



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0007528
(43) 공개일자 2025년01월14일

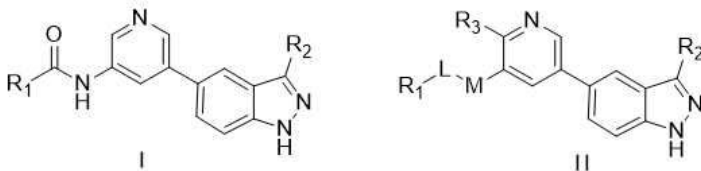
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
C07D 413/14 (2006.01) C07D 491/048 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7036196
(22) 출원일자(국제) 2022년11월22일
심사청구일자 2024년10월29일
- (85) 번역문제출일자 2024년10월29일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2022/133423
(87) 국제공개번호 WO 2024/040768
국제공개일자 2024년02월29일
- (30) 우선권주장
202211018173.7 2022년08월24일 중국(CN)
- (71) 출원인
차이나 파마슈티칼 유니버시티
중국 211198 지양수 난징 지양닝 룡미안 애비뉴
넘버 639
- (72) 발명자
리 즈위
중국, 211198 지양수, 난징 지양닝 디스트릭트,
룡미안 애비뉴, 넘버 639
- 비엔 진레이
중국, 211198 지양수, 난징 지양닝 디스트릭트,
룡미안 애비뉴, 넘버 639
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
이정현

전체 청구항 수 : 총 10 항

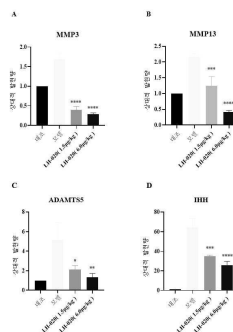
(54) 발명의 명칭 5-피리딘-1H-인다졸계 화합물, 약학적 조성물 및 응용

(57) 요약

본 발명은 5-피리딘-1H-인다졸계 화합물, 약학적 조성물 및 응용을 개시한다. 상기 화합물은 또한 이의 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 혼합물을 포함하는 식 I 또는 II와 같은 구조를 갖는다. 이와 같은 화합물 및 이의 약학적 조성물은 CLK2 단백질 및 DYRK1A 단백질의 활성을 효과적으로 억제할 수 있으며, 골관절염을 치료하는 약물로 제조될 수 있고, 분자 수준에서 약효를 발휘할 수 있으며, 치료 효과가 더 우수하고, 최적의 농도는 나노몰 농도 수준에 도달할 수 있다. 또한, 화합물 제조 방법이 간단하고 조작이 용이하다.



대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/517 (2013.01)

A61K 31/519 (2013.01)

A61P 19/02 (2018.01)

A61P 29/00 (2023.02)

C07D 413/14 (2013.01)

C07D 491/048 (2013.01)

C07D 495/04 (2013.01)

(72) 발명자

후 티엔싱

중국, 211198 지양수, 난징 지양닝 디스트릭트, 룽미안 애비뉴, 넘버 639

리우 마이

중국, 211198 지양수, 난징 지양닝 디스트릭트, 룽미안 애비뉴, 넘버 639

송 지아싱

중국, 211198 지양수, 난징 지양닝 디스트릭트, 룽미안 애비뉴, 넘버 639

치우 즈시아

중국, 211198 지양수, 난징 지양닝 디스트릭트, 룽미안 애비뉴, 넘버 639

우 홍치옌

중국, 211198 지양수, 난징 지양닝 디스트릭트, 룽미안 애비뉴, 넘버 639

쉬 시

중국, 211198 지양수, 난징 지양닝 디스트릭트, 룽미안 애비뉴, 넘버 639

왕 쥐보

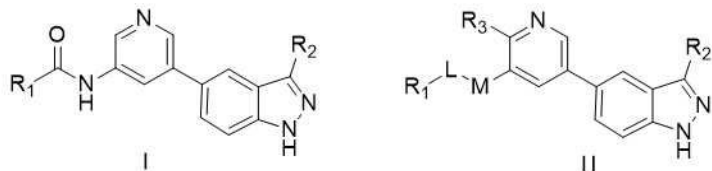
중국, 211198 지양수, 난징 지양닝 디스트릭트, 룽미안 애비뉴, 넘버 639

명세서

청구범위

청구항 1

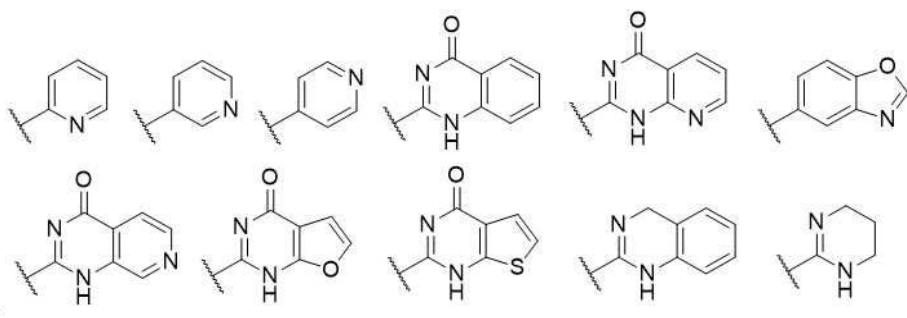
5-피리딘-1H-인다졸계 화합물로서, 식 I 또는 II의 구조를 갖고, 상기 화합물은 또한 이의 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 혼합물을 포함하며,



여기서, R₁은 하나 이상의 수소, 할로젠, 메톡시, 트리플루오로메틸, 니트로, 히드록시, 아미노, 아지도, 설포네이트, 3~6원 고리에 의해 치환된 수소, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₁₀ 알킬, 페닐, 4~6원 헤테로시클릭 또는 4~6원 고리와 같은 그룹으로부터 선택되며;

L, M은 -CH₂-, -NH-, -O- 또는 화학 결합으로부터 선택되며;

R₂는 다음과 같은 그룹으로부터 선택되며:



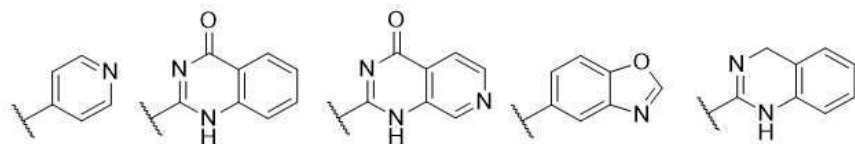
R₃은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 5-피리딘-1H-인다졸계 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 구조에서:

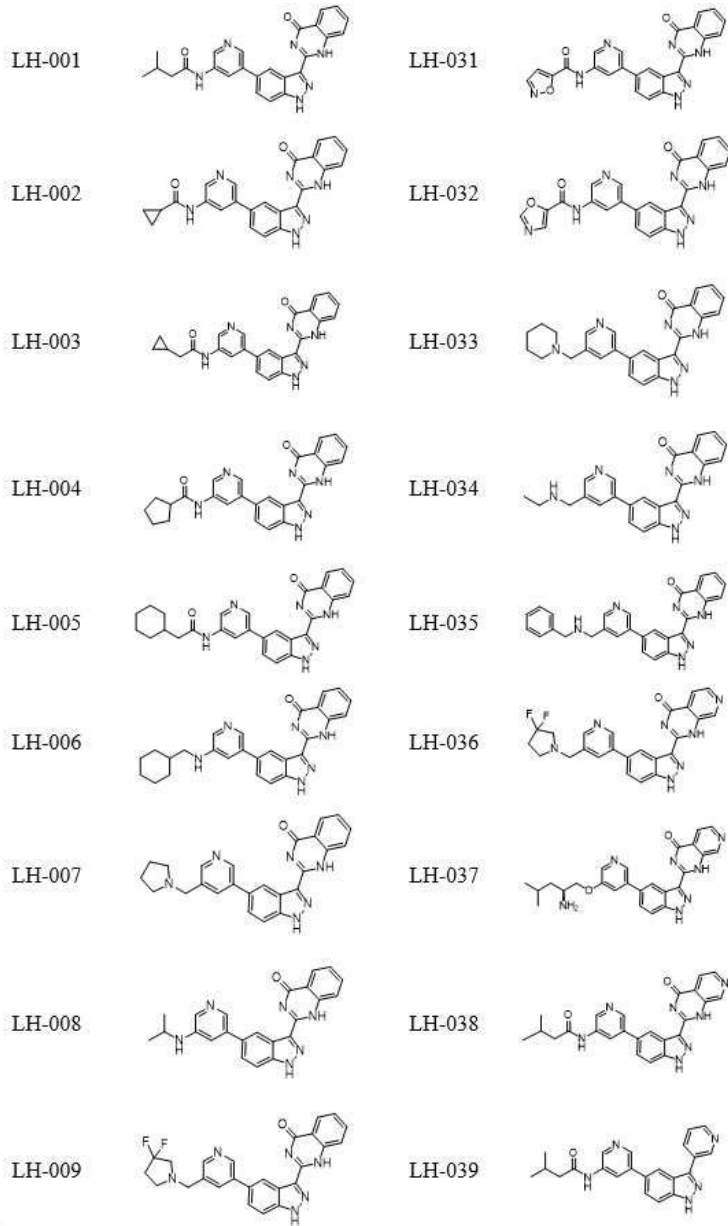
R₁은 이소부틸, 시클로프로필메틸, 시클로펜틸, α-아미노이소펜틸, 3,3-디플루오로테트라히드로피롤릴, 수소, 모르폴리닐, 메틸, tert-부틸, 에틸설포닐 또는 히드록시로부터 선택되며;

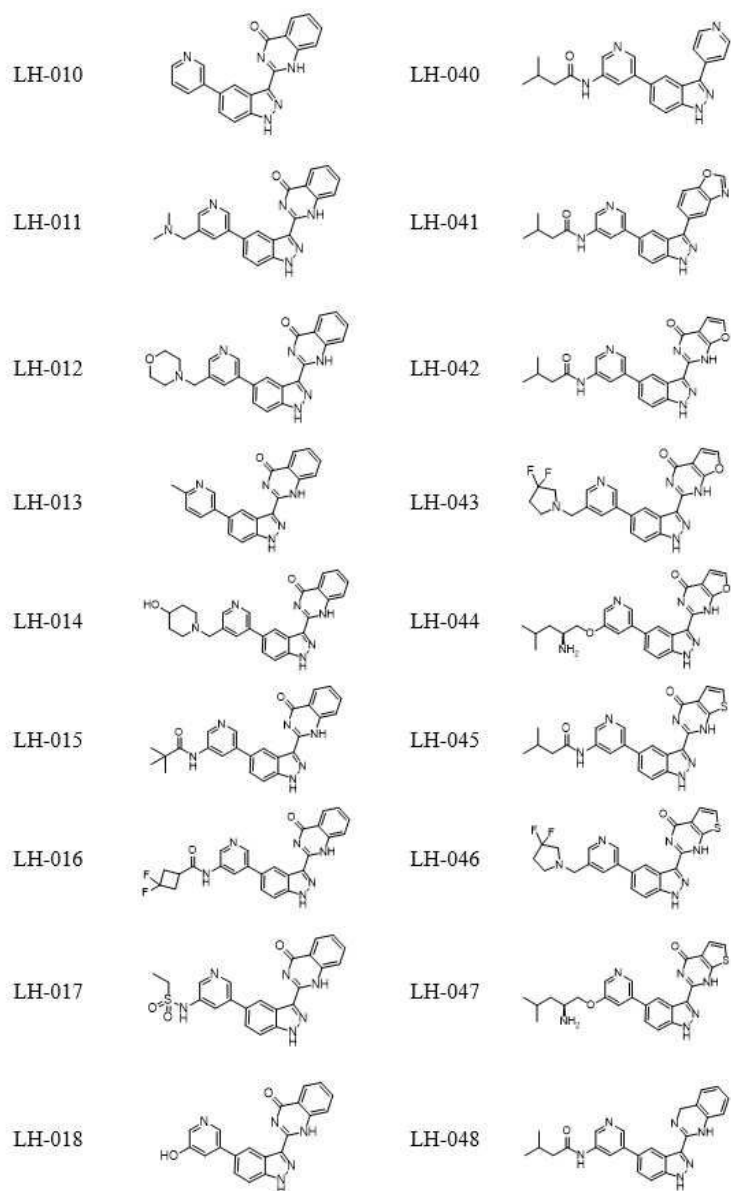
R₂는 다음과 같은 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물:

