3 $[M-H]^-$, 394.4 $[M+H]^+$, RT 0.84분.

[2052] **실시예 165**

[2053] **10-(2-(에틸아미노)에틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산트리플루오로아세테이트 (화합물 165)**

[2054] **공정 1: 메틸 10-(2-((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)에틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트**

[2055] 메틸 10-(2-((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)에틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,9-테트라하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (실시예 164, 공정 12-13,

0.175 g, 0.27 mmol)가 용해된 EtOAc (2.0 mL) 용액에 대해, 완전한 변환이 관찰될 때까지 (~5-6 h), H_2 (1 atm) 하에 Pd/C (10%, 20 mg) 상에서 수소 첨가 반응을 수행하였다. 촉매를 여과 제거하고, 여과물을 EtOAc로 세척하였다. 모액을 농축하여, 산물 (0.155 g, 89%)을 노란빛을 띄는 고형물로 수득하였다.

[2056] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.12 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.32 - 1.56 (m, 11 H) 1.84 - 1.95 (m, 1 H) 1.96 - 2.05 (m, 1 H) 2.32 - 2.48 (m, 1 H) 2.54 - 2.64 (m, 1 H) 2.92 - 3.01 (m, 2 H) 3.25 (br. s., 2 H) 3.37 (s, 3 H) 3.46 (dd, *J*=8.7, 6.1 Hz, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 4.00 (s, 3 H) 5.19 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.24 - 5.30 (m, 1 H) 6.18 (s, 1 H) 6.24 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.34 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H) 6.81 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.30 (s, 1 H). LC-MS 660.8 $[M+H]^+$, RT 1.61분.

[2057] **공정 2: 10-(2-((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)에틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산**

[2058] 메틸 10-(2-((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)에틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실레이트 (0.155 g, 0.24 mmol)가 용해된 EtOAc (1.5 mL) 용액에 LiI (0.100 g, 0.75 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 출발 물질의 완전한 소모가 관찰될 때까지 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 그런 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, HCl 수용액 (1M, 0.5 mL)으로 산성화하였다. 산물을 EtOAc (3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 5 mL) 및 NaCl (포화 수용액, 10 mL)로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 제조되는 산물을 고형물로서 수득하였다 (0.150 g, 98%).

[2059] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.12 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.43 (br. s., 9 H) 1.51 - 1.59 (m, 2 H) 1.86 - 2.09 (m, 2 H) 2.24 - 2.40 (m, 1 H) 2.61 (dd, *J*=13.4, 6.1 Hz, 1 H) 2.92 - 3.05 (m, 2 H) 3.25 (br. s., 2 H) 3.44 (s, 3 H) 3.48 (dd, *J*=8.5, 6.3 Hz, 2 H) 3.75 (br. s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 5.23 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 5.36 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 6.21 (s, 1 H) 6.29 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.32 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1 H) 6.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 13.89 (br. s., 1 H) 16.04 (br. s., 1 H). LC-MS 644.5 $[M-H]^-$, 646.6 $[M+H]^+$, RT 1.74분.

[2060] **공정 3: 10-(2-(에틸아미노)에틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산트리플루오로아세테이트**

[2061] 10-(2-((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)에틸)-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산(55 mg, 0.085 mmol)이 용해된 DCM (1.0 mL) 용액에 i-Pr_3SiH (0.50 mL)와, 후속적으로 TFA (0.50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하고, LC/MS로 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후 (~8 h), 용매를 감압 하에 제거하였다. 추가로 HCl 용액 (2M Et_2O, 1.0 mL)을 오일성 잔류물에 첨가하여, 석출물을 형성시켰다. 혼합물을 Et_2O로 희석하고, 제조되는 고형물을 여과한 다음 Et_2O로 세척하였다. 산물 HCl 염을 무색 고형물로서 수득하였다 (35.5 mg, 90%). 이를 분취용 HPLC로 더욱 정제하여, 산물 10-(2-(에틸아미노)에틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-1,2,5,6,7,9-헥사하이드로피리도[3',2':6,7]사이클로헵타[1,2-f]인돌-3-카르복실산(12.1 mg, 29%)을 TFA 염으로서 수득하였다.

[2062] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H) 2.02 - 2.16 (m, 2 H) 2.51 - 2.53 (m, 2 H) 2.68 (br. s., 2 H) 3.05 (br. s., 2 H) 3.13 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H) 3.29 (br. s., 2 H) 3.75 (s, 3 H) 6.46 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 8.51 (br. s., 2 H) 12.86 (br. s., 1 H) 13.85 (br. s., 1 H). LC-MS 394.3 $[M-H]^-$, 396.3 $[M+H]^+$, RT 0.88분.

[2063] **실시예 166**

[2064] **4-하이드록시-9-(((cis)-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-4-일)-(cis)-아미노)-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 166)**

[2065] 표제 화합물은, 실시예 76 (공정 6-7)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 메틸 9-클로로-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하

이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]옥세피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 76, 공정 5) 및 (cis,cis)-tert-부틸 4-아미노헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-카르복실레이트로부터 제조하고, 이후 HCl/Et_2O와 HCl 염 교환을 수행하였다.

[2066] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.47 - 1.57 (m, 2 H) 1.96 - 2.11 (m, 2 H) 2.60 - 2.68 (m, 3 H) 2.83 - 2.95 (m, 2 H) 3.02 (m, 1 H) 3.30 (m, 1 H) 3.38 (m, 1 H) 3.77 (m, 1 H) 4.43 (t, *J*=6.5 Hz, 2 H) 6.35 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H) 6.51 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz, 1 H) 7.32 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H) 9.16 (br. s., 2 H) 12.70 (s, 1 H) 13.79 (s, 1 H) 16.17 (br. s., 1 H). LC-MS 396.0 $[M-H]^-$, 398.1 $[M+H]^+$, RT 0.86분.

[2067] **실시예 167**

[2068] **4-하이드록시-9-메틸-10-(((1-메틸사이클로프로필)아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 167)**

[2069] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 17-18)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 88, 공정 16)으로부터 제조하였다.

[2070] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.70 - 0.77 (m, 2 H) 1.14 - 1.21 (m, 2 H) 1.53 (s, 3 H) 2.59 - 2.66 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.42 - 4.48 (m, 2 H) 4.49 - 4.55 (m, 2 H) 6.84 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 9.51 (br. s, 1 H) 13.04 (br. s, 1 H) 13.87 (br. s, 1 H). LC-MS: 408.5 $[M-H]^-$, RT 0.51분.