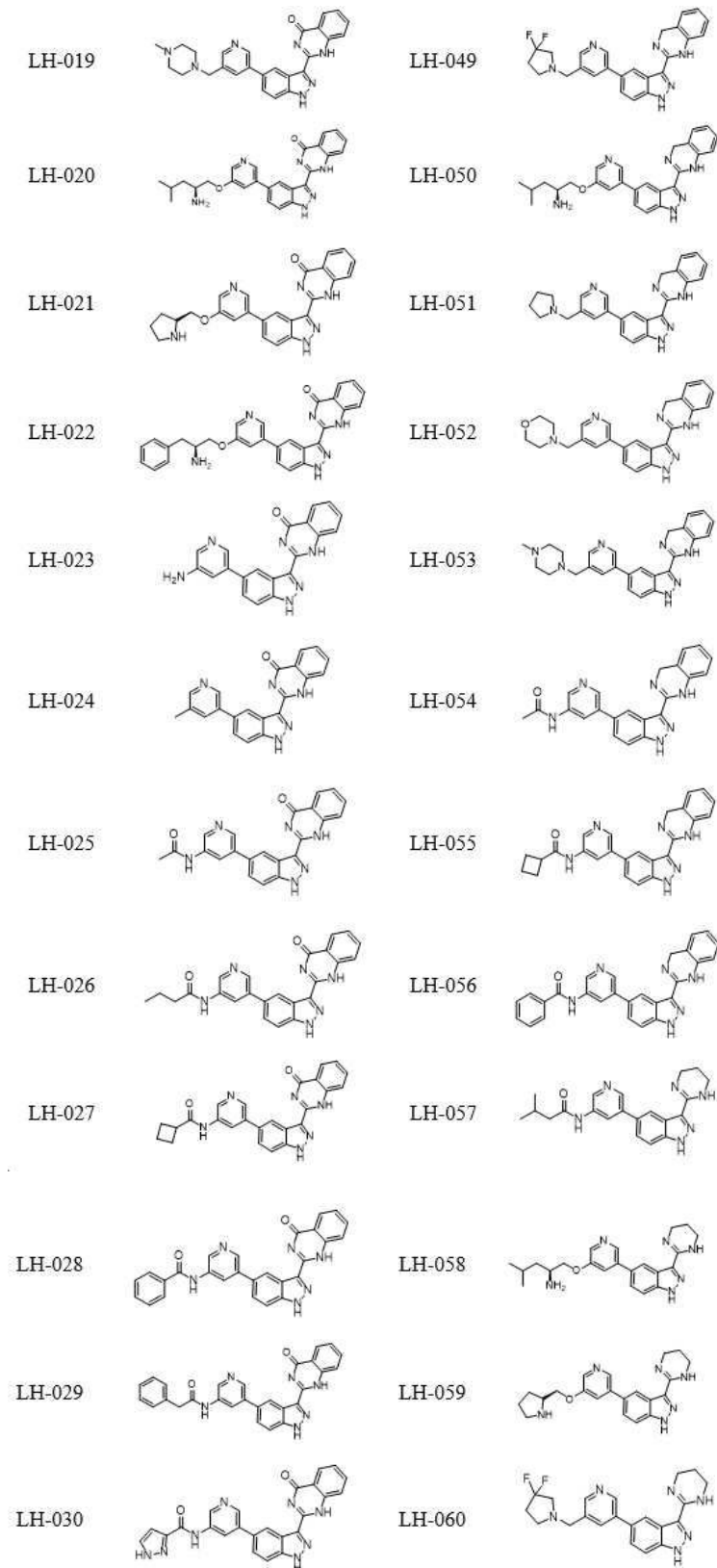


청구항 3

제1항에 있어서, 이하 임의의 화합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물.







청구항 4

제1항에 있어서,

상기 약학적으로 허용 가능한 염은 상기 화합물과 염산, 황산, 인산, 탄산, 질산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 구연산, 말산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 나프탈렌설폰산, 숙신산, 아세트산, 만델산, 이소부티르산 또는 말론산에 의해 형성된 염인 특징으로 하는, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 6

CLK2 단백질 억제제 약물의 제조에 있어서,

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제5항에 따른 약학적 조성물의 응용.

청구항 7

DYRK1A 단백질 억제제 약물의 제조에 있어서,

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제5항에 따른 약학적 조성물의 응용.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서,

상기 약물은 염증을 치료하는 약물인 것을 특징으로 하는, 응용.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 염증은 골관절염,

건병증 또는 류마티스 관절염인 것을 특징으로 하는, 응용.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 화합물은 연골 보호 작용을 갖는 것을 특징으로 하는, 응용.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 5-피리딘-1H-인다졸계 화합물, 약학적 조성물 및 응용에 관한 것이며, 특히 CLK2 또는 DYRK1A 단백질의 활성을 효과적으로 억제하기 위해 제조될 수 있는 5-피리딘-1H-인다졸계 화합물, 약학적 조성물 및 응용에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 골관절염(Osteoarthritis, OA)은 윤활막 염증, 연골 손실 및 연골하 골 재형성을 특징으로 한다. OA 환자의 윤활막에는 줄기세포가 풍부하며, 관절 연골을 재생하지 못하는 것은 줄기세포 공급이 부족해서가 아니라 부적절한 줄기세포의 분화 때문이다. Wnt 경로는 기관 형성, 세포 분화 및 조직 재형성에서 핵심적인 역할을 하며, Wnt 신호 경로의 비정상적인 활성화 또는 억제는 해당 질환의 발생을 초래한다. 따라서, Wnt 신호 경로는 골관절염을 치료하는 잠재적인 표적이다.

[0003] Wnt 신호전달 경로는 리간드 단백질 Wnt와 막 단백질 수용체의 결합에 의해 촉발되는 일련의 다중 다운스트림 채널의 신호전달 경로이다. 이 경로를 통해 세포 표면 수용체의 세포 내 활성화 과정을 통해 세포 외 신호가 세포 내로 전달된다. 전형적인 Wnt 경로에서 세포막 표면에 Wnt 단백질이 없는 경우 이의 다운스트림의 β -Catenin 단백질이 세포질에서 글리코겐 합성 효소 3(GSK3) 복합체에 의해 분해되어 세포핵으로 들어가 관련 Wnt 유전자의 전사를 구동하지 못하며; 세포막 표면에 Wnt 단백질이 존재하는 경우 GSK3 복합체를 억제하여 β -Catenin 단백질이 세포핵 내에 축적되고 최종적으로 Wnt 경로 관련 유전자의 전사가 구동된다. 골관절의 항상성과 Wnt 경로 사이에는 미묘한 균형이 있으며, 이 균형이 무너지면 OA가 발생할 수 있다.

[0004] 단백질 키나제 패밀리 CLK(CDK-like kinase)는 티로신, 세린 또는 트레오닌 잔기의 기질 단백질의 인산화를 통해 세포내 신호전달을 조절할 수 있는 이중특이성 단백질 키나제이며; 네 개의 하위 유형(CLK1, CLK2, CLK3 및

CLK4)으로 나눌 수 있고, 이들 네 개의 하위 유형에 의해 코딩되는 단백질의 C 세그먼트는 고도로 보존된 유전자 서열을 가지며 동일한 하나의 구조적으로 유사한 아미노산 서열을 갖는다. 여기서 CLK2 하위 유형은 대부분의 진핵생물에 존재하며, SR(세린/아르기닌) 단백질 도메인의 인산화에 관여하여 RNA의 선택적 전단을 조절하며, 간에서 포도당 신합성 및 지방산 산화에 중요한 역할을 하며, 동시에 간암, 유방암 및 알츠하이머병에 대한 치료 표적이기도 하고, 또한 Wnt 경로 및 골관절염에 대한 잠재적인 치료 표적이기도 하다.

[0005] 이중특이성 티로신 인산화 조절 키나제 1A(Dual Specificity Tyrosine Phosphorylation Regulated Kinase 1A, DYRK1A)는 진화 과정에서 고도로 보존된 DYRK 패밀리에 속하며, 포유동물에서 DYRK 패밀리는 다섯 개의 서로 다른 하위 유형을 가지며, DYRK1A만이 인간 염색체 21번의 DSCR 영역에 위치한다. DYRK1A는 dyrk1a 유전자에 의해 발현되며, 코딩된 성숙 단백질은 하나의 단백질 키나제 도메인 및 기타 특수 구조를 포함하는 763개의 아미노산으로 구성된다. 많은 중요한 단백질이 DYRK1A의 기질 역할을 할 수 있으며 이에 의해 조절되어 세포의 다양한 생물학적 기능에 관여하는 것으로 나타났다. 예를 들어, 신경발달, 세포 증식 및 분화, 종양발생 및 신경퇴행성 질환 등이 있다.

[0006] 현재 골관절염 치료를 위한 CLK2 억제제는 시판에 성공한 바 없으며, 단 하나의 소분자 약물인 SM-04690만이 임상 III상에 진입해 있어, 임상적 수요를 충족시키지 못하고 있다. SM04690은 유의한 CLK2 억제 활성이 갖지만 CLK 패밀리에 대한 선택성이 부족하여 특정 부작용이 발생할 수 있고; 또한 이의 DYRK1A 표적에 대한 억제 활성이 부족하고 수용성이 낮아 약물화 가능성에 개선이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 기존 화합물에 존재하는 CLK 패밀리의 선택성이 부족하고 DYRK1A 표적에 대한 억제 활성이 부족함 등의 문제에 대하여, 본 발명은 CLK2, DYRK1A 단백질 활성을 특이적으로 억제하는 5-피리딘-1H-인다졸계 화합물, 약학적 조성물 및 응용을 제공하는 것을 목적으로 한다.

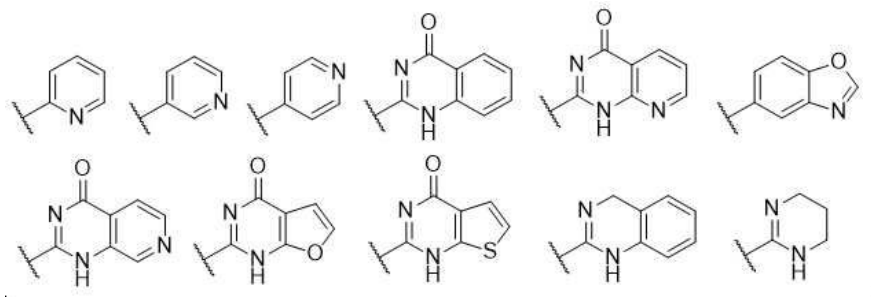
과제의 해결 수단

[0008] 본 발명의 첫 번째 측면으로서, 본 발명의 5-피리딘-1H-인다졸계 화합물은 식 I 또는 II의 구조를 가지며, 또한 이의 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 혼합물을 포함한다:

[0009] 여기서, R₁은 하나 이상의 수소, 할로젠, 메톡시, 트리플루오로메틸, 니트로, 히드록시, 아미노, 아지도, 설포네이트, 3-6원 고리에 의해 치환된 수소, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₁₀ 알킬, 페닐, 4-6원 헤테로시클릭 또는 4-6원 고리와 같은 그룹으로부터 선택되며;

[0010] L, M은 -CH₂-, -NH-, -O- 또는 화학 결합으로부터 선택되며;

[0011] R₂는 다음과 같은 그룹으로부터 선택되며:



[0013] R₃은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬로부터 선택된다.

[0014] 본 발명은 합리적인 약물 설계를 통해 일련의 유도체를 합성하였고, 생물학적 활성 평가는 설계된 화합물이 유의한 CLK2 억제 활성을 갖고, CLK 패밀리 구성원에 대한 우수한 선택성을 갖는 동시에 유의한 DYRK1A 억제 활성을 가짐을 보여준다.

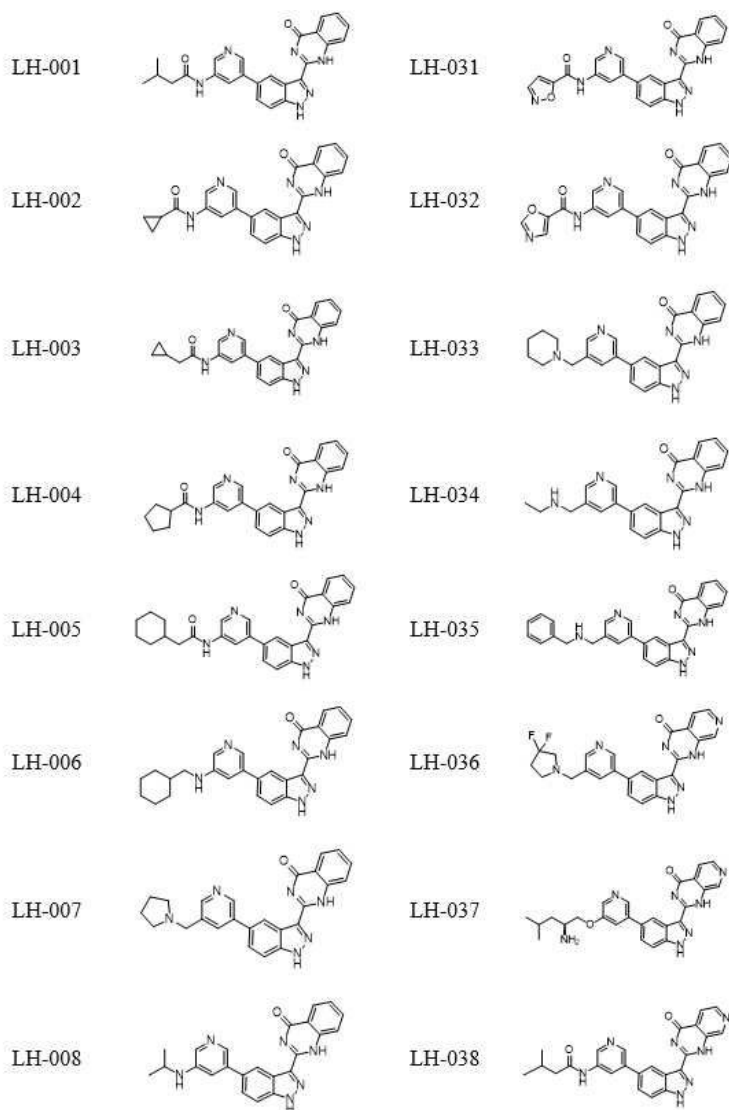
[0015] 바람직하게는, 상술한 화합물의 구조에서:

[0016] R₁은 이소부틸, 시클로프로필메틸, 시클로펜틸, α-아미노이소펜틸, 3,3-디플루오로테트라히드로피롤릴, 수소, 모르폴리닐, 메틸, tert-부틸, 에틸설포닐 또는 히드록시로부터 선택되며;

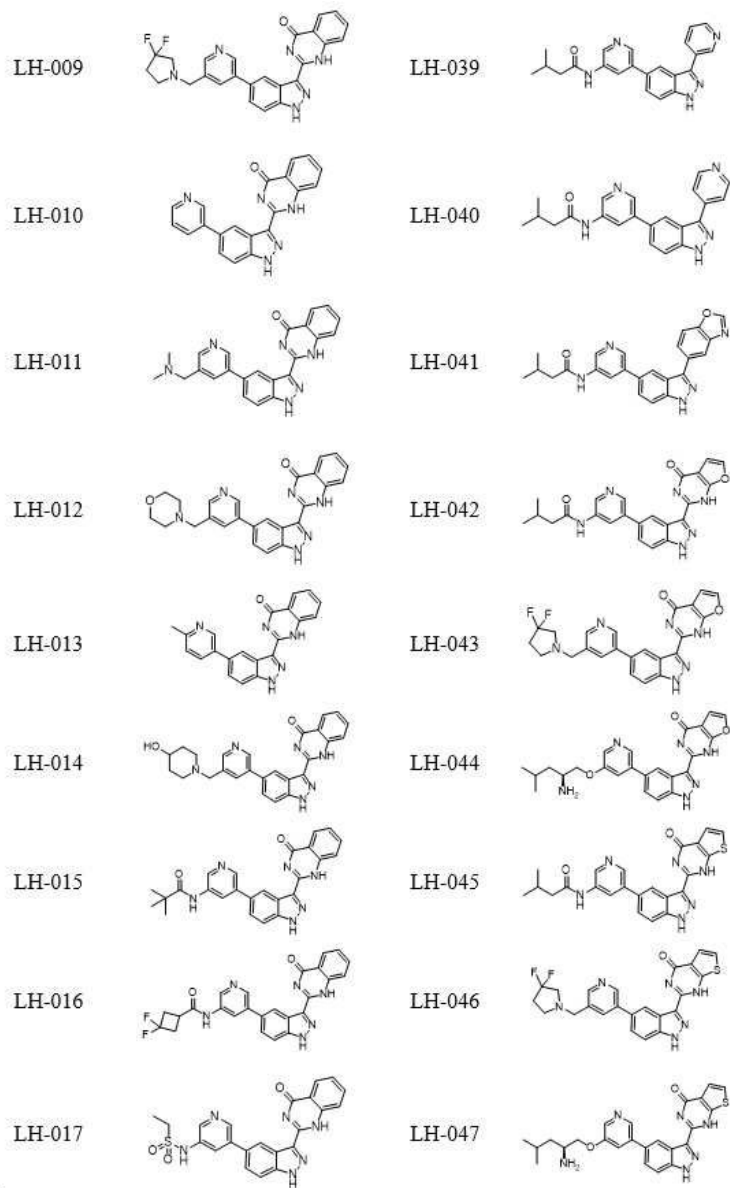
[0017] R₂는 다음과 같은 그룹으로부터 선택된다:

[0018]

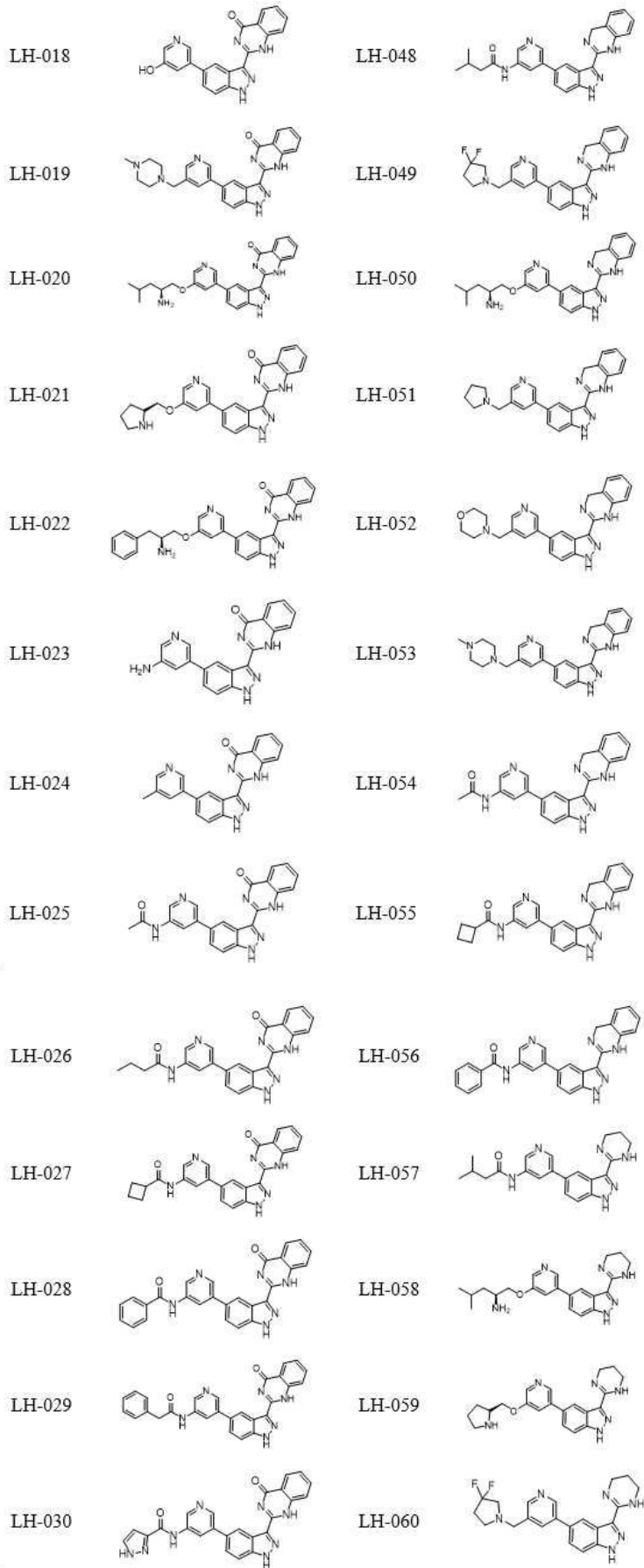
[0019] 보다 바람직하게는, 상술한 화합물은 이하 임의의 화합물로부터 선택된다:



[0020]



[0021]



상술한 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 상술한 화합물과 염산, 황산, 인산, 탄산, 질산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 구연산, 말산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 나프탈렌설폰산,

숙신산, 아세트산, 만델산, 이소부티르산 또는 말론산에 의해 형성된 염이다.

[0025] 본 발명의 두 번째 측면으로서, 상술한 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체는 약학적 조성물을 형성하고 정제, 캡슐, 시럽, 현탁제 또는 주사제와 같은 흔히 보이는 약학적 제제로 제조하며, 제제에는 향료, 감미제, 액체/고체 충전제, 희석제 등 자주 사용되는 약학적 보조 물질이 첨가될 수 있다.

[0026] 본 발명의 세 번째 측면으로서, 상술한 화합물 또는 이의 약학적 조성물은 CLK2 단백질 억제제 약물로 제조될 수 있고, 또한 DYRK1A 단백질 억제제 약물로 제조될 수 있고, 구체적으로는 골관절염, 건병증 또는 류마티스 관절염을 포함하는 염증을 치료하는 데 사용되고, 연골 보호 작용을 갖는다.

발명의 효과

[0027] 종래기술과 비교하면, 본 발명은 다음과 같은 유의한 장점을 갖는다.