[2071] **실시예 168**

[2072] **10-((sec-부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 168)**

[2073] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 17-18)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 88, 공정 16)으로부터 제조하였다.

[2074] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 (t, *J*=7.41 Hz, 3 H) 1.35 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 1.54 - 1.64 (m, 1 H) 1.89 - 2.01 (m, 1 H) 2.62 (t, *J*=6.30 Hz, 2 H) 3.16 - 3.30 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.36 - 4.51 (m, 4 H) 6.87 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 9.27 (br. s, 1 H) 9.38 (br. s, 2 H) 13.05 (br. s, 1 H) 13.88 (br. s, 1 H). LC-MS: 410.2 $[M-H]^-$, RT 0.94분.

[2075] **실시예 169**

[2076] **4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-((프로필아미노)메틸)-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 169)**

[2077] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 17-18)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 88, 공정 16)으로부터 제조하였다.

[2078] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 1.64 - 1.76 (m, 2 H) 2.60 - 2.66 (m, 2 H) 2.93 - 3.02 (m, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 4.40 - 4.48 (m, 4 H) 6.84 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 9.10 (br. s, 1 H) 13.03 (br. s, 1 H) 13.88 (br. s, 1 H). LC-MS: 396.3 $[M-H]^-$, RT 0.54분.

[2079] **실시예 170**

[2080] **10-(((2,4-디메톡시벤질)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 170)**

[2081] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 17-18)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예

88, 공정 16)으로부터 제조하였다.

[2082] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.60 - 2.66 (m, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 4.10 - 4.17 (m, 2 H) 4.38 - 4.50 (m, 4 H) 6.57 - 6.62 (m, 1 H) 6.63 - 6.67 (m, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 7.35 - 7.40 (m, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 9.24 (br. s, 1 H) 13.03 (br. s, 1 H) 13.87 (br. s, 1 H). LC-MS: 506.5 $[M+H]^+$, RT 0.56분.

[2083] 실시예 171

[2084] **10-((사이클로프로필아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 171)**

[2085] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 17-18)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 88, 공정 16)으로부터 제조하였다.

[2086] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.75 - 0.84 (m, 2 H) 0.90 - 1.00 (m, 3 H) 2.60 - 2.68 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.41 - 4.48 (m, 2 H) 4.49 - 4.56 (m, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 9.50 - 9.61 (m, 1 H) 12.96 - 13.11 (m, 1 H) 13.79 - 13.93 (m, 1 H). LC-MS: 394.4 $[M-H]^-$, RT 0.50분.

[2087] 실시예 172

[2088] **10-((사이클로부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 172)**

[2089] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 17-18)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 88, 공정 16)으로부터 제조하였다.

[2090] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.75 - 1.89 (m, 2 H) 2.16 - 2.30 (m, 4 H) 2.60 - 2.67 (m, 2 H) 3.76 - 3.85 (m, 4 H) 4.28 - 4.36 (m, 2 H) 4.41 - 4.50 (m, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 9.45 (br. s, 1 H) 13.04 (br. s, 1 H) 13.86 (br. s, 1 H). LC-MS: 408.4 $[M-H]^-$, RT 0.51분.

[2091] 실시예 173

[2092] **10-((디메틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 173)**

[2093] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 17-18)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 88, 공정 16)으로부터 제조하였다.

[2094] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.61 - 2.66 (m, 2 H) 2.81 (s, 6 H) 3.86 (s, 3 H) 4.40 - 4.51 (m, 2 H) 4.51 - 4.63 (m, 2 H) 6.80 - 7.02 (m, 1 H) 7.43 - 7.52 (m, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 10.30 - 10.59 (m, 1 H) 12.85 - 13.21 (m, 1 H) 13.68 - 14.11 (m, 1 H). LC-MS: 382.2 $[M-H]^-$, RT 0.92분.

[2095] 실시예 174

[2096] **4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-(피롤리딘-1-일메틸)-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 174)**

[2097] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 17-18)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 88, 공정 16)으로부터 제조하였다.

[2098] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.85 - 2.14 (m, 4 H) 2.60 - 2.69 (m, 4 H) 3.87 (s, 3 H) 4.37 - 4.55

(m, 4 H) 4.58 - 4.73 (m, 2 H) 6.90 - 6.95 (s, 1 H) 7.42 - 7.49 (s, 1 H) 7.83 - 7.91 (s, 1 H) 10.50 - 10.73 (bs, 1 H) 12.92 - 13.16 (bs, 1 H) 13.81 - 13.99 (bs, 1 H). LC-MS: 408.2 $[M-H]^-$, RT 0.95분.

[2099] 실시예 175

[2100] **10-((tert-부틸아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 175)**

[2101] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 17-18)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 88, 공정 16)으로부터 제조하였다.

[2102] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (s, 9 H) 2.60 - 2.67 (m, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 4.37 - 4.50 (m, 4 H) 6.80 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 8.95 (br. s, 1 H) 13.06 (br. s, 1 H) 13.88 (br. s, 1 H). LC-MS: 410.2 $[M-H]^-$, RT 0.96분.

[2103] 실시예 176

[2104] **4-하이드록시-9-메틸-10-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드 (화합물 176)**

[2105] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 17-18)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 88, 공정 16)으로부터 제조하였다.

[2106] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.60 - 2.66 (m, 2 H) 2.74 - 2.81 (m, 4 H) 3.02 - 3.30 (m, 4 H) 3.79 - 3.87 (m, 6 H) 4.41 - 4.48 (m, 4 H) 6.69 (s, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 12.95 - 13.06 (m, 1 H) 13.81 - 13.94 (m, 1 H). LC-MS: 439.3 $[M+H]^+$, RT 0.98분.

[2107] 실시예 177

[2108] **4-하이드록시-10-(((2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 177)**

[2109] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 17-18)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 88, 공정 16)으로부터 제조하였다.

[2110] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.61 - 2.67 (m, 2 H) 3.07 - 3.15 (m, 2 H) 3.71 - 3.75 (m, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 4.42 - 4.49 (m, 4 H) 6.85 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 9.16 (br. s, 1 H) 9.55 (br. s, 1 H) 13.02 (br. s, 1 H) 13.87 (br. s, 1 H). LC-MS: 400.2 $[M+H]^+$, RT 0.50분.