[0028] (1) 이와 같은 화합물 및 이의 약학적 조성물은 CLK2 단백질 및 DYRK1A 단백질 활성을 효과적으로 억제할 수 있으며, 효소 수준 억제 IC₅₀ 값은 모두 100nM 미만이고, 최적은 10nM 미만이고; 또한 염증 모델 동물 체내 연골 분해와 관련된 프로테아제의 발현 수준을 크게 줄일 수 있고, 연골 보호 작용을 발휘하며;

[0029] (2) 이와 같은 화합물 및 이의 약학적 조성물은 널리 사용되고 있으며, 골관절염을 치료하는 약물로 제조될 수 있고 분자 수준 및 동물 수준에서 약효를 발휘할 수 있으며, 치료 효과가 더 우수하고, 최적의 농도는 나노몰 농도 수준에 도달할 수 있으며;

[0030] (3) 화합물 제조 방법이 간단하고 조작이 용이하다.

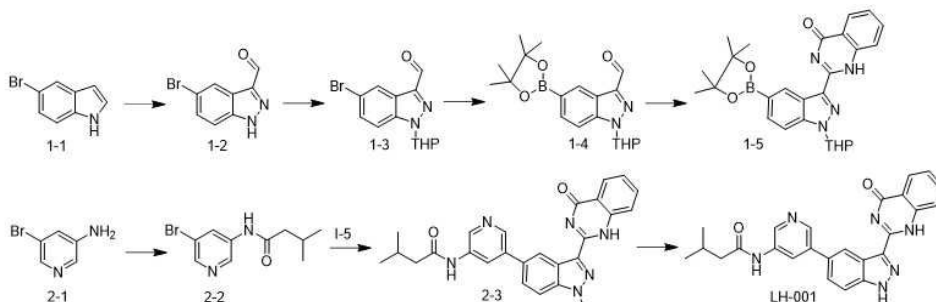
도면의 간단한 설명

[0031] 도 1은 5주차 ACLT 모델 래트 연골의 RT-qPCR 결과를 보여준다(* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 이하에서는 실시예를 결합하여 본 발명의 기술방안을 추가로 설명한다.

[0033] 실시예 1: LH-001의 합성



[0034]

[0035] 중간체 1-2의 합성:

[0036] 삼구 플라스크에 원료 1-1(5-브로모인돌, 0.1mmol), 아세트산을 첨가하고 빙염육에서 0℃로 낮추고, 아질산나트륨 수용액(0.8mmol)을 드롭방식으로 첨가한 후 온도가 0℃를 초과하지 않도록 유지하였다. 드롭방식으로 첨가 완료된 후 계속해서 회염산(2N HCl)을 드롭방식으로 첨가하였다. 이어서 온도를 실온으로 올리고 4시간 동안 반응시켰다. 회전 건조하고 흡인 여과하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 디클로로메탄으로 슬러리화하여 적갈색 고체 1-2를 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.29 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 2H) ppm.HR-MS(ESI): Calculated for C₈H₆BrN₂O [M+H]⁺: 224.9664, found 224.9657. 수율은 67%이다.

[0037] 중간체 1-3의 합성:

[0038] 삼구 플라스크에 중간체 1-2(0.1mmol)를 첨가하고 테트라히드로푸란(80mL), p-톨루엔설폰산(0.02mmol)을 첨가한

후 3,4-디히드로피란(0.2mmol)을 실온에서 드롭방식으로 첨가한 후, 온도를 65℃로 올리고 8시간 동안 반응시켰다. TLC로 반응이 완료되었음을 모니터링한 후, 감압 하에서 용매를 증발시켜 제거하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 I-3 조생성물을 얻었고, 조생성물을 석유 에테르로 슬러리화하여 백색 고체 I-3을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.80 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 6.27 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.90 (dt, J = 11.4, 7.0 Hz, 1H), 3.77 (dt, J = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 2.52 - 2.32 (m, 1H), 2.12 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.64 (m, 1H), 1.58 - 1.53 (m, 2H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 309.0239, found 309.0239. 수율은 74%이다.

[0039] 중간체 I-4의 합성:

[0040] 일구 플라스크에 중간체 I-3(0.1mmol)을 첨가하고 피나콜 디보로네이트(0.12mmol), 아세트산칼륨(0.3mmol), Pd(dppf) Cl_2 (0.005mmol), 디옥산(26mL)을 첨가하였다. 온도를 올려 환류시켜 6시간 동안 반응시키고, TLC로 반응이 완료되었음을 모니터링한 후 온도를 낮추어 흡인 여과하고 회전 건조하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체 I-4를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 6.25 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.90 (dt, J = 11.4, 7.0 Hz, 1H), 3.77 (dt, J = 11.4, 7.0 Hz, 1H), 2.52 - 2.32 (m, 1H), 2.12 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.48 (m, 3H), 1.41 (d, J = 15.1 Hz, 12H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{BN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 357.1986, found 357.1983. 수율은 89%이다.

[0041] 중간체 I-5의 합성:

[0042] 일구 플라스크에 중간체 I-4(0.1mmol)를 첨가하고 에탄올:디클로로메탄(5:1) 혼합 용매로 용해시킨 다음, 안트라닐아미드(0.1mmol), 요오드 단일물질(0.1mmol)을 첨가하고 80℃에서 환류시켜 30분~60분 동안 반응시키고, TLC 반응 완료 후 5% 티오황산나트륨을 첨가하여 반응을 퀀칭한 다음, 이염소 및 포화 식염수로 추출하고 유기상을 합병하고 건조하고 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 조생성물을 얻었고, 조생성물을 (석유 에테르:에틸 아세테이트=1:1)로 슬러리화하여 순수한 생성물 I-5를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.32 (m, 2H), 7.13 (td, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.31 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.90 (dt, J = 11.4, 7.0 Hz, 1H), 3.77 (dt, J = 11.4, 7.0 Hz, 1H), 2.52 - 2.32 (m, 1H), 2.12 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.48 (m, 3H), 1.42 (d, J = 15.1 Hz, 12H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BN}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 473.2360, found 473.2357. 수율은 68%이다.

[0043] 중간체 2-2의 합성:

[0044] 이소발레르산(0.1mmol), HATU(0.3mmol)를 테트라히드로푸란 40mL에 용해시킨 다음, DIPEA(0.3mmol)를 첨가하고 실온에서 약 15분 동안 교반한 다음, 원료 2-1(0.1mmol)을 첨가하고 실온에서 교반하면서 1~3시간 동안 반응시킨 후 TLC로 원료 2-1의 반응이 완료되었음을 검출하여 반응을 종료하고 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 2-2를 얻었다.

[0045] 중간체 2-3의 합성:

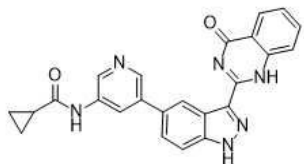
[0046] 일구 플라스크에 중간체 2-2(0.1mmol), 중간체 I-5(0.1mmol), 탄산나트륨(0.3mmol), Pd(dppf) Cl_2 (0.005mmol), 디옥산(9mL), 물(1.5mL)을 첨가하고 공기를 질소로 4회 치환하고 온도를 올려 환류시키고 8시간 동안 반응시켰다. 온도를 낮춘 후, 흡인 여과하고, 회전 건조시킨 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 2-3을 얻었다.

[0047] LH-001의 합성:

[0048] 중간체 2-3(0.1mmol)을 디클로로메탄 5mL에 용해시키고 상온에서 트리플루오로아세트산(1mmol), 트리에틸실란(0.1mmol)을 첨가하고 실온에서 16~24시간 동안 반응시킨 후 TLC로 반응이 완료되었음을 검출하고, 감압 농축하고, 디클로로메탄 및 포화 탄산수소나트륨으로 추출하고, 유기상을 합병하고 건조하고 농축하여 최종 생성물 LH-001을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14.16 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.93 (t, J = 12.4 Hz, 3H),

8.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.26 – 8.17 (m, 1H), 7.98 – 7.82 (m, 4H), 7.61 – 7.51 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 2.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{25}H_{23}N_6O_2$ $[M+H]^+$: 439.1882, found 439.1875.

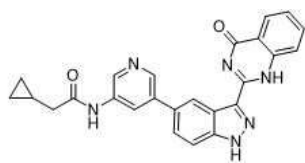
[0049] 실시예 1과 유사한 작업을 채택하여 다음 화합물을 제조하였다:



[0050]

[0051] LH-002

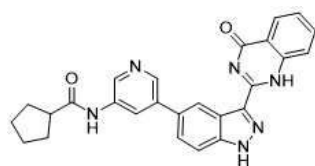
[0052] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14.25 (s, 1H), 12.27 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.91 – 8.82 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.90 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 0.91 (q, $J = 7.9, 5.5$ Hz, 4H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{24}H_{19}N_6O_2$ $[M+H]^+$: 423.1569, found 423.1562.



[0053]

[0054] LH-003

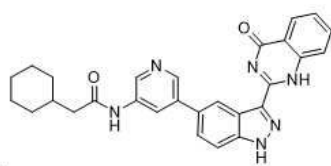
[0055] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14.28 (s, 1H), 12.29 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.61 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 8.03 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.71 – 7.55 (m, 3H), 7.45 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.14 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 2.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.62 – 0.44 (m, 2H), 0.32 – 0.27 (m, 2H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{25}H_{21}N_6O_2$ $[M+H]^+$: 437.1726, found 437.1722.



[0056]

[0057] LH-004

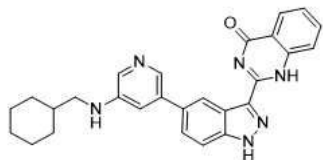
[0058] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14.16 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 10.6$ Hz, 3H), 7.56 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 2.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.99 – 1.57 (m, 8H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{26}H_{23}N_6O_2$ $[M+H]^+$: 451.1882, found 451.1879.



[0059]

[0060] LH-005

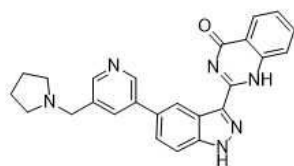
[0061] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.43 (s, 1H), 11.66 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 7.7, 8.3$ Hz, 4H), 7.55 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.86 – 1.66 (m, 6H), 1.25 (q, $J = 11.6, 10.8$ Hz, 3H), 1.05 (q, $J = 11.3$ Hz, 2H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 479.2195, found 479.2191.



[0062]

[0063] LH-006

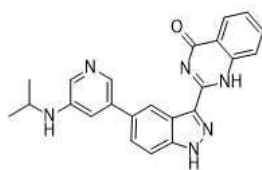
[0064] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.08 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.57 (dt, $J = 8.2, 4.1$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.88 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.77 – 1.60 (m, 5H), 1.26 (t, $J = 10.7$ Hz, 3H), 1.02 (dt, $J = 12.0, 6.0$ Hz, 2H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 451.2246, found 451.2241.



[0065]

[0066] LH-007

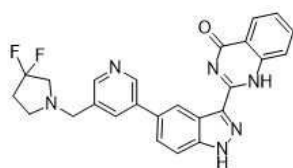
[0067] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.11 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 14.2, 7.9$ Hz, 4H), 7.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.64 (s, 4H), 1.80 (d, $J = 5.3$ Hz, 4H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 423.1933, found 423.1928.



[0068]

[0069] LH-008

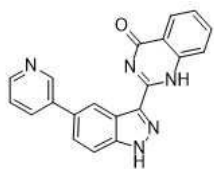
[0070] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.15 (s, 1H), 12.63 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 7.55 (dq, $J = 8.0, 3.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (s, 3H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 397.1777, found 397.1769.



[0071]

[0072] LH-009

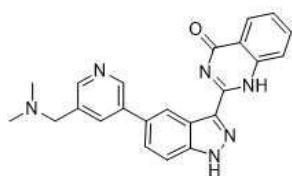
[0073] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.14 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 – 8.13 (m, 2H), 7.88 – 7.69 (m, 4H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.11 (t, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.94 – 2.88 (m, 2H), 2.43 – 2.36 (m, 2H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 459.1745, found 459.1739.



[0074]

[0075] LH-010

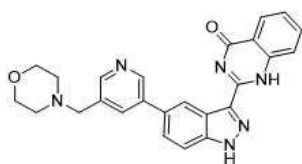
[0076] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.27 (s, 1H), 12.28 (s, 1H), 9.00 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.65 – 8.58 (m, 1H), 8.23 – 8.12 (m, 2H), 7.83 (dd, $J = 9.9, 6.4$ Hz, 3H), 7.73 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 1H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 340.1198, found 340.1192.



[0077]

[0078] LH-011

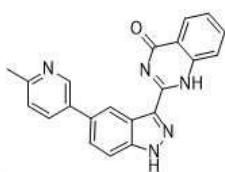
[0079] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.28 (s, 1H), 12.14 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 – 7.69 (m, 4H), 7.45 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.25 (s, 6H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 397.1777, found 397.1771.



[0080]

[0081] LH-012

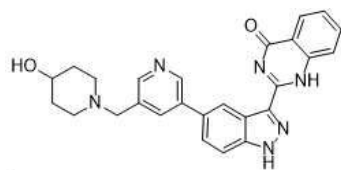
[0082] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.09 (s, 1H), 12.25 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.93 – 7.81 (m, 6H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.64 (d, $J = 4.7$ Hz, 6H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 439.1882, found 439.1879.



[0083]

[0084] LH-013

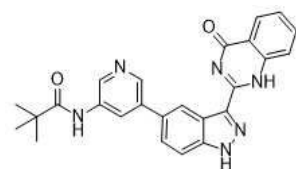
[0085] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.11 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 8.61 – 8.47 (m, 3H), 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.91 – 7.78 (m, 3H), 7.55 (dt, J = 11.2, 5.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 354.1355, found 354.1348.



[0086]

[0087] LH-014

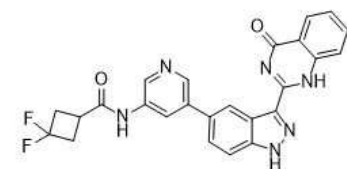
[0088] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.11 (s, 1H), 12.29 (s, 1H), 8.92 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 7.57 (ddd, J = 8.2, 6.0, 2.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.25 (s, 3H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 453.2039, found 453.2041.



[0089]

[0090] LH-015

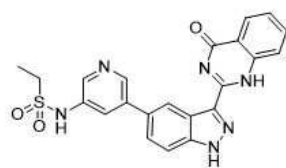
[0091] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.14 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.98 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.29 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.04 – 7.89 (m, 4H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.44 – 1.36 (m, 9H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 439.1882, found 439.1878.



[0092]

[0093] LH-016

[0094] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.21 (s, 1H), 12.29 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.89 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 7.63 – 7.50 (m, 1H), 2.93 – 2.85 (m, 3H), 1.23 (s, 2H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 473.1538, found 473.1532.

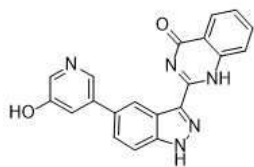


[0095]

[0096] LH-017

[0097] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.14 (s, 1H), 12.31 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.79 (s, 1H),

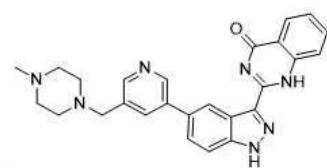
8.52 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 12.0$ Hz, 4H), 7.58 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 1.25 (s, 3H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{22}H_{19}N_6O_3S$ $[M+H]^+$: 447.1239, found 447.1231.



[0098]

[0099] LH-018

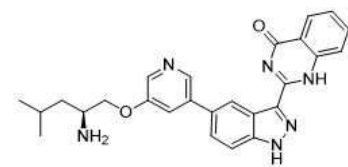
[0100] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14.73 (s, 1H), 12.25 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{20}H_{14}N_5O_2$ $[M+H]^+$: 356.1147, found 356.1141.



[0101]

[0102] LH-019

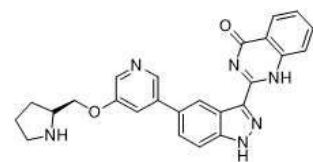
[0103] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14.22 (s, 1H), 12.32 (s, 1H), 9.03 - 8.92 (m, 2H), 8.65 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.18 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 4H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.95 (s, 4H), 2.72 (s, 4H), 2.61 (s, 3H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{26}H_{26}N_7O$ $[M+H]^+$: 452.2199, found 452.2203.



[0104]

[0105] LH-020

[0106] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14.16 (s, 1H), 12.30 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 2H), 7.93 - 7.84 (m, 4H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 4.46 (dd, $J = 10.7, 3.2$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 10.6, 6.7$ Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 1.83 - 1.60 (m, 3H), 0.98 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{26}H_{27}N_6O_2$ $[M+H]^+$: 455.2195, found 455.2191.

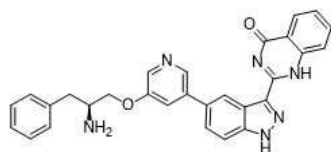


[0107]

[0108] LH-021

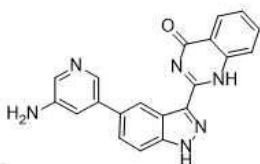
[0109] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14.36 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.22 - 8.08 (m, 2H), 7.72 - 7.52 (m, 4H), 7.45 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.14 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.97 (dt, $J = 9.4, 6.9$

Hz, 1H), 2.79 (dt, $J = 9.3, 6.9$ Hz, 1H), 1.77– 1.65 (m, 3H), 1.41 (ddd, $J = 12.3, 7.6, 6.3$ Hz, 1H), 1.19 (s, 1H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{25}H_{23}N_6O_2$ $[M+H]^+$: 439.1882, found 439.1878.



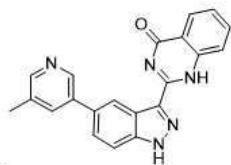
LH-022

^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14.05 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), 8.78 – 8.71 (m, 1H), 8.59 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.18 – 8.05 (m, 2H), 7.71 – 7.51 (m, 4H), 7.44 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 2H), 7.22 – 7.07 (m, 4H), 4.26 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 12.4, 6.9$ Hz, 1H), 3.67 – 3.61 (m, 1H), 3.11 – 2.98 (m, 1H), 2.81 – 2.71 (m, 1H), 1.54 (s, 2H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{29}H_{25}N_6O_2$ $[M+H]^+$: 489.2039, found 489.2029.



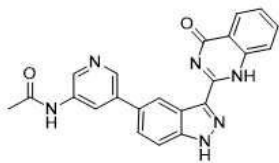
LH-023

^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14.16 (s, 1H), 12.38 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.71 – 7.53 (m, 3H), 7.51 – 7.39 (m, 2H), 7.14 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.50 (s, 2H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{20}H_{15}N_6O$ $[M+H]^+$: 355.1307, found 355.1301.



LH-024

^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14.42 (s, 1H), 12.27 (s, 1H), 8.83 – 8.73 (m, 2H), 8.48 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 2H), 7.45 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.14 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{21}H_{16}N_5O$ $[M+H]^+$: 354.1355, found 354.1350.



LH-025

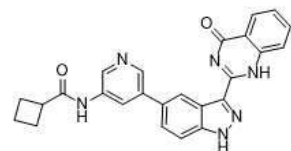
^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14.52 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.58 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.87 – 8.79 (m, 1H), 8.70 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 8.04 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H),

7.71 – 7.55 (m, 3H), 7.45 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.14 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{22}H_{17}N_6O_2$ $[M+H]^+$: 397.1413, found 397.1410.



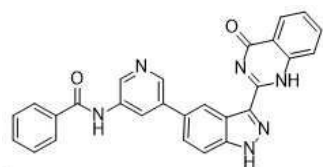
LH-026

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14.62 (s, 1H), 12.12 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.60 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.65 – 7.49 (m, 2H), 7.45 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.14 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 2.37 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 1.69 – 1.55 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{24}H_{21}N_6O_2$ $[M+H]^+$: 425.1726, found 425.1720.



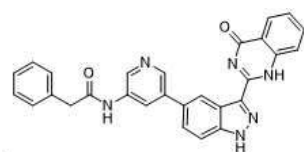
LH-027

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14.55 (s, 1H), 12.14 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.62 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.71 – 7.55 (m, 2H), 7.54 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.45 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.14 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.55 – 2.37 (m, 2H), 2.17 – 1.82 (m, 4H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{25}H_{21}N_6O_2$ $[M+H]^+$: 437.1726, found 437.1719.



LH-028

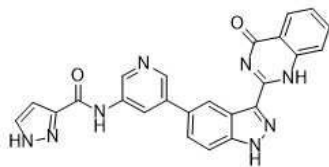
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14.25 (s, 1H), 12.25 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.02 – 7.90 (m, 2H), 7.71 – 7.40 (m, 6H), 7.31 (ddt, $J = 9.6, 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.15 (td, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{27}H_{19}N_6O_2$ $[M+H]^+$: 459.1569, found 459.1560.



LH-029

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14.56 (s, 1H), 12.17 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.61 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.71 (dd, $J = 14.1, 1.4$ Hz, 2H), 8.13 (dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.71 – 7.28 (m,

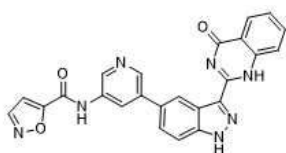
6H), 7.28 – 7.07 (m, 4H), 3.76 (s, 2H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{28}H_{21}N_6O_2$ $[M+H]^+$: 473.1726, found 473.1719.



[0134]

[0135] LH-030

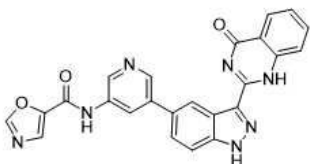
^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14.16 (s, 1H), 12.12 (s, 1H), 12.35 (s, 1H), 9.53 – 9.42 (m, 2H), 8.83 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.19 – 8.02 (m, 2H), 7.71 – 7.55 (m, 3H), 7.45 (td, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{24}H_{17}N_8O_2$ $[M+H]^+$: 449.1474, found 449.1470.



[0137]

[0138] LH-031

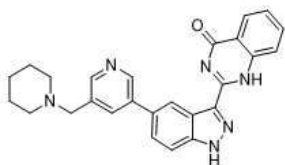
^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14.11 (s, 1H), 12.27 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.80 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.71 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 8.13 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 2H), 7.96 (t, J = 1.3 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{24}H_{16}N_7O_3$ $[M+H]^+$: 450.1315, found 450.1310.



[0140]

[0141] LH-032

^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14.11 (s, 1H), 12.27 (s, 1H), 9.49 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.71 – 7.50 (m, 3H), 7.45 (td, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.14 (td, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{24}H_{16}N_7O_3$ $[M+H]^+$: 450.1315, found 450.1309.

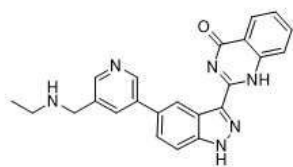


[0143]

[0144] LH-033

^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14.14 (s, 1H), 12.25 (s, 1H), 8.88 – 8.74 (m, 2H), 8.71 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.23 – 8.13 (m, 2H), 7.71 – 7.51 (m, 3H), 7.45 (td, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.43 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 1.62 – 1.36 (m, 6H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for

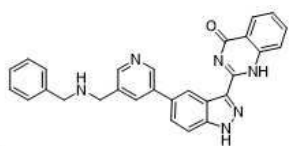
$C_{26}H_{25}N_6O$ $[M+H]^+$: 437.2090, found 437.2088.