[2111] 실시예 178

[2112] **4-하이드록시-10-(((1-하이드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 178)**

[2113] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 17-18)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 88, 공정 16)으로부터 제조하였다.

[2114] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (d, J=6.94 Hz, 3 H) 2.63 (s, 2 H) 3.57 - 3.67 (m, 1 H) 3.71 - 3.78 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.39 - 4.51 (m, 4 H) 6.86 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 9.05 (br. s, 1 H) 9.23 (br. s, 1 H) 13.03 (br. s, 1 H) 13.87 (br. s, 1 H). LC-MS: 414.2 $[M+H]^+$, RT 0.50분.

[2115] 실시예 179

[2116] **4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-10-(((2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)메틸)-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드 (화합물 179)**

[2117] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 17-18)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 88, 공정 16)으로부터 제조하였다.

[2118] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.86 - 1.96 (m, 2 H) 1.97 - 2.09 (m, 2 H) 2.55 - 2.60 (m, 2 H) 2.96 - 3.13 (m, 4 H) 3.54 - 3.70 (m, 4 H) 3.85 (s, 3 H) 4.42 - 4.49 (m, 2 H) 4.50 - 4.57 (m, 2 H) 6.88 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 10.89 (br. s, 1 H) 13.05 (br. s, 1 H) 13.87 (br. s, 1 H). LC-MS: 453.2 $[M+H]^+$, RT 0.48분.

[2119] 실시예 180

[2120] **10-(((2-아미노에틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드 (화합물 180)**

[2121] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 17-18)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 88, 공정 16)으로부터 제조하였다.

[2122] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.62 (t, J=5.99 Hz, 2 H) 3.21 - 3.33 (m, 4 H) 3.86 (s, 3 H) 4.44 (t, J=5.99 Hz, 2 H) 4.50 (br. s., 2 H) 6.87 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.33 (br. s., 3 H) 9.93 (br. s., 2 H) 13.03 (br. s., 1 H) 13.86 (br. s., 1 H). LC-MS 397.3 $[M-H]^-$, 399.3 $[M+H]^+$, RT 0.41분.

[2123] 실시예 181

[2124] **4-하이드록시-9-메틸-10-(((2-(메틸아미노)에틸)아미노)메틸)-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드 (화합물 181)**

[2125] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 17-18)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 88, 공정 16)으로부터 제조하였다.

[2126] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.61 (s, 3 H) 2.62 (t, J=6.31 Hz, 2 H) 3.35 - 3.45 (m, 4 H) 3.86 (s, 3 H) 4.44 (t, J=6.31 Hz, 2 H) 4.50 (br. s., 2 H) 6.89 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 9.35 (br. s., 2 H) 9.96 (br. s., 2 H) 13.04 (br. s., 1 H) 13.86 (br. s., 1 H). LC-MS 411.3 $[M-H]^-$, 413.3 $[M+H]^+$, RT 0.41분.

[2127] 실시예 182

[2128] **10-(((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산디하이드로클로라이드 (화합물 182)**

[2129] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 17-18)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 88, 공정 16)으로부터 제조하였다.

[2130] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.62 (t, J=6.3 Hz, 2 H) 2.85 (s, 6 H) 3.37 - 3.55 (m, 4 H) 3.85 (s, 3 H) 4.45 (t, J=6.3 Hz, 2 H) 4.49 (br. s., 2 H) 6.87 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 9.75 (br. s., 2 H) 10.68 (br. s., 1 H) 13.02 (br. s., 1 H) 13.87 (br. s., 1 H). LC-MS 425.2 $[M-H]^-$, 427.3 $[M+H]^+$, RT 0.42분.

[2131] 실시예 183

[2132] **4-하이드록시-10-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,**

5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 183)

[2133] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 17-18)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 88, 공정 16)으로부터 제조하였다.

[2134] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.62 (t, J=6.31 Hz, 2 H) 3.13 - 3.24 (m, 2 H) 3.33 (s, 3 H) 3.60 - 3.72 (m, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 4.43 (br. s., 2 H) 4.44 (t, J=6.31 Hz, 2 H) 6.85 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 9.39 (br. s., 2 H) 13.03 (br. s., 1 H) 13.87 (br. s., 1 H). LC-MS 412.3 $[M-H]^-$, 414.3 $[M+H]^+$, RT 0.49분. (1분 방법).

[2135] **실시예 184**

[2136] **4-하이드록시-10-(((1-메톡시프로판-2-일)아미노)메틸)-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산하이드로클로라이드 (화합물 184)**

[2137] 표제 화합물은, 실시예 88 (공정 17-18)에 기술된 2 단계 공정에 따라, 1-(2,4-디메톡시벤질)-10-포르밀-4-하이드록시-9-메틸-2-옥소-2,5,6,9-테트라하이드로-1H-피리도[2',3':4,5]옥세피노[3,2-f]인돌-3-카르복실산 (실시예 88, 공정 16)으로부터 제조하였다.

[2138] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (d, J=6.62 Hz, 3 H) 2.58 - 2.67 (m, 2 H) 3.36 (s, 3 H) 3.49 - 3.62 (m, 2 H) 3.62 - 3.69 (m, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 4.44 (br. s., 2 H) 4.44 (t, J=6.15 Hz, 2 H) 6.84 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 9.11 (br. s., 1 H) 9.25 (br. s., 1 H) 13.03 (br. s., 1 H) 13.86 (br. s., 1 H). LC-MS 426.3 $[M-H]^-$, 428.3 $[M+H]^+$, RT 0.51분.

[2139] **실시예 185**

[2140] **9-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]티에피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산) (화합물 185)**

[2141] **공정 1: 에틸 4-((3-브로모페닐)티오)부타노에이트**

[2142] 드라이 DMF (500 mL) 중의 3-브로모티오페놀 (50 g, 265 mmol) 용액에 0℃에서 미네랄 오일 중의 60% NaH (12.7 g, 318 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 간 교반한 다음, 에틸 4-브로모부타노에이트 (45.5 mL, 318 mmol)를 첨가하였다. 냉각 조를 제거한 다음, 혼합물을 밤새 교반하였다. 그런 후, 혼합물을 물 (1.5 L)로 희석하고, 에틸 에테르 (3 x 300 mL)로 추출하였다. 추출물을 조합하여, 물 (2 x 100 mL) 및 브린 (100 mL)으로 세척한 다음 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 진공 제거하여, 에틸 4-((3-브로모페닐)티오)부타노에이트를 밝은 갈색 오일로서 수득하였으며, 바로 다음 단계에 사용하였다.