[0146]

[0147] LH-034

[0148] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14.63 (s, 1H), 12.32 (s, 1H), 8.86 – 8.70 (m, 3H), 8.18 – 8.04 (m, 2H), 7.71 – 7.51 (m, 3H), 7.45 (td, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.59 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.37 (s, 1H), 1.11 (t, J = 8.0 Hz, 3H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{23}H_{21}N_6O$ $[M+H]^+$: 397.1777, found 397.1770.

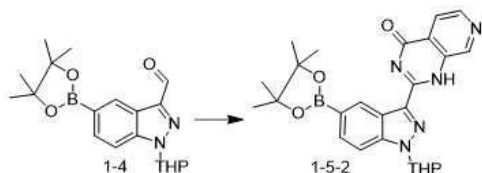


[0149]

[0150] LH-035

[0151] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14.51 (s, 1H), 12.31 (s, 1H), 8.84 – 8.74 (m, 2H), 8.65 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.20 – 8.09 (m, 2H), 7.71 – 7.56 (m, 3H), 7.51 – 7.20 (m, 6H), 7.14 (td, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 4H), 1.69 (s, 1H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{28}H_{23}N_6O$ $[M+H]^+$: 459.1933, found 459.1926.

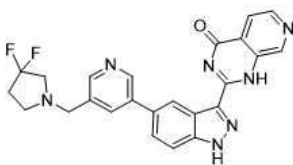
[0152] 실시예 2: LH-036의 합성



[0153]

[0154] 일구 플라스크에 중간체 1-4(0.1mmol)를 첨가하고 디메틸아세트아미드 5mL로 용해시킨 다음, 3-아미노피리딘-4-카르복시아미드(0.15mmol), p-톨루엔설폰산 수화물(0.15mmol), 중아황산나트륨(0.15mmol)을 첨가하여 120℃에서 6~8시간 동안 반응시키고, TLC 반응이 완료된 후 에틸 아세테이트 및 포화 식염수로 3회 추출하고 유기상을 합병하여 건조하고 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 1-5-2를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.31 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.41 – 8.27 (m, 2H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 6.31 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.90 (dt, J = 11.4, 7.0 Hz, 1H), 3.77 (dt, J = 11.4, 7.0 Hz, 1H), 2.52 – 2.32 (m, 1H), 2.12 – 1.91 (m, 2H), 1.86 – 1.48 (m, 3H), 1.42 (d, J = 14.9 Hz, 12H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $C_{25}H_{29}BN_5O_4$ $[M+H]^+$: 474.2313, found 474.2310. 수율은 75%이다.

[0155] 나머지 단계는 실시예 1과 동일하며 화합물 LH-036을 얻었다.

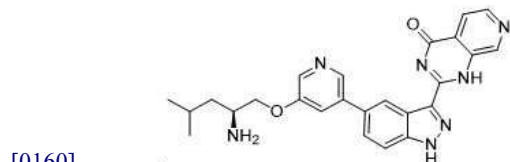


[0156]

[0157] LH-036

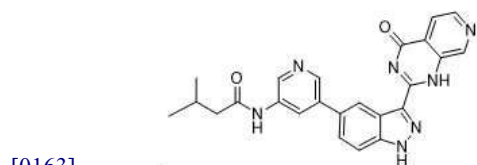
[0158] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.19 (s, 1H), 12.66 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.88 (q, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.17 – 3.08 (m, 2H), 2.93 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.38 (dq, $J = 15.3, 7.9, 7.4$ Hz, 2H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 460.1697, found 460.1690.

[0159] 실시예 2와 유사한 작업을 채택하여 다음 화합물을 제조하였다:



[0161] LH-037

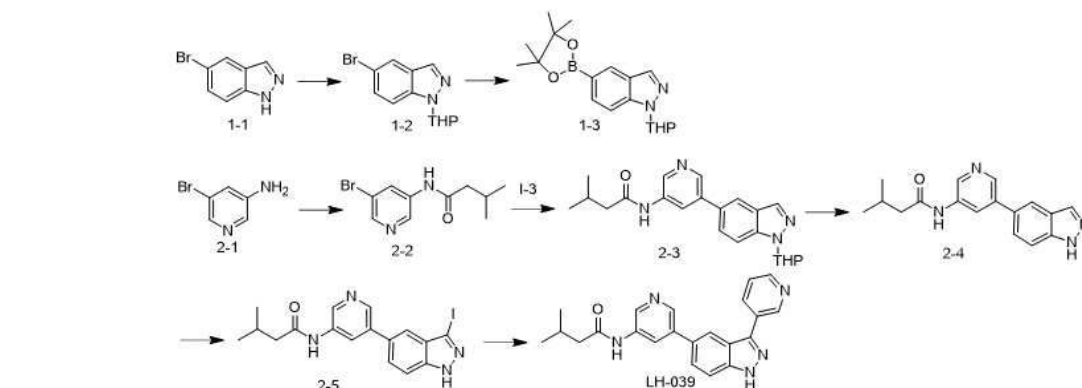
[0162] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.55 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.76 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 16.8, 1.2$ Hz, 3H), 4.33 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 3.23 – 3.13 (m, 1H), 1.73 – 1.58 (m, 2H), 1.58 – 1.40 (m, 1H), 1.34 (s, 2H), 0.99 – 0.82 (m, 6H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 456.2148, found 456.2140.



[0164] LH-038

[0165] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.34 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.64 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.82 – 8.70 (m, 2H), 8.40 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 2.22 – 2.05 (m, 3H), 1.08 – 0.93 (m, 6H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 440.1835, found 440.1835.

[0166] 실시예 3: LH-039의 합성



[0168] 중간체 1-2의 합성:

[0169] 삼구 플라스크에 중간체 1-1(0.1mmol)을 첨가하고 테트라히드로푸란(50mL), p-톨루엔설폰산(0.02mmol)을 첨가한 후 3,4-디히드로피란(0.2mmol)을 실온에서 드롭방식으로 첨가하고 65°C에서 8시간 동안 반응시켰다. TLC 반응이

완료된 후, 감압 하에서 용매를 증발시켜 제거하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체 1-2를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 3.90 (dt, J = 11.4, 7.0 Hz, 1H), 3.77 (dt, J = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 2.38 - 2.16 (m, 1H), 2.04 - 2.01 (m, 2H), 1.84 - 1.65 (m, 1H), 1.58 - 1.32 (m, 2H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 281.0290, found 281.0292. 수율은 85%이다.

[0170] 중간체 1-3의 합성:

[0171] 일구 플라스크에 중간체 1-2(0.1mmol)를 첨가하고 피나콜 디보로네이트(0.12mmol), 아세트산칼륨(0.3mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.005mmol), 디옥산(26mL)을 첨가하였다. 온도를 올려 환류시켜 6시간 동안 반응시키고, TLC 반응이 완료된 후 온도를 낮추어 흡인 여과하고 회전 건조하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체 1-3을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.90 (dt, J = 11.4, 7.0 Hz, 1H), 3.77 (dt, J = 11.4, 7.0 Hz, 1H), 2.40 - 2.21 (m, 1H), 2.16 - 1.91 (m, 2H), 1.85 - 1.48 (m, 3H), 1.40 (d, J = 15.1 Hz, 12H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329.2036, found 329.2033. 수율은 89%이다.

[0172] 중간체 2-2의 합성:

[0173] 원료 2-1(0.1mmol)을 테트라히드로푸란에 용해시킨 후 트리에틸아민(0.15mmol), 이소발레르산 무수물(0.15mmol)을 첨가하고 온도를 올려 환류시켜 6~8시간 동안 반응시키고, TLC로 반응이 완료되었음을 검출한 후 감압 농축하여 용매를 제거하고, 반응액을 얼음 포화 수산화나트륨 용액에 부어 과량의 산무수물을 제거하고 에틸 아세테이트 및 포화 식염수로 3회 추출한 후 유기상을 합병하고 건조하고 농축하여 황색 분말상의 고체 2-2를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.80 (s, 1H), 9.58 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.10 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 6H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 257.0290, found 257.0286. 수율은 85%이다.

[0174] 중간체 2-3의 합성:

[0175] 일구 플라스크에 중간체 2-2(0.1mmol), 중간체 1-3(0.1mmol), 탄산나트륨(0.3mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.005mmol), 디옥산(9mL), 물(1.5mL)을 첨가하고 공기를 질소로 4회 치환하고 온도를 올려 환류시키고 8시간 동안 반응시켰다. 온도를 낮춘 후, 흡인 여과하고, 회전 건조시킨 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 2-3을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.80 (s, 1H), 9.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.25 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.90 (dt, J = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 3.77 (dt, J = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 2.64 - 2.57 (qd, J = 12.4, 7.0 Hz, 2H), 2.39 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 1.91 (m, 2H), 1.85 - 1.48 (m, 3H), 0.95 (dd, J = 15.0, 6.8 Hz, 6H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 379.2134, found 379.2132. 수율은 78%이다.

[0176] 중간체 2-4의 합성:

[0177] 중간체 2-3(0.1mmol)을 테트라히드로푸란 10mL에 용해시키고, 상온에서 p-톨루엔설폰산 수화물(1mmol)을 첨가한 후 온도를 올려 환류시키고 16~24시간 동안 반응시키고, TLC로 반응이 완료되었음을 검출한 후 감압 농축하고 디클로로메탄 및 포화 탄산수소나트륨으로 추출한 후 유기상을 합병하고 건조하고 농축하여 중간체 2-4를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.75 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.24 (m, 2H), 2.24 - 2.05 (m, 3H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 6H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 295.1559, found 295.1554. 수율은 74%이다.

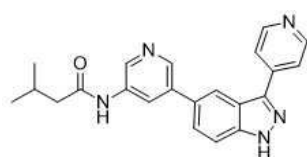
[0178] 중간체 2-5의 합성:

[0179] 중간체 2-3(0.1mmol)을 디메틸포름아미드 5mL에 용해시킨 후 수산화칼륨(0.15mmol), 요오드 단일물질(0.15mmol)을 첨가하고 상온에서 16~24시간 동안 교반한 후 TLC로 반응이 완료되었음을 검출한 후 에틸 아세테이트 및 포화 식염수로 3회 추출하고, 유기상을 합병하고 건조 및 농축하여 중간체 2-5를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.35 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.25 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.4 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 2H), 2.24 - 2.05 (m, 3H), 0.82 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{IN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 421.0525, found 421.0525. 수율은 65%이다.

[0180] LH-039의 합성:

[0181] 일구 플라스크에 중간체 2-5(0.1mmol), 3-피리딘보론산(0.1mmol), 탄산나트륨(0.3mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.005mmol), 디옥산(9mL), 물(1.5mL)을 첨가하고 공기를 질소로 4회 치환하고 온도를 올려 환류시키고 8시간 동안 반응시켰다. 온도를 낮춘 후, 흡인 여과하고, 회전 건조시킨 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 LH-039를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.62 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.49 (dt, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1H), 8.40 - 8.32 (m, 2H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.60 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.14 (dq, $J = 13.5, 6.6$ Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 372.1824, found 372.1818.

[0182] 실시예 3과 유사한 작업을 채택하여 다음 화합물을 제조하였다:

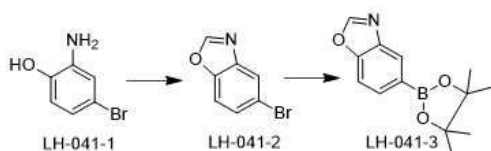


[0183]

[0184] LH-040

[0185] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.74 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.79 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.70 (dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz, 3H), 8.40 - 8.30 (m, 2H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.81 - 7.66 (m, 2H), 2.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.11 (dt, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 372.1824, found 372.1819.

[0186] 실시예 4: LH-041의 합성



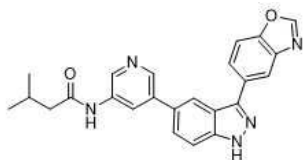
[0187]

[0188] 원료 LH-041-1(2-아미노-4-브로모페놀, 0.1mmol)을 트리에틸 오르토포르메이트에 용해시키고 밤새 환류시킨 후, 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 LH-041-2를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 197.9555, found 197.9523. 수율은 57%이다.

[0189] 일구 플라스크에 중간체 LH-041-2(0.1mmol)를 첨가하고 피나콜 디보로네이트(0.12mmol), 아세트산칼륨(0.3mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.005mmol), 디옥산(25mL)을 첨가하였다. 온도를 올려 환류시켜 6시간 동안 반응시키고, TLC 반응이 완료된 후 온도를 낮추어 흡인 여과하고 회전 건조하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피

로 정제하여 중간체 LH-041-3을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 1.40 (s, 12H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 246.1301, found 246.1281. 수율은 88%이다.

[0190] 나머지 단계는 실시예 3과 동일하며 화합물 LH-041을 얻었다.

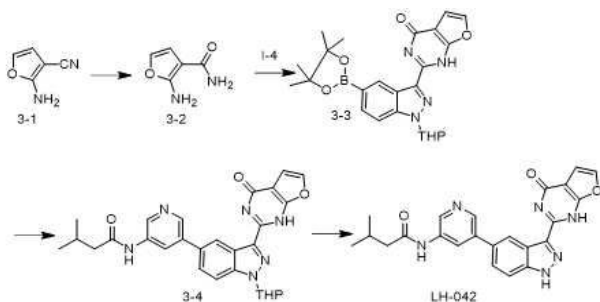


[0191]

[0192] LH-041

[0193] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.44 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 2.25 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 412.1773, found 412.1769.

[0194] 실시예 5: LH-042의 합성



[0195]

[0196] 중간체 3-2의 합성:

[0197] 일구 플라스크에 3-1(0.1mmol)을 첨가하고 과량의 진한 황산을 첨가한 후 상온에서 2시간 동안 교반하고 반응이 완료된 후 반응 시스템을 0°C 로 낮추고, 혼합물을 10% 수산화나트륨 용액으로 알칼리화한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합병한 추출액을 황산마그네슘으로 건조시키고 진공에서 용매를 제거한 다음, 에탄올로 재결정화하여 3-2를 얻었다.

[0198] 중간체 3-3의 합성:

[0199] 일구 플라스크에 중간체 3-2(0.1mmol)를 첨가하고 에탄올로 용해시킨 다음, 실시예 1의 중간체 1-4(0.1mmol), 요오드 단일물질(0.1mmol)을 첨가하고 80°C 에서 환류시키고 8시간 동안 반응시키고, TLC 반응이 완료된 후 5% 티오황산나트륨을 첨가하여 반응을 퀸칭한 다음, 이염소 및 포화 식염수로 추출하고 유기상을 합병하고 건조하고 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 3-3을 얻었다.

[0200] 중간체 3-4의 합성:

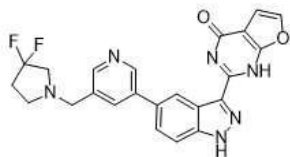
[0201] 일구 플라스크에 실시예 1의 중간체 2-2(0.1mmol), 중간체 3-3(0.1mmol), 탄산나트륨(0.3mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.005mmol), 디옥산(9mL), 물(1.5mL)을 첨가하고, 공기를 질소로 4회 치환한 후, 온도를 올려 환류시키고 8시간 동안 반응시켰다. 온도를 낮춘 후, 흡인 여과하고, 회전 건조시킨 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 3-4를 얻었다.

[0202] LH-042의 합성:

[0203] 50mL의 일구 플라스크에 중간체 3-4(0.1mmol)를 첨가하고 10mL의 디클로로메탄으로 용해시킨 후 과량의 트리플루오로아세트산(1mmol)을 첨가하고 상온에서 밤새 교반하고, TLC로 반응이 완료되었음을 모니터링한 후 진공에

서 농축하여 용매와 과량의 트리플루오로아세트산을 제거하고 모래를 만든 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 LH-042를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.26 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.59 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.64 – 7.49 (m, 2H), 6.88 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.53 – 2.32 (m, 1H), 2.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 429.1675, found 429.1670.

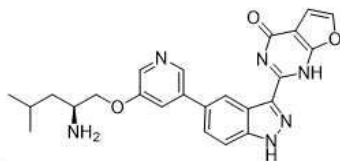
[0204] 실시예 5와 유사한 작업을 채택하여 다음 화합물을 제조하였다:



[0205]

[0206] LH-043

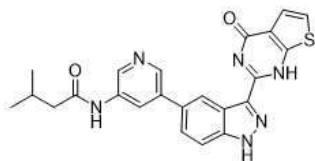
[0207] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.64(s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.74 (dd, $J = 6.1$, 1.5 Hz, 2H), 8.08 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.70 – 2.55 (m, 4H), 1.91 – 1.87 (m, 2H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 449.1538, found 449.1528.



[0208]

[0209] LH-044

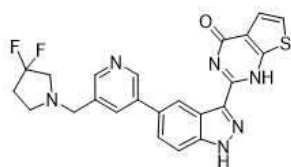
[0210] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.12(s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.79 – 8.71 (m, 1H), 8.60 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.60 (dt, $J = 16.7$, 1.4 Hz, 3H), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 12.4$, 7.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 12.4$, 7.0 Hz, 1H), 3.22 – 3.05 (m, 1H), 1.73 – 1.41 (m, 3H), 1.54 (s, 2H), 0.99 – 0.81 (m, 6H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 445.1988, found 445.1976.



[0211]

[0212] LH-045

[0213] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.24 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.60 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.65 – 7.49 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.32 (dt, $J = 13.6$, 6.8 Hz, 1H), 2.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 445.1447, found 445.1438.



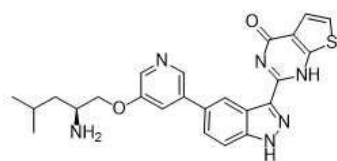
[0214]

[0215]

LH-046

[0216]

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.26 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.81 – 8.68 (m, 2H), 8.10 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.70 – 2.55 (m, 4H), 1.91 – 1.75 (m, 2H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_6\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 465.1309, found 465.1298.



[0217]

[0218]

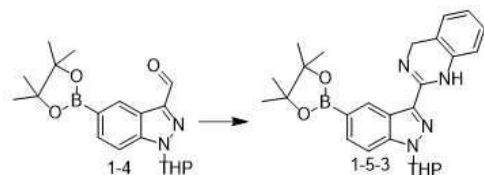
LH-047

[0219]

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.24 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.77 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.60 (dt, $J = 15.1, 1.4$ Hz, 3H), 7.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 3.13 – 2.92 (m, 1H), 1.75 – 1.41 (m, 3H), 1.52 (s, 2H), 0.90 (dd, $J = 15.0, 6.5$ Hz, 6H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 461.1760, found 461.1756.

[0220]

실시예 6: LH-048의 합성

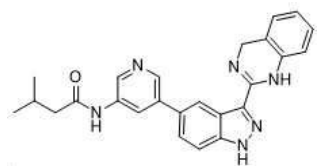


[0221]

[0222]

일구 플라스크에 경로 1 중간체 1-4(0.1mmol)를 첨가하고 디메틸아세트아미드 10mL로 용해시킨 다음, o-아미노벤질아민(0.15mmol), p-톨루엔설폰산 수화물(0.15mmol), 중아황산나트륨(0.15mmol)을 첨가하고 120℃에서 6~8 시간 동안 반응시키고, TLC 반응이 완료된 후 에틸 아세테이트 및 포화 식염수로 3회 추출하고 유기상을 합병하여 건조하고 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 1-5-3을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.24 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 7.04 (td, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.89 (td, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 7.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 3.90 (dt, $J = 11.4, 7.0$ Hz, 1H), 3.77 (dt, $J = 11.5, 7.0$ Hz, 1H), 2.52 – 2.32 (m, 1H), 2.12 – 1.91 (m, 2H), 1.86 – 1.48 (m, 3H), 1.41 (d, $J = 14.9$ Hz, 12H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{BN}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 459.2567, found 459.2558. 수율은 78%이다.

[0223] 나머지 단계는 실시예 1과 동일하며 화합물 LH-048을 얻었다.

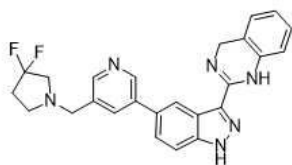


[0224]

[0225] LH-048

[0226] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.36 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.51 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.99 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.62 – 7.47 (m, 2H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 7.04 (td, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.90 (td, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 2.29 (dd, $J = 13.5, 6.8$ Hz, 1H), 2.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 425.2090, found 425.2088.

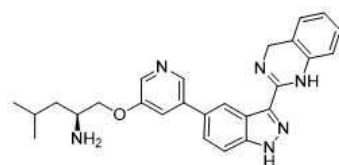
[0227] 실시예 6과 유사한 작업을 채택하여 다음 화합물을 제조하였다:



[0228]

[0229] LH-049

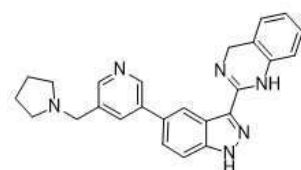
[0230] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.11 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.08 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.15 – 7.05 (m, 1H), 7.04 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.90 (td, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.70 – 2.55 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.91 – 1.75 (m, 2H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 445.1952, found 445.1949.



[0231]

[0232] LH-050

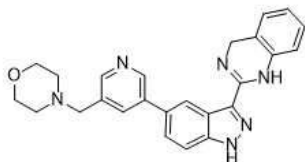
[0233] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.21 (s, 1H), 12.31 (s, 1H), 8.56 – 8.42 (m, 2H), 8.15 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 13.9, 1.2$ Hz, 3H), 7.15 (ddt, $J = 7.4, 2.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.90 (td, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 4.33 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 3.13 – 3.07 (m, 1H), 1.74 – 1.39 (m, 3H), 1.56 (s, 2H), 0.90 (dd, $J = 15.0, 6.4$ Hz, 6H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 441.2403, found 441.2395.



[0234]

[0235] LH-051

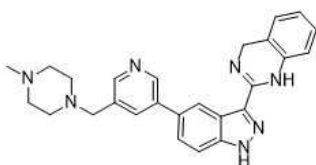
[0236] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.32 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.49 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.10 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.15 (ddt, $J = 7.4, 2.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.90 (td, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 7.4, 2.1$ Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.68 – 2.51 (m, 3H), 2.60 (s, 4H), 1.91 – 1.74 (m, 4H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 409.2141, found 409.2098.



[0237]

[0238] LH-052

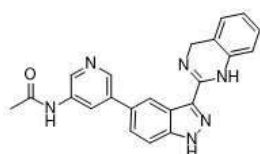
[0239] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.30 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.09 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.15 (ddt, $J = 7.5, 2.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.90 (td, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.58 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.60 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 425.2090, found 425.2081.



[0240]

[0241] LH-053

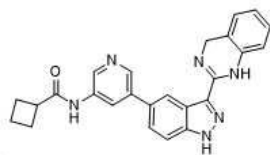
[0242] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.33 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.49 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.10 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.15 (ddt, $J = 7.5, 2.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.90 (td, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.60 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 2.48 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.34 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.24 (s, 3H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 438.2406, found 438.2395.



[0243]

[0244] LH-054

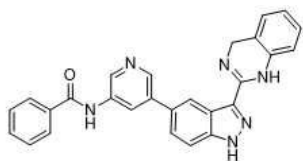
[0245] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.26 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.58 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 2H), 7.15 (ddt, $J = 7.4, 2.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.90 (td, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 383.1620, found 383.1598.