[2143] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 7.46 (1 H, t, J=1.89 Hz), 7.29 - 7.33 (1 H, m), 7.24 - 7.27 (1 H, m), 7.13 - 7.17 (1 H, m), 4.15 (1 H, q, J=7.25 Hz), 2.98 (2 H, t, J=7.25 Hz), 2.47 (2 H, t, J=7.25 Hz), 1.97 (2 H, quin, J=7.17 Hz), 1.27 (3 H, tt, J=6.94, 1.00 Hz).

[2144] **공정 2: 8-브로모-3,4-디하이드로벤조[b]티에핀-5(2H)-온**

[2145] 120℃에서 예열한 교반한 PPA (600 g)에, 공정 1에서 수득한 중간산물을 첨가하였다. 이 혼합물을 120℃에서 2시간 혼합한 다음 얼음 (1000 mL) 위에 부어, 0.5시간 교반하였다. 유기상을 DCM (3 x 300 mL)으로 추출하고, DCM 추출물을 합한 다음, 물 (2 x 200 mL)과 포화 수용액 $NaHCO_3$ (300 mL)로 세척한 후 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 로토밥 (rotovap)에서 제거하고, 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 (실리카 겔, 헥산 중의 에틸 아세테이트, 0-30% 농도구배), 벤조티에피논 중간산물을 밝은 갈색 오일로서 수득하였다 (39.9 g, 59%, 2단계).

[2146] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 7.71 (1 H, d, J=8.51 Hz), 7.66 (1 H, d, J=1.89 Hz), 7.38 (1 H, dd, J=8.51, 1.89 Hz), 3.04 (1 H, t, J=13.20 Hz), 2.99 (2 H, t, J=6.78 Hz), 2.28 (2 H, quin, J=6.78 Hz).

[2147] **공정 3: 메틸 9-브로모-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]티에피노**

[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트

[2148] 공정 2에서 수득한 벤조티에피논 (16.1 g, 62.6 mmol)이 용해된 DCM (120 mL), 2,4-디메톡시벤질아민 (11.5 g, 68.9 mmol) 및 트리에틸아민 (19.0 g, 187.8 mmol) 용액에, 0℃에서, $TiCl_4$ 용액 (37.6 mL, DCM 중의 1.0 M)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 10분, 그리고 실온에서 밤새 교반한 다음, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ (20 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 다시 0.5시간 교반한 다음 상 분리기 카트리지를 이용하여 여과하였다. 유기층을 로토밥에서 증발시켜 건조하였다. 2,4-디메톡시벤질아민 (23.8 g, 125.2 mmol)과 디페닐 에테르 (100 mL)를 잔류물에 첨가하고, 10분간 교반하면서, 230℃로 가열한 다음, 질소 하에 냉각시켰다. 반응 혼합물의 컬럼 크로마토그래피를 통해 (실리카 겔, 헥산 중의 에틸 아세테이트 0-100 %), 중간산물을 갈색 고형물로 수득하였다 (22.2 g, 67%).

[2149] ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 7.72 (1 H, d, *J*=1.89 Hz), 7.44 - 7.47 (1 H, m), 7.04 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 6.82 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 6.34 (1 H, dd, *J*=8.35, 2.36 Hz), 6.26 (1 H, d, *J*=2.21 Hz), 5.22 (1 H, d, *J*=15.76 Hz), 4.93 (1 H, d, *J*=16.08 Hz), 4.02 (3 H, s), 3.76 (3 H, s), 3.57 (3 H, s), 3.37 - 3.42 (1 H, m), 3.30 - 3.36 (1 H, m), 3.01 (1 H, ddd, *J*=13.56, 11.51, 5.20 Hz), 1.70 (2 H, td, *J*=14.03, 5.67 Hz). LC-MS 530.1 and 533.1 $[M-H]^-$, RT 1.49분.

[2150] **공정 4: 9-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]티에피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산**

[2151] 오븐에서 건조시킨 바이얼에 앞에서 수득한 중간산물 (319 mg, 0.6 mmol), 2-(2'-디-*tert*-부틸포스핀)비페닐팔라듐(II) 아세테이트 (3 mg, 0.006 mmol) 및 *t*-BuONa (173 mg, 0.18 mmol)를 투입하였다. 바이얼을 배기시킨 다음 아르곤을 다시 충전하고, 톨루엔 (3.0 mL)과 N,N-디메틸 아민 (1.2 mL, THF 중의 2.0 M)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 밤새 가열하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1M HCl에 부은 후 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조한 다음, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 DCM에 용해하고, Et_2O로 트리투레이션하였다. 고형물을 여과하여, 반-순수 산물을 수득하였으며, 이를 TFA (1 mL)에 용해하여 실온에서 1시간 교반한 다음, MeOH (3 mL)을 첨가하고, 수득되는 석출물을 여과함으로써, 표제 화합물 9-(디메틸아미노)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]티에피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산을 수득하였다.

[2152] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 16.18 (1 H, br. s), 13.79 (1 H, br. s), 12.78 (1 H, br. s), 7.42 (1 H, d, *J*=8.83 Hz), 6.96 (1 H, d, *J*=2.84 Hz), 6.84 (1 H, dd, *J*=8.83, 2.84 Hz), 3.34 (4 H, br. s), 3.01 (6 H, s). LC-MS: 333.2 $[M+H]^+$, RT 1.25분.

[2153] **실시예 186**

[2154] **4-하이드록시-2-옥소-9-(피롤리딘-1-일)-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]티에피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실산 (화합물 186)**

[2155] 표제 화합물은, 메틸 9-브로모-1-(2,4-디메톡시벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2,5,6-테트라하이드로벤조[2,3]티에피노[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 185, 공정 3)와 피롤리딘을 출발 물질로 하여, 실시예 185, 공정 4에 기술된 2 단계 공정에 따라 제조하였다.