[0246]

[0247] LH-055

[0248] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.26 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.61 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 2H), 7.15 (ddt, $J = 7.4, 2.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.90 (td, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 2.48 (dt, $J = 12.4, 6.8$ Hz, 2H), 2.17 - 1.82 (m, 4H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 423.1933, found 423.1912.

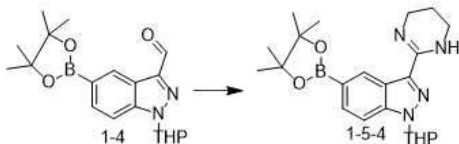


[0249]

[0250] LH-056

[0251] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.26 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 3H), 7.62 - 7.47 (m, 4H), 7.31 (ddt, $J = 9.6, 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.15 (ddt, $J = 7.4, 2.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.90 (td, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 7.4, 2.1$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 445.1777, found 445.1765.

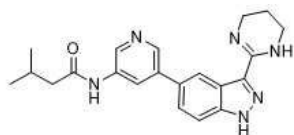
[0252] 실시예 7: LH-057의 합성



[0253]

[0254] 일구 플라스크에 경로 1 중간체 1-4(0.1mmol)를 첨가하고 디메틸아세트아미드 5mL로 용해시킨 다음, 프로필렌디아민(0.15mmol), p-톨루엔설폰산 수화물(0.15mmol), 중아황산나트륨(0.15mmol)을 첨가하여 120℃에서 6~8시간 동안 반응시키고, TLC 반응이 완료된 후 에틸 아세테이트 및 포화 식염수로 3회 추출하고 유기상을 합병하여 건조하고 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 1-5-4를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.22 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 6.22 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 3H), 3.77 (dt, $J = 11.4, 7.0$ Hz, 1H), 3.62 (ddd, $J = 11.9, 4.4, 1.7$ Hz, 2H), 2.52 - 2.32 (m, 1H), 2.12 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.52 (m, 3H), 1.40 (d, $J = 15.1$ Hz, 13H), 1.23 - 1.08 (m, 1H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{BN}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 411.2567, found 411.2566. 수율은 78%이다.

[0255] 나머지 단계는 실시예 1과 동일하며 화합물 LH-057을 얻었다.



[0256]

[0257] LH-057

[0258] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.32 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.58 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.92 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.60 - 7.43 (m, 3H), 3.52 (dt, $J = 9.2$, 5.5 Hz, 4H), 2.30 - 2.10 (m, 2H), 2.09 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 1.60 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 377.2090, found 377.1998.

[0259] 실시예 7과 유사한 작업을 채택하여 다음 화합물을 제조하였다:

[0260]

[0261] LH-058

[0262] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.35 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 4.32 (dd, $J = 12.4$, 7.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 12.4$, 7.0 Hz, 1H), 3.92 (td, $J = 12.2$, 3.1 Hz, 2H), 3.66 (ddd, $J = 11.9$, 4.4, 1.7 Hz, 2H), 3.20 - 3.04 (m, 1H), 1.74 - 1.33 (m, 6H), 1.25 - 1.12 (m, 1H), 0.90 (dd, $J = 15.0$, 6.4 Hz, 6H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393.2403, found 393.2403

[0263]

[0264] LH-059

[0265] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 14.35 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.38 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 15.2$, 1.2 Hz, 3H), 7.45 (s, 1H), 3.93 (td, $J = 12.2$, 3.1 Hz, 2H), 3.63 (ddd, $J = 11.9$, 4.4, 1.7 Hz, 2H), 3.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.03 - 2.87 (m, 1H), 2.78 (dt, $J = 9.6$, 7.0 Hz, 1H), 1.89 - 1.18 (m, 7H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 389.1964, found 389.1971.

[0266]

[0267] LH-060

[0268] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.36 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.07 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.52 (dt, $J = 9.2$, 5.5 Hz, 4H), 2.70 - 2.55 (m, 4H), 1.91 (tt, $J = 15.9$, 6.3 Hz, 2H), 1.60 - 1.55 (m, 2H) ppm. HR-MS(ESI): Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 397.1952, found 397.1946.

[0269] 실시예 8: 본 발명의 일부 화합물의 CLK 패밀리 및 DYEK1A 단백질에 대한 체외 억제 활성

[0270] 가. 실험 방법

[0271] 1. 1X 키나제 반응 완충액 제조

명칭	스톡 용액 농도	부피	최종 농도
Tris	1M(25X)	240 μ L	40mM
MgCl ₂	1M(50X)	120 μ L	20mM
BSA	7.5%(75X)	80 μ L	0.1%
DTT	1M(500X)	3 μ L	0.5mM
ddH ₂ O		5557 μ L	

[0272]

[0273] 2. 효소 활성 실험

[0274] (1) 2X 키나제 배합:

명칭	스톡 용액 농도	최종 농도
DYRK1A	200ng/ μ L	0.2ng/ μ L
CLK1	100ng/ μ L	0.5ng/ μ L
CLK2	100ng/ μ L	0.5ng/ μ L
CLK3	100ng/ μ L	1ng/ μ L
CLK4	100ng/ μ L	0.5ng/ μ L

[0275]

[0276] (2) 4X 기질 혼합물 배합:

	ATP	기질	
명칭	최종 농도	스톡 용액 농도	최종 농도
DYRK1A	30 μ M	5mg/mL	0.1mg/mL
CLK1	50 μ M	10mg/mL	0.1mg/mL
CLK2	50 μ M	10mg/mL	0.1mg/mL
CLK3	30 μ M	5mg/mL	0.1mg/mL
CLK4	50 μ M	10mg/mL	0.1mg/mL

[0277]

[0278] ① 희석 플레이트에서 DMSO를 사용하여 양성 약물의 4배 구배 희석을 수행하였고, 화합물의 최종 시작 농도는 1 & 0.02 & 0.1 μ M이다.

[0279] ② 화합물을 1X 키나제 반응 완충액에 50배 희석하고 진탕기에서 20분 동안 진탕하였다.

[0280] ③ 1X 효소 반응 완충액을 사용하여 2X 키나제를 제조하였다.

[0281] ④ 반응 플레이트의 각 웰에 키나제 2 μ L를 첨가하였다.

[0282] ⑤ 각 웰에 완충액에 희석된 화합물 1 μ L를 첨가하고 플레이트를 밀봉 필름으로 밀봉한 후 1000rpm에서 60초 동안 원심분리하고 25℃에서 10분 동안 인큐베이션하였다.

[0283] ⑥ 4X ATP & sub 혼합액을 1X 효소 반응 완충액으로 배합하고 4X ATP & sub 혼합액 1 μ L를 반응 플레이트에 첨가하였다.

[0284] ⑦ 플레이트를 밀봉 필름으로 밀봉하고 1000rpm에서 60초 동안 원심분리한 후 25℃에서 60분 동안 인큐베이션하였다.

[0285] ⑧ 4 μ L의 ADP-Glo를 384 반응 플레이트에 옮기고 1000rpm에서 1분 동안 원심분리한 후 25℃에서 40분 동안 인

큐베이션하였다.

⑨ 8 μ L의 Detection 용액을 384 반응 플레이트에 옮기고 1000rpm에서 1분 동안 원심분리한 후 25℃에서 40분 동안 인큐베이션하였다.

⑩ BMG 다기능 플레이트 리더를 사용하여 RLU(Relative luminescence unit) 신호를 읽고 신호 강도는 키나제의 활성 정도를 특성화하는 데에 사용하였다.

3. 데이터 분석

(1) 각 웰의 비율을 계산하며;

(2) 억제율은 다음과 같이 계산되었다:

화합물 억제율(% inh)=100%-(화합물-양성 대조)/(음성 대조-양성 대조) $\times$ 100%

(3) IC₅₀을 계산하고 화합물의 억제 곡선을 플롯팅하였다:

아래 비선형 피팅 공식을 이용하여 화합물의 IC₅₀(절반 억제 농도)을 얻었고: Graphpad7.0 소프트웨어를 사용하여 데이터를 분석하였다.

$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\log \text{IC}_{50} - X) \times \text{Hill Slope}))}$;

X: 화합물 농도의 log 값, Y: 억제율(% inhibition).

나. 실험 결과

표 1. 본 발명의 일부 화합물의 효소 활성(IC₅₀)

ID	CLK1	CLK3	CLK4	CLK2	DYRK1A
LH-001	A	A	C	A	B
LH-003	A	A	D	A	C
LH-004	A	B	C	B	B
LH-005	C	C	B	B	B
LH-006	B	C	B	B	B
LH-009	A	A	B	A	A
LH-010	B	B	D	A	B
LH-011	C	C	D	A	C
LH-015	B	B	A	A	A
LH-016	A	B	B	A	B
LH-017	A	D	C	A	A
LH-018	C	B	A	A	A
LH-019	A	D	C	A	B
LH-020	A	C	B	A	A
LH-037	A	A	B	B	A
LH-039	C	A	C	B	B
LH-040	C	B	A	A	A
LH-041	B	A	B	A	B
LH-048	A	A	B	A	A
LH-049	C	B	D	A	A

비고: A: <10nM, B: 10~50nM, C: 50~100nM, D: >100nM.

표 1로부터 알 수 있듯이, 본 발명에 기재된 화합물은 CLK2, DYRK1A에 대해 효과적인 억제 활성을 보여준다. 동시에, LH-020과 같은 본 발명에 기재된 화합물은 더 우수한 CLK2 억제 활성 및 CLK3 선택성을 보여주고(CLK2,

CLK3 및 DYRK1A에 대한 IC_{50} 은 각각 2nM, 81nM 및 3nM이며 CLK3에 대한 선택성 지수는 41.5임), 이는 LH-020이 약리학적 활성을 발휘하고 가능한 부작용을 피할 수 있는 기초를 제공한다.

[0301] 실시예 9: 본 발명의 대표 화합물 LH-020의 골관절염 래트 체내 약효(PD) 결과

[0302] 가. 실험 방법

[0303] 1. 40마리의 래트를 각각 Control(정상 래트 관절강 내 생리식염수 주사), Model(ACLT 모델 래트 관절강 내 생리식염수 주사), 저용량 투약군(ACLT 모델 래트 관절강 내 LH020($1.5 \mu\text{g/kg}$) 주사), 고용량 투약군(ACLT 모델 래트 관절강 내 LH020($6 \mu\text{g/kg}$) 주사)의 4개 군으로 균등하게 나누었다.

[0304] 2. 무릎 골관절염(ACLT 모델)은 래트의 전방 십자인대 절제에 의해 유발되었다.

[0305] 3. 수술 후 첫 주에 생리식염수 또는 LH-020($1.5 \mu\text{g/kg}$, $6 \mu\text{g/kg}$)을 관절강에 주사하였다.

[0306] 4. 투약 후 5주차 연골을 채취하고, RT-qPCR을 통해 연골 관련 프로테아제(MMP3, MMP13, ADAMTS5, IHH 등)의 발현을 검출하였다.

[0307] 나. 실험 결과

[0308] 도 1에 도시된 바와 같이, Control 군(관절강 내 생리식염수 주사)에 비해 관절염 모델에서 연골을 분해하는 프로테아제인 MMP3, MMP13, ADAMTS5, IHH의 발현이 유의하게 상승하였다. 또한, 모델군에 비해 LH-020의 저용량군과 고용량군 모두 MMP3, MMP13, ADAMTS5, IHH의 발현을 유의하게 하향 조절할 수 있으며, 저용량군보다 고용량군이 효과가 더 우수하고, LH-020이 골관절염 치료에 약리학적 작용의 기초를 제공하는 유의한 연골 보호 작용을 갖음을 나타낸다.

도면

도면1