[2156] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 16.18 (1 H, br. s), 13.77 (1 H, s), 12.77 (1 H, br. s), 7.40 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 6.81 (1 H, d, *J*=2.52 Hz), 6.66 (1 H, dd, *J*=8.51, 2.52 Hz), 3.36 (4 H, br. s.), 3.31 (4 H, m), 1.97 (4 H, m). LC-MS: 359.2 $[M+H]^+$, RT 1.35분.

[2157] 생물학적 실험예

[2158] 아래 생물학적 실험예들은 박테리아 감염을 치료하는데 있어 본 발명의 화합물의 유용성을 입증한다.

[2159] 실험예 1

[2160] 마이크로브로스 희석 방법을 통한 항균 활성은 최소 저해 농도 (MIC, μg/mL)로 나타낼 수 있다. MIC 값은 실험

조건에서 육안으로 확인되는 증식을 방지하는 약물의 최저 농도이다.

[2161] 아래 표들에서, 12.5 ㎍/mL < MIC 값 ≤ 150 ㎍/mL은 별 하나 (*)로 표시되며, 3.5 ㎍/mL < MIC 값 ≤ 12.5 ㎍/mL은 별 2개 (**)로 표시되며, 1.0 ㎍/mL < MIC 값 ≤ 3.5 ㎍/mL은 별 3개 (***)로 표시되며, MIC 값 ≤ 1.0 ㎍/mL은 별 4개 (****)로 표시된다. 용어 ND는 MIC 값이 결정되지 않았다는 것을 의미한다.

[2162] 슈퍼 민감성 그람 음성 에스케리키아 콜라이 (*E. coli*) BAS849, 대조군인 그람 음성의 *E. coli* 25922 균주와 그람 양성의 스타필로코커스 아우레우스 (*S. aureus*) 29213 박테리아들에 대한 시험 화합물들의 항균 활성을 표 1에 나타낸다.

표 1

[2163]

화합물	BAS849	25922	29213	화합물	BAS849	25922	29213
1	**	*	*	94	****	***	*
2	****	*	*	95	**	**	*
3	****	**	**	96	**	*	*
4	****	*	*	97	***	**	*
5	****	*	**	98	*	*	*
6	****	**	*	99	***	*	*
7	****	*	**	100	***	*	*
8	***	**	*	101	***	**	*
9	****	****	**	102	***	**	*
10	**	*	***	103	***	*	*
11	****	***	**	104	***	**	*
12	***	*	*	105	***	**	*
13	****	***	**	106	***	*	*
14	*	*	*	107	****	*	**
15	*	*	*	108	****	*	**
16	****	***	***	109	**	*	*
17	****	***	***	110	**	*	*
18	****	**	***	111	***	*	*
19	*	*	*	112	***	**	*
20	***	**	*	113	**	*	*
21	***	**	*	114	***	**	*
22	****	****	**	115	**	*	*
23	****	****	**	116	**	*	*
24	****	****	**	117	**	*	*
25	****	****	**	118	*	*	*
26	****	****	**	119	**	*	*
27	****	****	***	120	***	*	*
28	****	***	**	121	**	*	*
29	****	***	*	122	*	*	*
30	****	**	**	123	****	**	*
31	***	**	*	124	****	**	*
32	****	***	***	125	****	**	*
33	****	****	**	126	****	*	***
34	****	***	***	127	****	****	**
35	****	***	**	128	***	*	**
36	****	***	**	129	***	*	**
37	****	***	**	130	****	**	*
38	****	***	**	131	****	*	**
39	****	**	**	132	**	*	**
40	****	***	**	133	****	**	*
41	****	**	***	134	****	*	**
42	****	**	**	135	****	*	**
43	****	***	**	136	****	****	**
44	****	****	**	137	****	****	**
45	****	***	***	138	****	***	***
46	****	***	**	139	****	*	***

47	****	**	**	140	****	*	***
48	****	****	**	141	***	*	**
49	***	**	*	142	****	**	*
50	****	****	**	143	**	*	*
51	****	***	**	144	**	*	*
52	****	**	**	145	****	*	*
53	****	***	*	146	****	****	**
54	****	****	*	147	****	**	*
55	****	***	*	148	****	****	*
56	****	***	*	149	****	**	**
57	****	****	*	150	****	***	**
58	****	****	**	151	**	***	*
59	****	****	**	152	****	**	*
60	**	*	*	153	****	****	**
61	**	**	*	154	****	****	**
62	***	**	*	155	****	***	**
63	***	**	*	156	****	**	*
64	***	**	*	157	****	***	*
65	***	**	**	158	****	***	**
66	***	*	**	159	****	**	*
67	****	***	*	160	****	**	*
68	****	****	**	161	****	***	*
69	****	****	*	162	****	**	*
70	**	**	**	163	****	**	*
71	*	*	*	164	****	***	*
72	**	*	**	165	****	***	*
73	*	*	*	166	*	*	*
74	***	*	*	167	****	****	***
75	*	*	*	168	****	****	**
76	****	*	*	169	****	****	**
77	****	*	**	170	****	***	***
78	***	*	*	171	****	****	**
79	*	*	*	172	****	****	**
80	****	***	*	173	****	****	*
81	****	*	*	174	****	***	*
82	**	*	*	175	****	****	**
83	****	*	**	176	****	**	*
84	***	*	*	177	****	*	*
85	*	*	*	178	****	*	*
86	****	**	*	179	*	*	*
87	****	**	*	180	**	*	*
88	****	***	*	181	*	*	*
89	****	****	*	182	***	*	*
90	****	****	*	183	****	***	*
91	****	****	*	184	****	**	*
92	***	**	*	185	****	*	*
93	**	*	*	186	****	*	**

[2164] 실험예 2

[2165] 퀴놀린에 대해 내성을 나타내는 *E. coli* LZ3111 박테리아에 대한 시험 화합물들의 항균 활성은 표 2에 나타낸다. *E. coli* LZ3111 균주는 유전자 조작된 것으로, 토포이소머라제 서브유닛들의 parC와 자이라제 A 영역 2곳에 2개의 돌연변이를 가지고 있다. 이들 영역에 돌연변이가 발생되면 퀴놀론 계열의 항생제에 대해 높은 수준의 내성이 부여되는 것으로 알려져 있다.

표 2

[2166]

화합물	LZ3111	화합물	LZ3111	화합물	LZ3111
2	*	63	***	127	*
3	**	64	***	128	*
4	*	65	**	129	*
5	*	66	***	130	*
6	***	67	**	131	*
7	*	68	****	132	*
8	***	69	****	133	*
9	***	70	***	134	*
10	*	71	*	135	*
11	***	75	*	136	****
12	*	76	**	137	***
13	*	77	**	138	***
14	*	78	***	139	*
15	**	79	*	140	*
16	****	80	***	141	*
17	***	81	*	142	****
18	***	82	*	143	**
19	*	83	*	144	*
20	**	84	*	145	***
21	**	85	*	146	****
22	****	86	*	147	***
23	****	87	***	148	****
24	****	88	****	149	****
25	****	89	****	150	****
26	****	90	****	151	****
27	***	91	****	152	****
28	***	92	*	153	****
29	****	93	*	154	****
30	***	94	*	155	**
31	***	95	***	156	***
32	****	96	**	157	**
33	****	97	**	158	***
34	***	98	**	159	*
35	****	99	**	160	****
36	****	100	**	161	***
37	****	101	**	162	***
38	****	102	**	163	**
39	**	103	*	164	****
40	****	104	*	165	****
41	***	105	*	166	*
42	***	106	*	167	****
43	****	107	*	168	****
44	****	108	*	169	****
45	***	109	*	170	****
46	***	110	*	171	****
47	***	111	*	172	****
48	****	112	*	173	****
49	***	113	**	174	****
50	****	114	*	175	****
51	***	115	*	176	***
52	***	116	*	177	**
53	*	117	*	178	**
54	*	118	*	179	**
55	*	119	*	180	*
56	*	120	**	181	*

57	*	121	*	182	**
58	***	122	*	183	****
59	***	123	*	184	****
60	**	124	*	185	**
61	**	125	**	186	*
62	****	126	*		

[2167] 실험예 3

[2168] *E. coli* 다약제 내성을 나타내는 임상 분리주들에 대한 시험 화합물들의 항균 활성을 표 3와 표 4에 나타낸다. *E. coli* ELZ4251 균주에 대한 활성은 표 3에 나타내며, *E. coli* ELZ4000 균주에 대한 활성은 표 4에 나타낸다.

표 3

[2169]

화합물	ELZ4251	화합물	ELZ4251
3	***	50	***
6	***	51	***
8	**	52	*
9	**	62	**
11	**	63	**
13	*	64	*
15	*	65	*
18	**	66	***
19	*	68	***
20	*	69	***
21	*	78	***
22	***	80	*
23	****	88	*
24	***	89	**
25	***	90	****
26	***	91	***
27	***	92	*
28	**	99	*
29	*	100	*
30	*	101	*
31	**	102	*
32	****	103	*
33	****	104	*
34	**	105	*
35	***	106	*
36	****	136	***
37	***	137	**
38	***	138	*
39	*	139	*
40	***	140	*
41	**	141	*
42	**	164	**
43	***	165	**
44	****	167	****
45	***	168	***
46	***	169	***
47	**	170	*
48	***	171	****
49	*	172	***

표 4

[2170]

화합물	ELZ4000	화합물	ELZ4000
3	**	26	***
13	**	27	***
15	*	78	**
22	***	80	*
23	***	88	**
24	***	89	**
25	***	91	***

[2171] 실험예 4

[2172] 그람 음성의 액시네토박터 바우마니 (*A. baumannii*) BAA747 균주와 클렙시엘라 뉴모니아 (*K. peumoniae*) 35657 박테리아, 그리고 내성을 나타내는 액시네토박터 바우마니 MXX2240와 클렙시엘라 뉴모니아 MXX1232 균주들에 대한 시험 화합물들의 항균 활성을 표 5에 나타낸다. MMX 균주들은 다약제 내성을 나타내는 임상 분리주들이다.

표 5

[2173]

화합물	BAA747	MMX2240	35657	MMX1232
3	**	***	ND	*
6	**	***	**	*
8	*	**	***	*
9	ND	**	ND	*
10	ND	*	ND	*
11	ND	*	ND	*
13	*	*	***	*
14	*	*	*	*
15	*	*	*	*
16	***	***	***	*
17	***	***	***	*
18	**	***	*	*
22	***	***	****	**
23	****	***	****	*
24	****	***	***	*
25	****	***	****	*
26	****	****	****	**
27	****	****	****	*
28	***	**	***	*
29	*	*	***	*
30	**	*	***	*
31	*	*	***	*
32	****	****	****	**
33	***	****	***	*
34	***	****	***	*
35	***	***	****	**
36	***	****	***	*
37	***	****	****	*
38	***	***	****	*
39	**	*	**	*
40	***	****	****	*
41	**	***	**	*
42	**	**	***	*
43	***	***	***	*
44	***	****	****	*
45	***	***	***	*
46	**	**	***	*

47	**	*	***	*
48	***	***	****	*
49	*	*	***	*
50	****	***	****	*
51	***	***	****	*
52	**	**	***	*
58	****	***	****	*
59	****	**	***	*
60	*	*	*	*
61	**	*	*	*
62	**	***	***	*
63	**	**	***	*
64	**	***	**	*
65	***	**	**	*
66	**	**	**	*
68	***	***	****	*
69	***	***	****	*
71	*	*	*	*
78	ND	ND	**	ND
80	*	*	****	*
81	ND	*	ND	*
82	ND	*	ND	*
83	*	*	*	*
84	*	*	*	*
85	*	*	*	*
86	*	*	**	*
87	**	***	***	*
88	**	*	***	*
89	**	**	**	*
90	**	**	***	*
91	***	***	**	*
94	***	*	**	*
95	*	*	**	*
96	*	*	*	*
97	*	*	**	*
98	*	*	*	*
99	*	*	**	*
100	*	*	**	*
101	*	*	**	*
102	*	*	***	*
103	*	*	**	*
104	*	*	**	*
105	*	*	***	*
106	*	*	*	*
107	*	*	*	*
108	*	*	*	*
109	*	*	*	*
110	*	*	*	*
111	*	*	**	*
112	*	*	*	*
113	*	*	**	*
114	*	*	**	*
115	*	*	*	*
116	*	*	*	*
117	*	*	*	*
118	*	*	*	*
119	*	*	*	*
120	*	*	*	*

121	*	*	*	*
122	*	*	*	*
123	*	*	**	*
124	*	*	**	*
125	**	*	*	*
126	*	*	*	*
127	****	*	****	*
128	*	*	*	*
129	*	*	*	*
130	*	**	**	*
131	*	*	*	*
132	*	*	*	*
133	*	*	**	*
134	*	*	*	*
135	*	*	*	*
136	****	****	****	*
137	****	****	***	*
138	**	**	***	*
139	*	*	*	*
140	*	*	*	*
141	*	*	*	*
142	*	*	***	*
143	*	*	*	*
144	*	*	*	*
145	*	*	**	*
146	****	****	****	*
147	*	*	***	*
148	***	****	****	*
149	**	**	****	*
150	**	**	***	*
151	**	*	***	*
152	*	*	***	*
153	****	****	****	*
154	***	****	****	*
155	**	**	***	*
156	**	*	**	*
157	*	*	**	*
158	***	***	***	*
159	*	*	**	*
160	*	*	**	*
161	***	*	**	*
162	**	*	**	*
163	**	*	**	*
164	*	*	**	*
165	*	*	**	*
166	*	*	*	*
167	****	****	**	*
168	***	****	****	*
169	***	***	****	*
170	***	***	**	*
171	***	****	***	*
172	***	***	***	*
173	***	**	****	*
174	**	**	***	*
175	***	***	****	*
176	*	*	**	*
177	*	*	*	*
178	*	*	**	*

179	*	*	*	*
180	*	*	*	*
181	*	*	*	*
182	*	*	*	*
183	**	**	***	*
184	**	**	****	*
185	**	**	*	*
186	*	*	*	*

[2174] 실험예 5

[2175] 그람 음성 박테리아인 슈도모나스 에어루지노사 (*P. aeruginosa*) 27853에 대한 시험 화합물들의 항균 활성을 표 6에 나타낸다.

표 6

[2176]

화합물	27853	화합물	27853	화합물	27853
3	*	90	*	140	*
6	*	91	*	141	*
8	*	94	*	142	*
16	*	95	*	143	*
17	*	96	*	144	*
18	*	97	*	145	*
22	**	98	*	146	*
23	**	99	*	147	*
24	**	100	*	148	*
25	**	101	*	149	*
26	**	102	*	150	*
27	*	103	*	151	*
28	*	104	*	152	*
29	*	105	*	153	*
30	*	106	*	154	*
31	*	107	*	155	*
32	*	108	*	156	*
33	*	109	*	157	*
34	*	110	*	158	*
35	**	111	*	159	*
36	*	112	*	160	*
37	*	113	*	161	*
38	*	114	*	162	*
39	*	115	*	163	*
40	*	116	*	164	*
41	*	117	*	165	*
42	*	118	*	166	*
43	*	119	*	167	*
44	*	120	*	168	*
45	*	121	*	169	*
46	*	122	*	170	*
47	*	123	*	171	*
48	**	124	*	172	*
49	*	125	*	173	*
50	**	126	*	174	*
51	**	127	**	175	*
52	*	128	*	176	*
62	*	129	*	177	*
63	*	130	*	178	*
64	*	131	*	179	*
65	*	132	*	180	*

66	*	133	*	181	*
68	**	134	*	182	*
69	**	135	*	183	*
71	*	136	*	184	*
78	*	137	*	185	*
80	*	138	*	186	*
87	*	139	*		

[2177] 실험예 6

[2178] 그람 음성 박테리아인 헤모필러스 인플루엔자(*H. influenzae*) 49247에 대한 시험 화합물들의 항균 활성은 표 7에, 모락셀라 카타르할리스 (*M. catarrhalis*) 25238에 대한 시험 화합물들의 항균 활성은 표 8에, 네이세리아 메닝기티디스 (*N. meningitidis*) 13090에 대한 시험 화합물들의 항균 활성은 표 9에 나타낸다.

표 7

[2179]

화합물	49247	화합물	49247
1	****	42	**
6	*	43	***
8	**	44	***
22	****	45	****
23	****	46	***
24	****	47	**
25	****	48	****
26	***	49	*
27	***	50	****
28	***	51	****
29	**	52	***
30	**	62	*
31	***	66	*
32	***	68	****
33	**	69	****
34	**	78	**
35	***	80	****
36	****	88	****
37	***	90	****
38	***	91	****
39	***	103	**
40	***	104	**
41	***	105	**

표 8

[2180]

화합물	25238	화합물	25238
1	*	41	****
8	***	42	****
22	****	43	****
23	****	44	****
24	****	45	****
25	****	46	****
26	****	47	***
28	****	48	****
29	**	49	**
30	***	50	****
31	**	51	****
32	****	52	****
33	****	68	****

34	****	69	****
35	****	78	*
36	****	80	**
37	****	103	*
38	****	104	**
39	****	105	**
40	****		

표 9

[2181]

화합물	13090	화합물	13090
1	****	24	****
22	****	78	***
23	****	80	****

[2182] 실험예 7

[2183] 항균제와의 조합

[2184] 항생제 시너지 측정을 위한 미세희석 체커보드 방법을 이용하여, 다양한 유기체들에서, 본원에 기술된 화합물의 시프로플록사신과의 조합에 따른 시험관내 효능을 조사하였다. 분석은 각 화합물의 연속 희석물을 이용하여 박테리아 배양이 완전히 저해되는 각 약물의 최저 MIC 값 (㎍/mL)을 동정하는, 96웰 체커보드 적정 포맷으로 수행할 수 있다. 화합물의 상승적인, 상가적인, 무관한 (indifference) 또는 길항적인 작용력을 결정할 수 있다. 상승 작용은, 물질 A와 B를 조합하였을 때 그 결과가 예상되는 산술적인 A+B 합 보다 높은 것으로 정의된다.

[2185] 계산된 분획 저해 농도 (FIC: fractional inhibitory concentration)는 약물 상호작용의 정량적인 척도이며, 그 값이 ≤ 0.5이면 상승 작용이고, 0.5 < 값 < 2이면 상가적인 작용이며, 2 ≤ 값 ≤ 4이면 무관작용이며, 값이 > 4이면 길항 작용을 의미한다. 표 7은 시프로플록사신 (Cipro), 화합물 269 (화합물 269), 및 조합 산물 (Cipro:269)의 MIC (㎍/mL)을 보여준다. 분할 저해 인덱스들은 96웰 마이크로타이터 플레이트에서 체커보드 방법을 이용하여 계산된다. 나타나는 활성에서 무관작용을 나타내는 조합 (Indiff)과 상승적인 (Syn) 또는 상가적인 (Add) 활성을 나타낸 조합들이 표시된다.

[2186] 조합 치료제의 개발은 시프로플록사신에 내성을 나타내거나 반응성인 것과는 무관하게, 유기체에 의해 유발되는 특정 감염증을 치료하기 위한 옵션이다.

[2187] 조합 치료제는, 비제한적인 예로 시프로플록사신, 에녹사신, 가티플록사신, 레보플록사신, 로메플록사신, 목시플록사신, 날리딕스산, 노르플록사신 또는 오플록사신 중 하나 이상을 비롯한, 임의의 퀴놀론 항생제와 함께 이용될 수 있다.

[2188] 아울러, 조합 치료제는, 비제한적인 예로, 아미카신 (Amikacin), 아목시실린 (Amoxicillin), 암피실린 (Ampicillin), 아르스펜아민 (Arsphenamine), 아지트로마이신 (Azithromycin), 아즐록실린 (Azlocillin), 아즈트레오남 (Aztreonam), 박시트라신 (Bacitracin), 카프레오마이신 (Capreomycin), 카르베니실린 (Carbenicillin), 세파클러 (Cefaclor), 세파드록실 (Cefadroxil), 세팔렉신 (Cefalexin), 세팔로틴 (Cefalothin), 세파만돌 (Cefamandole), 세파졸린 (Cefazolin), 세프디니르 (Cefdinir), 세프디토렌 (Cefditoren), 세픽심 (Cefixime), 세포페라존 (Cefoperazone), 세포탁심 (Cefotaxime), 세폭시틴 (Cefoxitin), 세프포드옥심 (Cefpodoxime), 세프프로질 (Cefprozil), 세프타지딤 (Ceftazidime), 세프티부텐 (Ceftibuten), 세프티족심 (Ceftizoxime), 세프트리악손 (Ceftriaxone), 세푸로옥심 (Cefuroxime), 클로람페니콜 (Chloramphenicol), 실라스타틴 (Cilastatin), 클라리트로마이신 (Clarithromycin), 클라불라네이트 (Clavulanate), 클린다마이신 (Clindamycin), 클로파지민 (Clofazimine), 클록사실린 (Cloxacillin), 콜리스틴 (Colistin), 사이클로세린 (Cycloserine), 달포프리스틴 (Dalfopristin), 답손 (Dapsone), 답토마이신 (Daptomycin), 디클록사실린 (Dicloxacillin), 디리트로마이신, 도리페넴 (Doripenem), 독시사이클린 (Doxycycline), 에리트로마이신 (Erythromycin), 에탐부톨 (Ethambutol), 에티온아미드 (Ethionamide), 플루클록사실린 (Flucloxacillin), 포스포마이신 (Fosfomycin), 푸라졸리돈 (Furazolidone), 푸시딘산 (Fusidic acid), 겐타마이신 (Gentamicin), 이미페넴 (Imipenem), 이소니아지드 (Isoniazid), 카나마이신 (Kanamycin), 린코마이신 (Lincomycin), 리네졸리드 (Linezolid), 로라카르베프 (Loracarbef), 마페나이드 (Mafenide), 메로

페넴 (Meropenem), 메티실린 (Methicillin), 메트로니다졸 (Metronidazole), 메즐록실린 (Mezlocillin), 미노사이클린 (Minocycline), 무피로신 (Mupirocin), 나프실린 (Nafcillin), 네오마이신 (Neomycin), 네틸마이신 (Netilmicin), 니트로푸란토인 (Nitrofurantoin), 옥사실린 (Oxacillin), 옥시테트라사이클린 (Oxytetracycline), 파로모마이신 (Paromomycin), 페니실린 G, 페니실린 V, 피페라실린 (Piperacillin), 플라텐시마이신 (Platensimycin), 폴리믹신 B (Polymyxin B), 피라진아미드, 퀴누프리스틴 (Quinupristin), 라파마이신 (Rapamycin), 리파부틴 (Rifabutin), 리팜피신 (Rifampicin), 리팜핀 (Rifampin), 리파펜틴 (Rifapentine), 리팍시민 (Rifaximin), 록시트로마이신 (Roxithromycin), 실버 설파디아진 (Silver sulfadiazine), 스펙티노마이신 (Spectinomycin), 스트렙토마이신 (Streptomycin), 설박탐 (Sulbactam), 설프아세타미드 (Sulfacetamide), 설파디아진 (Sulfadiazine), 설파메티졸 (Sulfamethizole), 설파메톡사졸 (Sulfamethoxazole), 설파닐리미드 (Sulfanilimide), 설파살라진 (Sulfasalazine), 설프이속사졸 (Sulfisoxazole), 타조박탐 (Tazobactam), 테이코플라닌 (Teicoplanin), 텔라반신 (Telavancin), 텔리트로마이신 (Telithromycin), 테모실린 (Temocillin), 테트라사이클린 (Tetracycline), 티암페니콜 (Thiamphenicol), 티카르실린 (Ticarcillin), 티게사이클린 (Tigecycline), 티니다졸 (Tinidazole), 토브라마이신 (Tobramycin), 트리메토프림 (Trimethoprim), 트롤레안도마이신 (Troleandomycin) 또는 반코마이신 (Vancomycin) 중 하나 이상 등의, 임의의 비-퀴놀론 항생제와 함께 이용될 수 있다.

[2189] 본원에 언급된 문헌들이 원용에 의해 포함되는 것으로서 구체적이고 개별적으로 기술되었는지와는 무관하게, 본원에 언급된 모든 문헌들은 각 개별 문헌이 본원에 충분히 기술된 바와 동일한 수준으로 임의의 그리고 모든 목적으로 본 출원에 원용에 의해 포함된다.

[2190] 특정 구현예들이 상기에 기술되어 있지만, 당해 기술 분야의 당업자라면 본원의 교시 내용으로부터 이탈되지 않으면서 구현예들에 다수의 변형들을 가할 수 있음을 명확하게 인지할 것이다. 이러한 변형들 모두 본 발명의 청구범위에 포함되는 것으로 이해된다.